

Aus der
Neurologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Neurologie
mit Schwerpunkt Neurodegenerative Erkrankungen

**Einfluß eines genetischen Risikoprofil für neurodegenerative
Erkrankungen im Hinblick auf autonome Störungen
als möglicher Frühmarker für die Entwicklung
eines Demenz oder eines Parkinson-Syndroms**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Weiß, Greta Sofie
2023**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professorin Dr. D. Berg

2. Berichterstatter: Professor Dr. O. Rieß

Tag der Disputation: 20.12.2022

Widmung

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Das Parkinson-Syndrom	2
1.1.1	Motorische Symptomatik des idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS)	2
1.1.2	Pathophysiologie des IPS	5
1.1.3	Diagnostik und Therapie des IPS	6
1.2	Verlauf des IPS	7
1.2.1	Risikofaktoren für das IPS	8
1.2.2	Prodromalmarker für das IPS	10
1.2.3	Vorliegen mehrerer Risikofaktoren und Prodromalmarker	12
1.3	Das autonome Nervensystem beim IPS	14
1.3.1	Funktionsweise	14
1.3.2	Das kardiovaskuläre autonome System	16
1.3.2.1	Veränderungen beim IPS und weitere Einflussfaktoren	18
1.3.3	Das sudomotorische autonome System	22
1.3.3.1	Veränderungen beim IPS und weitere Einflussfaktoren	23
1.4	Genetik des Parkinson-Syndroms	25
1.4.1	Familiäre Formen	26
1.4.1.1	Autosomal-dominant vererbte familiäre Formen	27
1.4.1.2	Autosomal-rezessiv vererbte familiäre Formen	28
1.4.2	Genetische Risikofaktoren für das sporadische Parkinson-Syndrom	29
1.4.2.1	Die GBA-Mutation	30
1.4.2.2	Phänotyp von GBA-Mutationsträgern	32
1.4.3	Der genetische Risikoscore	34
1.4.4	Der genetische Risikoscore und phänotypische Besonderheiten	35
1.5	Ziele und Fragestellungen	36
2	Material und Methoden	38
2.1	Überblick über die TREND-Studie	38
2.1.1	Probandenrekrutierung	39
2.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien	39
2.1.3	Studienablauf	40
2.2	Methoden	41
2.2.1	Messung der Herzratenvariabilität (HRV)	41
2.2.2	Messung der sympathischen Hautantwort (SSR)	44

2.2.3	Datenauswertung der HRV	44
2.2.3.1	Zeitbezogene Analyse	45
2.2.3.2	Frequenzbezogene Analyse	46
2.2.4	Datenauswertung der SSR	47
2.2.5	Berechnung des genetischen Risikoscores und Genotypisierung von GBA	50
2.2.6	statistische Auswertung	51
3	<i>Ergebnisse</i>	53
3.1	Unterschiede in den autonomen Daten zwischen niedrigem und hohem genetischen Risiko für ein Parkinson- Syndrom	54
3.1.1	Der genetische Risikoscore	54
3.1.2	Epidemiologische Daten	55
3.1.3	Medikation	57
3.1.4	Erkrankungen	58
3.1.5	Kardiale autonome Daten	59
3.1.6	Sudomotorische autonome Daten	61
3.2	Unterschiede in den autonomen Daten zwischen Probanden mit und ohne GBA-Mutation	62
3.2.1	GBA-Mutation	63
3.2.2	Epidemiologische Daten	63
3.2.3	Medikation	63
3.2.4	Erkrankungen	64
3.2.5	Kardiale autonome Daten	66
3.2.6	Sudomotorische autonome Daten	68
3.3	Unterschiede in den autonomen Daten zwischen Probanden mit und ohne Risikokonstellation aus RBD und Hyposmie	69
3.3.1	Risikokonstellation aus RBD und Hyposmie	69
3.3.2	Epidemiologische Daten	69
3.3.3	Medikation	71
3.3.4	Erkrankungen	72
3.3.5	Kardiale autonome Daten	73
3.3.6	Sudomotorische autonome Daten	76
4	<i>Diskussion</i>	78
4.1	Einfluss genetischen Risikos auf autonome Daten	78
4.1.1	Einfluss genetischen Risikos auf den Phänotyp	78
4.1.2	Der genetische Risikoscore	80
4.1.3	Einflussfaktoren Alter und Depression auf die HRV	81

4.1.4	Einflussfaktoren Alter und Depression auf die SSR	81
4.2	Einfluss der GBA-Mutation auf autonome Daten	82
4.2.1	Die GBA-Mutation	82
4.2.2	Studienlage: Phänotyp von GBA-Parkinson-Patienten	83
4.3	Einfluss der Risikokonstellation aus RBD und Hyposmie auf autonome Daten	85
4.3.1	Risikokonstellation aus RBD und Hyposmie	85
4.3.2	Alters- und Geschlechterunterschied	86
4.3.3	Phänotypische Unterschiede bei Probanden mit Risikokonstellation	87
4.3.4	autonome Funktionsstörungen bei Vorliegen einer RBD und/oder Hyposmie	88
4.3.5	Kardiale autonome Daten	90
4.3.6	Sudomotorische autonome Daten	91
4.4	Mögliche Störfaktoren und Limitationen der Fragestellungen	92
4.5	Schlussfolgerung und Ausblick	96
5	Zusammenfassung	98
6	Anhang	101
7	Tabellenverzeichnis	105
8	Abbildungsverzeichnis	106
9	Literaturverzeichnis	107
10	Erklärung zum Eigenanteil	123
11	Danksagung	125

Abkürzungsverzeichnis

µV	Mikrovolt
BpM	Beats per Minute (Schläge/Minute)
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DRKS	Deutsches Register klinischer Studien
DSM IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Auflage (Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen, 4. Auflage)
E/I- Quotient	Expirations-/Inspirationsquotient
EKG	Elektrokardiogramm
GBA	Glucocerebrosidase
GRS	Genetic risk score (genetischer Risikoscore)
GWAS	Genome-wide association study (genomweite Assoziationsstudien)
HAAS	Honolulu-Asia Aging Study
HF	High Frequency
HRV	Heart Rate Variability (Herzratenvariabilität)
Hz	Hertz (1/s)
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Auflage (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Auflage)
IPS	idiopathisches Parkinson-Syndrom
ISCD	International Classification of Sleep Disorders
L-Dopa	Levodopa
LF	Low Frequency
MIBG	Metaiodbenzylguanidin
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
ms	Millisekunde
MW	Mittelwert
NMSS	Non-Motor Symptoms Scale
NNI	Normal-to-Normal-Intervall (Zeitintervall zwischen zwei Herzschlägen)
OR	Odds Ratio

PARS	Parkinson's Associated Risk Study
PM	Prodromalmarker
pNN50 (%)	prozentualer Anteil an Paaren von RR-Intervallen, die mehr als 50ms auseinanderliegen
PRIPS	Prospective Validation of Risk Markers for the Development of Idiopathic Parkinson's Syndrome
PS	Parkinson-Syndrom
RBD	Rapid eye movement sleep behavior disorder (REM-Schlaf-Störung)
RBDSQ	REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire
REM	Rapid Eye Movement
RMSSD	Root Mean Square of successive differences (Quadratwurzel des Mittelwerts der Summe aller quadrierter Differenzen zwischen benachbarten RR-Intervallen)
RRI	RR-Intervall (Zeitintervall zwischen zwei Herzschlägen)
SD	standard deviation (Standardabweichung)
SDNN	standard deviation of NN intervals
SN+	Hyperechogenität der Substantia nigra
SNP	Single nucleotide polymorphism (Einzelnukleotid-Polymorphismus)
sog.	sogenannt
SSNRI	Selective Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor (selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer)
SSR	Sympathetic Skin Response (sympathische Hautantwort)
SSRI	Selective Serotonin-Reuptake-Inhibitor (selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer)
TREND	Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von Neurodegeneration
ULF	Ultra Low Frequency
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
VK	Variationskoeffizient
VLF	Very Low Frequency

1 Einleitung

Die vorliegende Arbeit ist Teil einer großen, prospektiven longitudinalen Beobachtungsstudie mit dem Namen TREND (Tübinger Erhebung von **Risikofaktoren zur Erkennung von Neurodegeneration**). Ziel dieser ist es, Früherkennungsmarker zu finden, die bereits vor Diagnosestellung einer neurodegenerativen Erkrankung wie dem Parkinson-Syndrom (PS) oder der Alzheimer-Demenz auftreten. Untersucht werden hierfür ältere Probanden, die einen oder mehrere der Prodromalmarker (PM) Riechstörung (Hyposmie), REM (Rapid Eye Movement) - Schlafstörung (RBD) oder Depression, die hinweisend für die Entwicklung einer neurodegenerativen Erkrankung sein können, aufweisen. Durch ein besseres Verständnis pathophysiologischer Vorgänge sowie eine frühzeitige Erkennung der Erkrankungen erhofft man sich die Möglichkeit einer raschen therapeutischen Modulation und Intervention, um den Krankheitsprozess positiv beeinflussen oder gar auf lange Sicht stoppen zu können (Gaenslen et al., 2014).

Vor mehr als 200 Jahren, im Jahr 1817, veröffentlichte der englische Arzt James Parkinson seine „Abhandlung über die Schüttellähmung“, die erstmals die motorischen Parkinson-Symptome Akinese, Rigor und Tremor der nach ihm benannten Erkrankung beschreibt (Kempster et al., 2007). Am Ende seines Buches führte Parkinson bereits autonome Regulationsstörungen als nicht-motorische Symptome in Zusammenhang mit dem PS auf („mysterious sympathetic influence“).

Diese Arbeit geht ausschließlich auf das PS als neurodegenerative Erkrankung ein. Untersucht wird, basierend auf Daten der TREND-Studie, ob bereits genetische Risikofaktoren für das PS und das Vorliegen einer Risikokonstellation aus den zwei PM RBD und Hyposmie, zu einer Veränderung autonomer Daten führen.

1.1 Das Parkinson-Syndrom

Grundsätzlich wird zwischen dem Oberbegriff Parkinson als Syndrom und den verschiedenen Ätiologien (idiopathisches vs. nicht-idiopathisches PS) unterschieden. Nach den „S3-Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, Idiopathisches Parkinson-Syndrom“ (Neurologie, 2016) existieren vier verschiedene Formen des PS, wobei das idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS) mit ca. 75% den größten Anteil bildet. Selten ist das PS genetisch und damit familiär bedingt, benannt dann nach dem jeweils betroffenen Genort. Kommt ein PS im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen vor, spricht man von einem atypischen PS. Genannt seien in diesem Zusammenhang die Multisystematrophie, die Demenz vom Lewy-Körper-Typ, die progressive supranukleäre Blickparese und die kortikobasale Degeneration. Die letzte Gruppe bilden die symptomatischen, sekundären PS, die unterschiedlichster Natur sein können (z.B. ausgelöst durch Medikamente, Tumore, Toxine oder Entzündungen, posttraumatisch oder metabolischer Genese).

Das IPS geht mit einer steigenden Prävalenz und Inzidenz mit zunehmendem Alter einher (Pringsheim et al., 2014, Hirsch et al., 2016) und ist nach der Alzheimer-Demenz die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung (Reeve et al., 2014). Nach Heinzl et al. (2018) lag die Prävalenz in Deutschland im Jahr 2015 bei 511,4/100.000 Einwohnern und die Inzidenz bei 84,1/100.000 Einwohnern. Führt man sich den demographischen Wandel unserer Gesellschaft vor Augen, wird die Dringlichkeit für ein besseres Verständnis und gezielter Therapieoptionen besonders deutlich. Eine Studie von Dorsey et al. (2007) aus dem Jahr 2006 geht von einer Verdopplung der Erkrankungsfälle bis ins Jahr 2030 aus.

1.1.1 Motorische Symptomatik des idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS)

Nach den „S3-Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, Idiopathisches Parkinson-Syndrom“ (Neurologie, 2016) ist das IPS definiert

durch das Auftreten einer Akinese und dem Nachweis eines der drei folgenden Kardinalsymptome:

- **Akinese:** Unter dem Begriff Akinese werden die Verlangsamung (Bradykinese), Verminderung (Hypokinese) oder der Verlust (Akinese) von spontaner Bewegung zusammengefasst (Moustafa et al., 2016). Die Bewegungsstörung äußert sich in einer gestörten Feinmotorik (z.B. Schwierigkeiten beim Schreiben oder Zuknöpfen der Kleidung) oder in einer verminderten Gesichtsmimik. Typisch für das IPS sind außerdem der kleinschrittige Gang (sog. „Trippelschritte“), die vornübergebeugte Haltung, das verminderte Mitschwingen meist eines Armes und die erhöhte Wendeschrittzahl (Rodriguez-Oroz et al., 2009). Gelegentlich ergeben sich auch Schwierigkeiten beim Start oder Stoppen eines Gehvorganges, was als sog. „Freezing“ bezeichnet wird (Jankovic, 2008). Besonders das Symptom der Akinese empfindet der Parkinson-Patient als sehr belastend und alltagseinschränkend, weil jede Bewegung mühsam wird, langsamer und in ihrer Amplitude geringer.
- **Rigor:** Der Begriff Rigor beschreibt eine Tonuserhöhung bei passiver Bewegung des Gelenks. Dieses Symptom kann man in der klinischen Untersuchung provozieren und verstärken, in dem man den Patienten bittet, die Hand der Gegenseite zur Faust zu schließen (Rodriguez-Oroz et al., 2009). Die Symptomkonstellation aus Akinese und Rigor kann zu schweren Schulterschmerzen führen, die im Anfangsstadium eines IPS häufig als muskuloskelettaler Genese fehlinterpretiert werden (Gonera et al., 1997).
- **Ruhetremor:** Mit einer Frequenz von 4-6 Hertz (Hz) liegt beim IPS ein Agonisten-Antagonistentremor vor, der vor allem in Ruhe auftritt. Zu beobachten ist er vornehmlich an der Hand und den Fingern als sog. „Pillendrehtremor“, der sich in rhythmischen Flexions- und Extensionsbewegungen äußert. Dieser insbesondere distal lokalisierte

Tremor verstärkt sich bei geistiger oder emotionaler Beschäftigung. Er sistiert, sobald eine willkürliche Bewegung begonnen wird (Rodriguez-Oroz et al., 2009).

- **Posturale Instabilität:** Normalerweise wird das Körpergleichgewicht kontinuierlich unwillkürlich durch Stellreflexe aufrechterhalten und die eigene Haltung im Sitzen oder Stehen bewusst korrigiert. Als posturale Instabilität wird eine mangelnde Stabilität der aufrechten Körperhaltung beschrieben. Zur Prüfung dieser kann beim Patienten ein „Pull-Test“ durchgeführt werden. Hierfür wird der Patient von hinten oder vorne an beiden Schultern ohne Ankündigung angestoßen. Von einer Störung der Halte- und Stellreflexe kann ausgegangen werden, wenn der Patient mehr als einen Korrekturschritt benötigt (Jankovic, 2008). Meist tritt eine Störung der posturalen Reflexe im mittleren Erkrankungsstadium auf und führt dann aufgrund der Fallneigung und -Angst zu einer deutlich reduzierten Lebensqualität mit sozialer Isolation des Patienten (Crouse et al., 2016). Da dieses Symptom beim IPS erst im Verlauf der Erkrankung auftritt, wird es nach den Kriterien der internationalen Movement Disorder Society nicht mehr zu den Kardinalsymptomen der Erkrankung gerechnet (Postuma et al., 2015). Ein frühes Auftreten posturaler Instabilität findet man hingegen bei der progressiven supranukleären Blickparese, insbesondere bei den Subtypen des Richardson Syndroms.

Entsprechend den klinisch führenden Symptomen unterscheidet man einen Tremordominanztyp (Tremor > Akinese), von einem hypokinetisch-rigiden Typ (Akinese > Tremor) und einem Äquivalenztyp (Akinese = Tremor) (Moustafa et al., 2016). Untenstehende Abbildung 1-1 gibt einen graphischen Überblick über die motorische Parkinson-Symptomatik.

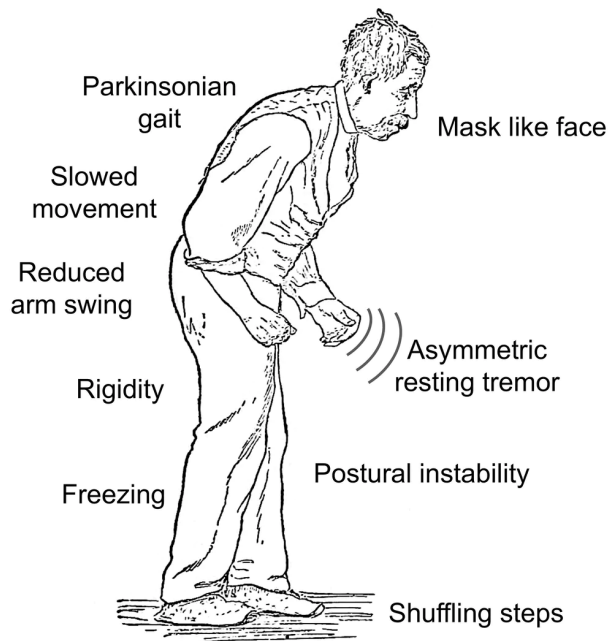


Abbildung 1-1: motorische Parkinson-Symptomatik aus <https://theconversation.com/parkinsons-four-unusual-signs-you-may-be-at-risk-112035> [Zugriff 14.05.22]

1.1.2 Pathophysiologie des IPS

Beim IPS lassen sich Veränderungen der neuronalen Aktivität in einer Schleife vom Neokortex über die Basalganglien und den Thalamus zurück zum Kortex finden. Die entscheidende Rolle der Basalganglien liegt in der Kontrolle und modulierenden Wirkung der motorischen Funktion. Zu den Basalganglien gehören das Corpus striatum, der Globus pallidus, der Nucleus subthalamicus und die Substantia nigra. Durch die Degeneration Dopamin-produzierender Neurone in der Substantia nigra-, Pars compacta-, kommt die motorische Symptomatik der Erkrankung zustande. Neurochemisch kommt es zu einem Dopaminmangel im Striatum (Galvan and Wichmann, 2008). Pathognomonisch lassen sich Einschlusskörperchen, sog. Lewy-Körper, nachweisen, die aus verschiedenen Proteinablagerungen bestehen, wobei der Hauptbestandteil fehlgefaltetes α -Synuklein ist (Gibb and Lees, 1988). Bei Auftreten typisch-motorischer Symptome eines IPS sind bereits 50-70% der Dopamin-

produzierenden Neurone der Substantia nigra degeneriert und unwiderruflich zerstört (Gaenslen et al., 2011).

1.1.3 Diagnostik und Therapie des IPS

Als Goldstandard für die Feststellung eines IPS galten bis vor wenigen Jahren die „UK Parkinson’s Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria“, die einen dreistufigen Algorithmus abfragen, der in Tabelle 6-2 im Anhang eingesehen werden kann und die auch dieser Arbeit zugrunde liegen. Diese werden zunehmend von den Kriterien der internationalen Movement Disorders Society abgelöst, die zum Zeitpunkt der Initiierung der TREND- Studie jedoch nicht vorhanden waren (Postuma et al., 2015). Eine Diagnosestellung nach den „UK Parkinson’s Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria“ ist möglich, wenn das obligate Kriterium Akinese/Bradykinese vorhanden ist, gefolgt von mindestens einem weiteren, in unterschiedlicher Ausprägung auftretenden Kardinalsymptom wie Rigor, Ruhetremor und/oder posturale Instabilität (Reichmann, 2010). Fakultative Begleitsymptome können im sensorischen (Dysästhesie, Hyposmie, Schmerz), vegetativen (Störung des Blutdrucks und/oder der Thermoregulation, der Blasen- und/oder Darmfunktion, der sexuellen Funktion), psychischen (v.a. Depression und Schlafstörung) und kognitiven (v.a. frontale Störung, dementielle Entwicklung) Bereich auftreten (Neurologie, 2016). Eine Einteilung des Schweregrades der Parkinson-Erkrankung kann mittels Hoehn und Yahr-Skala oder der Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS) vorgenommen werden (Neurologie, 2016).

Therapeutisch kommen medikamentöse und nicht-medikamentöse Ansätze gleichzeitig zum Einsatz. Zur medikamentösen Behandlung stehen folgende Arzneimittel zur Verfügung: L-Dopa (Levodopa), Dopaminagonisten, Monoaminoxidasehemmer, Catechol-O-Methyltransferase-Inhibitoren, NMDA-Antagonisten und Anticholinergika. Nicht-medikamentöse Ansätze verfolgen das Ziel, durch Logo-, Ergo- und Physiotherapie die Symptome des Patienten abzumildern und Eigenständigkeit sowie Lebensqualität zu erhalten. Zur Behandlung nicht-motorischer- und Begleitsymptome können zahlreiche konservative Methoden zum Einsatz kommen (z.B. salzreiche Kost,

Kompressionsstrümpfe, Verhaltenstherapie usw.). Die Option der tiefen Hirnstimulation ist bei einem ausgewählten Patientenkollektiv ebenfalls gegeben (Neurologie, 2016).

1.2 Verlauf des IPS

Dem vollen klinischen Erscheinungsbild eines IPS geht eine lange präklinische Phase von durchschnittlich 10,2 Jahren voraus, die als Prodromalphase bezeichnet wird (Gaenslen et al., 2011). Sie ist vor allem durch nicht-motorische Symptome gekennzeichnet, die auch als PM bezeichnet werden und bereits als „Vorboten“ auf einen stattfindenden neurodegenerativen Prozess hinweisen können. Hierzu gehören vor allem die RBD und Depressionen sowie eine Hyposmie (Gaenslen et al., 2014, Postuma et al., 2010a), die in Kapitel 1.2.2 näher erläutert werden.

Pathophysiologisch unterliegt diesem Phänomen eine frühe neuronale Degeneration im Bereich des Hirnstamms, bevor der pathologische Prozess die Substantia nigra selbst betrifft (Postuma and Montplaisir, 2009). Wie bereits in 1.1.3 erwähnt, kann es in der Prodromalphase zudem zu sensorischen, psychischen, kognitiven und vegetativen Symptomen kommen. Vegetativ fällt eine autonome Dysregulation vor allem im kardiovaskulären, gastrointestinalen und urogenitalen System auf (Ziemssen et al., 2006), hierauf wird im Kapitel 1.3 näher eingegangen.

Von den PM abzugrenzen sind Risikofaktoren für das IPS, d.h. Eigenschaften, die eine Person mit sich bringt oder die auf sie einwirken, und die zu einer Erhöhung der Erkrankungswahrscheinlichkeit führen können. Hierzu gehören das Alter und Geschlecht, bestimmte Umwelttoxine, eine positive Familienanamnese sowie im transkraniellen Ultraschall eine Hyperechogenität der Substantia nigra (SN+), als Ausdruck einer Degeneration Dopaminproduzierender Neurone (Berg, 2011) (s. auch Kapitel 1.2.1).

In der späten Prodromalphase, meist 5-6 Jahre vor Diagnosestellung eines IPS, können auch milde motorische Symptome beobachtet werden. Sie entwickeln sich später als nicht-motorische Frühmarker und könnten den Beginn der

motorischen Symptomatik markieren, die im Anfangsstadium der Erkrankung meist erst unter komplexen Herausforderungen/Aufgabenstellungen reproduzierbar wird, da andere Hirnareale über einen gewissen Zeitraum noch kompensatorisch wirken (Berg, 2008).

Nach einer Übersichtsarbeit von Gaenslen et al. (2011) interpretieren Patienten diese milden motorischen Symptome meist fehl und gehen von einer muskuloskelettalen oder psychischen Genese der Beschwerden aus, was zu einer häufigen Konsultation von Allgemeinmedizinern führt, im Durchschnitt 3-6 Jahre vor Diagnosestellung einer neurodegenerativen Erkrankung. Auch eine Studie von de Lau et al. (2006) zeigte, dass 2 von 3 Probanden mit unklaren, frühen motorischen Symptomen, wie Rigidität, Zittern der Extremitäten oder des Kopfes, Hypokinese, Gleichgewichtsstörungen und/oder Stürzen innerhalb von durchschnittlich 5,8 Jahren an einem IPS erkrankten. Gerade die Gleichgewichtsstörung hat große Relevanz für den klinischen Alltag, da es bei 70% aller Parkinson-Patienten folglich zu mindestens einem jährlichen Sturzereignis kommt (Bohnen and Cham, 2006).

1.2.1 Risikofaktoren für das IPS

- **Alter:** Das Alter stellt den stärksten Risikofaktor für ein IPS dar (Berg, 2011). So sind ca. 1% der über 60-Jährigen betroffen, während bei den über 85-Jährigen eine Prävalenz von 5% erreicht wird (Reeve et al., 2014). Es wird davon ausgegangen, dass mit zunehmendem Alter eine Art „Stresskaskade“ in der Substantia nigra einsetzt, die die Neurone zunehmend schwächt und anfälliger für weitere Schädigungen macht. Nervenzellen der Substantia nigra scheinen gegenüber einer mitochondrialen Dysfunktion und/oder gestörten Signalwegen des Proteinabbaus besonders vulnerabel zu sein (Reeve et al., 2014). Interessanterweise scheint es bzgl. des Erkrankungsbeginns auch einen Geschlechterunterschied zu geben, so erkranken Frauen im Durchschnitt später. Diskutiert wird diesbezüglich das über mehrere Jahrzehnte hohe Östrogenlevel der Frau, dass zu einem physiologisch gesteigerten

Dopamin Level im Striatum führen und somit protektiv wirken könnte (Haaxma et al., 2007).

- **Geschlecht:** Zahlreiche Studien geben eine höhere Erkrankungshäufigkeit bei Männern an (de Lau et al., 2004, Baldereschi et al., 2000), so wird in der Literatur von einem bis zu doppelt so hohen Erkrankungsrisiko ausgegangen (Baldereschi et al., 2000). Auch diesbezüglich wird der hormonelle protektive Östrogeneinfluss beim weiblichem Geschlecht diskutiert (de Lau et al., 2004).
- **Hyperechogenität der Substantia nigra (SN+):** Unter der SN+ versteht man eine vermehrte Abgrenzbarkeit der Substantia nigra zum übrigen Hirngewebe sowie eine Größenzunahme, diagnostiziert mit Hilfe eines transkraniellen Ultraschalls. Änderungen der Echogenität entstehen durch veränderte Reflexion der Ultraschallwellen an Grenzflächen. Im Fall der Hyperechogenität der Substantia nigra sind ein erhöhter Eisengehalt des Gewebes (der auch in der Pathophysiologie des IPS eine Rolle spielt) und vermehrte Mikrogliazellen beschrieben. Bei einer Reduktion des dopaminergen Inputs des Striatums von 60-80% kommt es zu der typischen, motorischen Symptomatik des IPS (Berg et al., 2006). Berg (2011) konnte zeigen, dass das Erkrankungsrisiko für ein IPS um den Faktor 17 gesteigert ist, wenn eine SN+ nachweisbar ist. Erwähnenswert ist auch, dass die Ultraschalluntersuchung eine gute Differenzierungsmethode zu verwandten Krankheitsbildern, wie der Multisystematrophie oder der supranukleären Blickparese, darstellt (Walter et al., 2007).
- **Familienanamnese:** Nach Marder et al. (1996) sind Familienangehörige 1. Grades von Parkinson-Patienten, verglichen mit Individuen mit negativer Familienanamnese, von einem doppelt so hohen Erkrankungsrisiko für ein IPS betroffen. Bei ungefähr der Hälfte von ihnen

lässt sich nach Ruprecht-Dorfler et al. (2003) eine SN+ sonographisch nachweisen.

Aufgrund intensiver Forschung in diesem Bereich erweitert sich das Feld von Risikofaktoren für neurodegenerative Erkrankungen ständig, so dass fortlaufend Aktualisierungen zu erwarten sind.

1.2.2 Prodromalmarker für das IPS

Depression: Für die Diagnose einer Depression müssen nach der „International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems“ (ICD-10) (World Health, 1992) zwei der folgenden drei Kardinalsymptome nachweislich sein: gedrückte Stimmung, verminderter Antrieb, Interessenlosigkeit. Zusätzlich müssen vier der folgenden Symptome hinzukommen: Verlust von Freude, eingeschränkte Konzentrationsfähigkeit, schnelle Ermüdung, Schlafstörung, Appetitminderung, herabgesetztes Selbstvertrauen/Selbstwertgefühl, Schuldgefühle, Gewichtsverlust.

Mittlerweile belegen zahlreiche Studien, dass eine Depression einem IPS zeitlich vorausgehen kann – je nach Quellenangabe wird von einer Erhöhung des Erkrankungsrisikos um den Faktor 2-3 im Vergleich zu gesunden Kontrollen gesprochen (Nilsson et al., 2001, Schuurman et al., 2002, Leentjens et al., 2003). Ebenso konnte Cummings (1992) bei 40% aller Parkinson-Patienten auch eine Depression nachweisen, interessanterweise häufiger dann, wenn eine Bradykinese und Gangstörung statt einem Tremor klinisch im Vordergrund standen.

RBD: Normalerweise sind Körperbewegungen während des REM-Schlafes unmöglich, weil es zu einer Tonusminderung der Muskulatur kommt. Diese geht bei einer RBD zeitweise verloren, so dass Menschen ihren Trauminhalt aktiv ausleben. Da es bei der RBD häufig zu Alpträumen kommt, kann es durch das Ausleben der Traumhalte zu selbst- oder fremdschädigenden Verhaltensweisen kommen und der kontinuierliche Schlafablauf wird gestört (Hu, 2020).

Nach der „International Classification of Sleep Disorders“ (ICSD) muss für die Diagnose einer RBD das obligatorische Kriterium „traumbezogene Bewegungen im Schlaf“ erfüllt sein. Fakultative Kriterien stellen folgende dar: potentiell gefährdetes Schlafverhalten (persönliche Verletzungsgefahr oder für den Partner), Ausübung von spezifischen Traumbewegungen, Beeinträchtigung des Schlafes durch die Bewegung. Von diesen muss mindestens eines für die Diagnosestellung hinzukommen (Sateia, 2014). Pathophysiologisch wird vermutet, dass sowohl das Erkrankungsbild der RBD, als auch das der neurodegenerativen Erkrankungen, Folge einer Synukleinopathie ist (Mahowald and Schenck).

Postuma et al. (2009) untersuchten 93 Patienten, die die Diagnose einer idiopathischen RBD im Schlaflabor erhalten hatten, im Follow-Up. Innerhalb von 5 Jahren entwickelten 17,7%, innerhalb von 10 Jahren 40,6% und innerhalb von 12 Jahren 52,4% eine neurodegenerative Erkrankung, vornehmlich ein IPS oder eine Lewy-Body-Demenz. Zu einer vergleichbaren Erkrankungshäufigkeit kam eine Studie von Schenck et al. (1996), in der bei 38% aller Probanden mit idiopathischer RBD nach 12 Jahren ein IPS festgestellt werden konnte. Noch höher war der Anteil in der Studie von Iranzo et al. (2013), in der 3 von 4 Probanden bereits 10 Jahre nach Diagnosestellung einer RBD an einem IPS erkrankten.

Hyposmie: Die Hyposmie beschreibt ein vermindertes Riechvermögen und ist gekennzeichnet durch eine herabgesetzte Geruchsschwelle, -Identifizierung und -Diskriminierung. Die klinische Untersuchung der Geruchsfunktion kann, günstig und simpel, mithilfe von Riechstiften, sog. Sniffin' Sticks erfolgen (Deeb et al., 2010).

Die Angaben zur Prävalenz von Parkinson-Patienten, die gleichzeitig eine Hyposmie aufweisen, reichen je nach herangezogener Quelle, von 45% - 96% (Ansari and Johnson, 1975, Haehner et al., 2011). Zur Frage, ob eine Hyposmie bereits in Personen mit positiver Familienanamnese für ein IPS nachweislich ist, begleiteten Ponsen et al. (2004) 361 Familienangehörige 1. Grades (Geschwister, Eltern, Kinder) von Parkinson-Patienten und unterzogen sie einer

jährlichen Riechtestung sowie einer SPECT-Untersuchung zum Dopamin-Transport. Nach 2 Jahren Follow-Up zeigte sich, dass 10% der Teilnehmer, die sowohl in der Riechtestung die Diagnose einer Hyposmie erhalten hatten, als auch eine deutliche Reduktion der Dopamin-Transporter-Dichte aufwiesen, ein IPS entwickelt hatten.

In der Honolulu-Asia Aging Study (HAAS) wurden Probanden, mit einem Alter zwischen 71 und 95 Jahren und unter Ausschluss einer neurodegenerativen Erkrankung zum Erhebungszeitpunkt, nach ihrer Riechleistung statistisch in Quartile eingeteilt. Es stellte sich heraus, dass jene, die im untersten Quartil eingeordnet wurden, innerhalb von 4 Jahren fünfmal häufiger an einem IPS erkrankten, als Probanden in den beiden obersten Quartilen (Ross et al., 2008).

Wie die Risikofaktoren sind PM Gegenstand intensiver Untersuchungen. Die aktualisierten Kriterien der internationalen Movement Disorders Society zur Diagnose des Prodromalstadiums erhalten weitere, hier nicht genannte (Heinzel et al., 2019).

1.2.3 Vorliegen mehrerer Risikofaktoren und Prodromalmarker

Da ein PM alleine bei geringer Sensitivität für die Vorhersage eines IPS bislang unzuverlässig ist (Postuma et al., 2010a), wurden in großen Studien PM kombiniert, von denen im Folgenden eine Auswahl beschrieben werden soll:

Die in 1.2.2 aufgeführte HAAS-Studie suchte während eines langen Follow-Up-Intervalls von 40 Jahren PM für die Entwicklung eines IPS. Die Autoren konnten zeigen, dass eine Reihe nicht-motorischer Symptome wie ein verminderter Geruchssinn, Obstipation, Tagesmüdigkeit, verlangsamtes Reaktionsvermögen und eine eingeschränkte Exekutivfunktion der Diagnosestellung einer neurodegenerativen Erkrankung vorausgeht bzw. diese nach sich ziehen kann (Ross et al., 2012). Ein einzelner dieser Früherkennungsmarker wies eine zu geringe Sensitivität und Spezifität auf, um Individuen mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko zu identifizieren. So gaben die Autoren der HAAS-Studie den

positiv prädiktiven Wert jedes einzelnen nicht-motorischen Markers für ein IPS mit nur 1,4 -3,7% an. Bei Vorliegen von 2 oder mehr PM – im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne PM - ergab sich zumindest ein bis zu 10-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko.

In der Parkinson's Associated Risk Syndromes Study (PARS) wurden Probanden mit Hyposmie auf das Vorhandensein weiterer PM untersucht (Siderowf et al., 2012). Es zeigte sich, dass sie im Vergleich zu einer Kontrollgruppe signifikant häufiger nicht-motorische Symptome wie Angsterkrankungen, Depressionen, Obstipation oder eine RBD aufwiesen, zudem erste, milde motorische Parkinson-Zeichen. Interessanterweise wiesen auch doppelt so viele Probanden mit vier oder mehr PM eine Hyposmie auf, verglichen mit Teilnehmern, die nur 3 oder weniger präsentierten ($p < 0,0001$).

In einer Arbeit von Liepelt et al. (2011) dominierte bei Probanden mit einer SN+ das männliche Geschlecht, auch berichteten diese Probanden häufiger über eine positive Familienanamnese für das IPS. Signifikante Unterschiede ergaben sich auch bei milden, motorischen Parkinson-Zeichen wie einem einseitig reduzierten Armschwung sowie der Hyposmie. Insgesamt ließen sich bei Probanden mit einer SN+, im Vergleich zu Kontrollen, häufiger ein oder mehrere weitere PM nachweisen (9,2% vs. 2,1%).

Unterstützt werden diese Erkenntnisse auch durch Baseline-Ergebnisse der TREND-Studie von Gaenslen et al. (2014), in der die Anzahl der PM Hyposmie, RBD und Depression positiv mit weiteren nicht-motorischen Symptomen korrelierte ($p < 0,001$).

Folgende Screening-Trias zeigte in der Prospective Validation of Risk Markers for the Development of Idiopathic Parkinson's Syndrome (PRIPS) - Studie mit einer Sensitivität von 80% und einer Spezifität von 90,6% den größten Vorhersagewert für ein IPS an: 1.) Alter 2.) positive Familienanamnese und/oder eine Hyposmie 3.) SN+. Der positive prädiktive Wert für ein IPS war hierunter mit

6,1% im Vergleich zu einem „single screening instrument“ relativ hoch, allerdings immer noch zu gering, um als relativ kostspielige Methode in großem Umfang eingesetzt zu werden (Berg et al., 2013).

1.3 Das autonome Nervensystem beim IPS

Das autonome Nervensystem ist im Rahmen des multisystemischen Krankheitsprozesses beim IPS sehr früh involviert und erste Symptome vegetativer Dysfunktion lassen sich bereits 11-20 Jahre vor Diagnosestellung einer neurodegenerativen Erkrankung detektieren (Postuma et al., 2013). Die Angaben über die Prävalenz autonomer Funktionsstörungen bei Parkinson-Patienten reichen von 40-70% (Chaudhuri et al., 2006). Über die Hälfte der beeinträchtigten Fälle nimmt die Veränderungen als belastend und Lebensqualität mindernd wahr, zumal sie über ein relativ langes Zeitintervall schleichend zunehmen (Ziemssen et al., 2006). Autonome Dysfunktionen haben bei einigen Parkinsonpatienten sogar einen größeren Einfluss auf die Lebensqualität als die motorische Symptomatik (Visser et al., 2008).

Folgende Auflistung soll einen groben Überblick über die betroffenen Bereiche geben: urogenitales System (Blasenentleerungsstörung, erektile Dysfunktion), gastrointestinales System (Obstipation), kardiovaskuläres System (orthostatische Hypotonie), Störungen der Thermoregulation (Schweißsekretionsstörung) (Ziemssen et al., 2006). Nach Postuma et al. (2013) erreicht allerdings keiner dieser Marker für sich genommen eine Sensitivität und Spezifität größer 80%.

In den nachfolgenden Kapiteln wird insbesondere näher auf das kardiovaskuläre und thermoregulatorische autonome System eingegangen, da diese für die Beantwortung der Fragestellungen der Arbeit essentiell sind.

1.3.1 Funktionsweise

Die Beschreibung der Funktionsweise des autonomen Nervensystems ist der Übersichtsarbeit von Ziemssen et al. (2006) entnommen. Das autonome

Nervensystem, als komplexes neuronales Netzwerk, reguliert verschiedene Organsysteme (s. 1.3) und ist für die Homöostase in unserem Körper zuständig. Funktionen wie die Sekretion exokriner Drüsen und die Pupillenreaktion unterliegen ihm ebenso. Es arbeitet weitgehend unwillkürlich, kann jedoch indirekt beeinflusst werden. Ankommende Informationen aus der Peripherie werden als „autonome Afferenzen“ im Gehirn verarbeitet und eine Reizantwort in Form einer „autonomen Efferenz“ an das jeweilige Zielorgan ausgegeben. Zum vegetativen System gehören der Sympathikus und der Parasympathikus, die als gegenläufige Komponenten agieren, sowie das enterische Nervensystem.

Die kurzen präganglionären Fasern des Sympathikus entstammen dem thorakolumbalen Rückenmark und werden in den para- und prävertebralen Ganglien auf postganglionäre umgeschaltet. Die parasympathischen Fasern verlaufen mit den Hirnnerven III, VII, IX und X und den sakralen Spinalnerven. Vervollständigt werden die autonomen Reflexbögen durch Afferenzen, die den Rezeptoren der Viszeralorgane entspringen und über autonome und somatische Nerven fortgeleitet werden. Die höchste Instanz in diesem System stellt der Hypothalamus als zentrales Regulativ dar. Eine autonome Dysfunktion kann in einer Fehlfunktion im afferenten, efferenten oder zentralen Teil des Reflexbogens begründet sein.

Die Aktivierung des sympathischen Nervensystems, als unser „Notfallsystem“, führt zu einer Pupillenerweiterung, Erhöhung der Herzfrequenz, der myokardialen Kontraktilität und des peripheren Widerstands. Eine gesteigerte Aktivität des Parasympathikus, als unser „Ruhe- und Erholungssystem“, schlägt sich in einer Pupillenverkleinerung, Abnahme der Herzfrequenz und kardialer Pumpfunktion, sowie einer Steigerung der Verdauungsfunktion nieder.

Das enterische Nervensystem bildet ein eigenständiges komplexes Nervengeflecht zur Regulation von Motilität und Sekretion im Magen-Darm-Trakt. Es erfährt zusätzlich den Einfluss von Sympathikus und Parasympathikus.

1.3.2 Das kardiovaskuläre autonome System

Als sinnvolles Untersuchungstool der kardialen autonomen Funktion hat sich die Herzratenvariabilität (HRV) herausgestellt (Sztajzel, 2004). Die HRV gibt Auskunft darüber, wie gut sich der Körper an neue Situationen und Veränderungen anpassen kann. Sie lässt eine Beurteilung des Status und der Funktion zentraler Oszillatoren, der sympathischen und parasymphathischen Efferenz, der humoralen Faktoren und des Sinusknotens zu. Zur Erfassung der HRV eignet sich eine sehr leichte, kostengünstige und nicht invasive Untersuchung mit Hilfe des Elektrokardiogramms (EKG), welches den Herzrhythmus aufzeichnet.

Definiert ist die HRV als Veränderung der Zeit zwischen zwei Kontraktionen der Herzkammern. Abgelesen im EKG wird der Abstand zwischen zwei R-Zacken, welcher als RR- Intervall (RRI) bezeichnet wird und in Abbildung 1-2 dargestellt ist. In der Literatur wird teilweise auch von einem NN-Intervall (NNI) gesprochen, wobei die Definition dieselbe ist. Das RRI variiert je nach Situation und unterliegt somit Schwankungen (Malik, 1996, Sztajzel, 2004). Aus dem EKG lassen sich noch weitere HRV-Parameter ermitteln, die in Kapitel 2.2.3 näher erläutert werden.

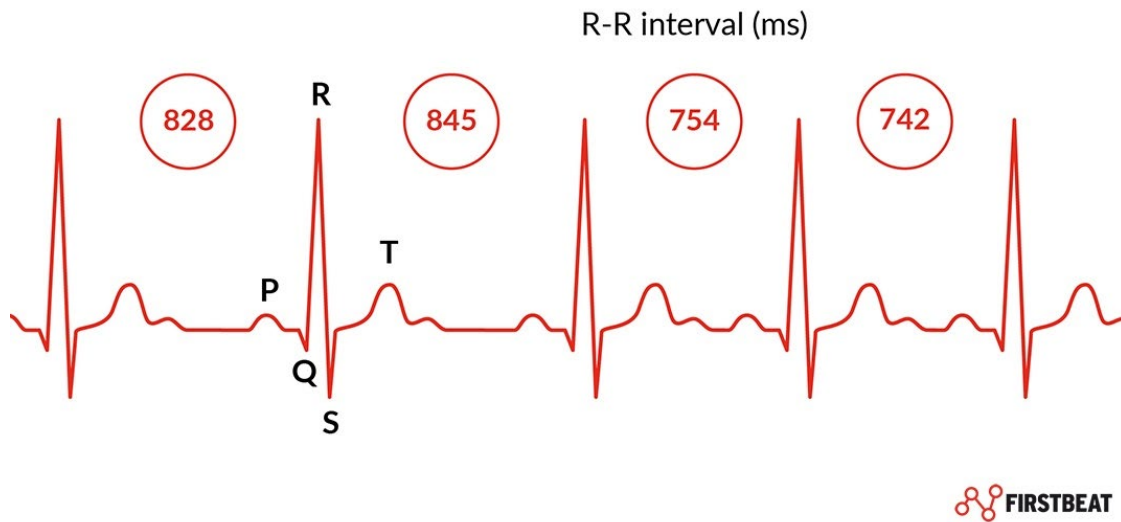


Abbildung 1-2: RR-Intervalle im EKG aus <https://www.firstbeat.com/en/blog/what-is-heart-rate-variability-hrv/> [Zugriff 14.05.22]

Bereits physiologisch kommt es während der Atmung in Ruhe zu Veränderungen in der Herzfrequenz, welche als „respiratorische Sinusarrhythmie“ bezeichnet wird. Die Herzfrequenz nimmt während der Inspiration zu und während der Expiration ab. Auch Sympathikus und Parasympathikus wirken über den Sinusknoten, den „Taktgeber des Herzen“, stimulierend oder hemmend auf die Herzfrequenz, je nach körperlich oder mentaler Verfassung. Eine hohe HRV ist somit Ausdruck eines guten Anpassungsvermögens des Organismus an neue Situationen, die ihm eine schnelle Reaktion und adäquate Anpassung ermöglicht; eine verminderte HRV demgegenüber kann über kardiale Arrhythmien das Mortalitätsrisiko steigern (Franciosi et al., 2017).

Als weitere Untersuchungsmethode des kardiovaskulären autonomen Nervensystems soll die Metaiodbenzylguanidine (MIBG) – Szintigraphie aufgeführt werden, die kardiale Denervierungsprozesse bildlich ablichtet. ¹²³I-MIBG entspricht dem physiologischen Analogon von Noradrenalin und gilt als Marker für die Aufnahme und den Transport des Transmitters in präsynaptische Nervenendigungen. Eine verminderte Anreicherung von MIBG im Herzmuskel, insbesondere in sympathischen Efferenzen, bei erhaltener Anreicherung im

restlichen Mediastinum (vermindertes Herz/Mediastinum-Verhältnis), spricht für einen Morbus Parkinson. Ein normales Herz-Mediastinum-Verhältnis dahingegen kann bei Abgrenzungsschwierigkeiten zwischen klinisch ähnlichen Symptomen eher für ein atypisches PS oder eine Multisystematrophie sprechen (Kawazoe et al., 2019, Nagayama et al., 2005).

1.3.2.1 Veränderungen beim IPS und weitere Einflussfaktoren

Klinisch äußert sich die häufigste Störung im kardiovaskulären autonomen System bei Parkinson-Patienten als orthostatische Hypotension, wobei klinisch-diagnostisch ein anhaltender Abfall des systolischen Blutdrucks um 20 mmHg und des diastolischen um 10 mmHg innerhalb von drei Minuten nach aktivem Aufstehen aus dem Liegen heraus oder durch passives Aufrichten auf dem Kipptisch beobachtet werden kann (Senard et al., 2001). Von Seiten des Patienten werden Symptome wie Schwindel, Schwäche, Übelkeit und Sehstörungen wahrgenommen; pathophysiologisch kommt es zu einer Störung der sympathisch-noradrenergen Innervation und einem Defekt in den Barorezeptoren (Goldstein, 2003). Die Angaben zur Prävalenz orthostatischer Dysregulation reichen bei Parkinson-Patienten von 20% (Senard et al., 1997) - 78% (Wenning et al., 1999). Differentialdiagnostisch ist an eine verminderte Flüssigkeitsaufnahme, die Nebenwirkung von Dopaminagonisten oder Mao-B-Hemmern zu denken; auch kann eine Hypotonie-Neigung nach Nahrungsaufnahme oder Belastung beobachtet werden (Ziemssen et al., 2006).

Zusätzlich zur sympathischen Schädigung wird eine parasympathische aufgeführt, die nach Awerbuch and Sandyk (1994) bei 4 von 5 Parkinson-Patienten beobachtet werden konnte, und zwar schon relativ früh im Krankheitsverlauf. Dass die parasympathische Schädigung des kardiovaskulären autonomen System dann mit Fortschreiten der Erkrankung zunimmt, postulieren Piha et al. (1988).

Eine veränderte HRV bei Parkinson-Patienten wird in der Literatur vielfach beschrieben (Brisinda et al., 2014, Maetzler et al., 2015). Kallio et al. (2000)

stellten zudem einen Zusammenhang zwischen der Art der motorischen Beeinträchtigung und einer verminderten HRV bei Parkinson-Patienten fest. Dominierte die Symptomkonstellation aus Hypokinese und Rigor im Anfangsstadium eines IPS, waren die Veränderungen im autonomen kardiovaskulären System ausgeprägter als bei Vorliegen eines Tremors. In einer Studie von Linden et al. (1997) wird die Krankheitsdauer als ausschlaggebend für den Schädigungsgrad des kardiovaskulären autonomen Systems angesehen, so konnte eine verminderte HRV erst in fortgeschrittenem Krankheitsstadium festgestellt werden. Signifikante Unterschiede ergaben sich erst nach fünf Jahren Krankheitsaktivität, andernfalls waren die Ergebnisse vergleichbar zur Kontrollgruppe. Auch bei Patienten mit Morbus Alzheimer wird eine reduzierte HRV beschrieben, so waren in einer Studie von Zulli et al. (2005) bereits Probanden mit milden kognitiven Defiziten betroffen, zudem zeigte sich eine Verschlechterung der HRV-Parameter im weiteren zeitlichen Krankheitsverlauf.

Einen pathophysiologischen Erklärungsansatz lieferten Braak et al. (2003), die nachweisen konnten, dass pathologische Veränderungen beim Parkinson-Patienten im Bereich des Hirnstamms, Hypothalamus und der sympathischen Ganglien auftreten, noch bevor die Substantia nigra selbst oder andere Bereiche des Gehirns betroffen sind. Die genannten Hirnareale stellen dabei wichtige Gebiete für die Steuerung autonomer Funktionen dar.

Bei der Interpretation der HRV-Daten müssen auch eine Reihe anderer Faktoren berücksichtigt werden, die Einfluss auf das kardiovaskuläre autonome System nehmen können. Diese Faktoren haben primär für das IPS keine Bedeutung, sind aber für die Einordnung in das Gesamtbild wichtig.

Durch den Rückgang sympathischer und parasympathischer Modulation sowie den Verlust zirkadianer Variabilität gilt bereits das Alter als Risikofaktor für eine verminderte HRV (Stein et al., 1997, Umetani et al., 1998). So stellten Brown et al. (2012) zwar eine verminderte HRV bei Parkinson-Patienten fest, allerdings

ohne signifikanten Unterschied zur gesunden, altersentsprechenden Kontrollgruppe.

Zum Einfluss des Geschlechts liegen eine Reihe an Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen vor. Stein et al. (1997) bestätigten eine verminderte HRV im Alter, allerdings mit vergleichbaren Ergebnissen zwischen den Geschlechtern. Eine verminderte HRV bei Frauen unter dem 30. Lebensjahr fiel Umetani et al. (1998) auf, die nach dem 50. Lebensjahr nicht mehr nachweisbar war. Wieder andere sehen das weibliche Geschlecht im Hinblick auf einen generell erhöhten Vagotonus im Vorteil (Abhishekh et al., 2013).

Der regelmäßige Konsum von Nikotin und Alkohol geht mit einer Reduktion der HRV einher (Rajendra Acharya et al., 2006, Yuksel et al., 2016). Zeskind and Gingras (2006) stellten bereits eine verminderte HRV bei noch ungeborenen Feten fest, die während der Schwangerschaft dem Nikotinkonsum ihrer Mütter ausgesetzt waren. Interessanterweise schien der Grad der Schädigung mit der konsumierten Zigarettenanzahl im ersten Trimester zu korrelieren.

Besonders junge Menschen mit BMI-Erhöpfung fallen mit veränderten HRV-Parametern auf, was Ausdruck einer verminderten Aktivität von Para- und Sympathikus darstellt (Baum et al., 2013). Besonders bedeutend erscheint diese Tatsache, da die Fettleibigkeit in unserer Gesellschaft sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen kontinuierlich zunimmt (Flegal et al., 2010). Schon lange ist bekannt, dass das Verteilungsmuster des Körperfettes relevant für die Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen, der Arteriosklerose und/oder dem Diabetes mellitus Typ II ist. So geht man heutzutage davon aus, dass das viszerale weitaus stärker in den metabolischen Haushalt eingreift als das generalisierte, subkutane Fettgewebe (Neeland et al., 2019).

Eine Mitbeteiligung des autonomen Nervensystems bei der Diabeteserkrankung ist schon seit langem bekannt (Rajendra Acharya et al., 2006). In einer Studie von Vinik et al. (2003) fiel bei jedem 5. Patient eine verminderte HRV auf, die im

weiteren Verlauf zu Komplikationen wie einer silenten Myokardischämie und damit zu einer erhöhten Mortalität führen kann. Die Messung der HRV hat somit besonders für den Diabetes-Patienten klinische Relevanz, da Mediziner frühzeitig medikamentös kardioprotektiv einem komplikativen Verlauf vorbeugen können.

Auch Patienten mit psychischen Erkrankungen wie einer Depression, Angststörung, posttraumatischen Belastungsstörung und/oder Schizophrenie weisen eine veränderte HRV auf (Moon et al., 2013). Studien gehen davon aus, dass diese auf eine reduzierte parasympathische und erhöhte sympathische Aktivität zurück zu führen ist. Die Imbalance der beiden Gegenspieler spiegelt sich in einem veränderten Katecholaminspiegel wieder (Cohen et al., 1999).

Hypertoniker fallen mit einer verminderten HRV auf. Auch gesunde Menschen mit reduzierter HRV entwickeln häufiger einen arteriellen Hypertonus im Verlauf (Singh et al., 1998). Ebenso konnten Veränderungen der HRV bei einer Reihe von Patienten mit kardialen Erkrankungen, insbesondere bei der koronaren Herzerkrankung, kardialen Arrhythmien, der chronischen Herzinsuffizienz und der myokardialen Dysfunktion sowie bei Klappenanomalien, nach Herztransplantation und Implantation von Herzschrittmachern (Malik, 1996), festgestellt werden.

Zudem nimmt eine Vielzahl an Medikamenten Einfluss, so scheinen vor allem anticholinerg wirkende Medikamente die HRV zu verändern, wobei auch bei Psychopharmaka wie den Benzodiazepinen, den Sedativa und den Antidepressiva ein solcher Effekt beschrieben ist (Malik, 1996) . Bei Letzteren kommt es typabhängig zu unterschiedlicher Auswirkung auf das autonome Nervensystem. Trizyklische Antidepressiva und die selektiven Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (SSNRI) reduzieren die HRV, wohingegen die Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI) sie anheben (Moon et al., 2013).

1.3.3 Das sudomotorische autonome System

Die Beschreibung des autonomen Systems der Sudomotorik (d.h. der autonomen Regulation der Schweißdrüsenaktivität) ist der Übersichtsarbeit von Vetrugno et al. (2003) entnommen. Grundsätzlich kann das sudomotorische System funktionell eingeteilt werden in ein thermoregulatorisches und emotionales System. Thermoregulatorisches Schwitzen dient der Wärmeabgabe und wird vor allem durch eine Vasodilatation der Gefäße bewirkt. Es setzt ein, wenn Menschen einer gewissen Arbeitsbelastung, einer hohen Umgebungstemperatur oder -Feuchtigkeit ausgesetzt sind. Emotionales Schwitzen führt zu einer kutanen Vasokonstriktion und vollzieht sich vor allem palmoplantar. Es setzt mit einer Latenzzeit von durchschnittlich 1-2,5 Sekunden nach einem emotionalen (Schreck-) Reiz ein.

Man geht davon aus, dass die sympathische Efferenz zu den Schweißdrüsen des thermoregulatorischen und emotionalen Schwitzens identisch ist. Das thermoregulatorische System unterliegt vor allem dem „Kontrollzentrum“ Hypothalamus, wohingegen das emotionale dem limbischen System untergeordnet ist. Moduliert werden beide Systeme von kortikalen und subkortikalen Strukturen.

Zur Wärmeregulation nehmen Thermorezeptoren in der Haut und den Eingeweiden die Temperatur wahr, um sie an das Rückenmark und den Hypothalamus weiter zu leiten. Dort findet eine interne Verarbeitung statt und der Hypothalamus vergleicht die gemessene Temperatur mit dem Sollwert. Wird eine Differenz wahrgenommen, entsendet der Hypothalamus ein efferentes Signal, welches zu einer angemessenen Reaktion der Schweißdrüsen führt.

Die sympathische Schweißantwort („sympathetic skin response“, SSR) gilt als Untersuchungsmethode für das sudomotorische autonome System, um die Reaktion der Sympathikus-innervierten Schweißdrüsen auf einen Reiz zu untersuchen. Gemessen werden eine vorübergehende Potentialänderung der Hautoberfläche und eine Veränderung des Hautwiderstandes. Die am Ende der

Messung aufgezeichnete Hautantwort setzt sich aus der afferenten Leitungszeit, der zentralen Verarbeitungszeit und der sudomotorisch-efferenten Leitungszeit zusammen. Es handelt sich hierbei um eine Methode, die schon viele Jahre existiert und weit verbreitet ist. Der Vorteil liegt in ihrer Einfachheit, ihr Nachteil in der Variabilität und Habituation der Reizantwort. Die detaillierte Vorstellung und Erläuterung der SSR-Parameter ist Kapitel 2.2.4 zu entnehmen.

1.3.3.1 Veränderungen beim IPS und weitere Einflussfaktoren

Subjektiv nimmt ein Drittel bis die Hälfte aller Parkinson-Patienten eine verminderte oder gesteigerte Schweißsekretion wahr, wobei über nächtliches, zeitweises Schwitzen, vor allem im Gesicht und im Bereich des Oberkörpers, vermehrt berichtet wird (Ziemssen et al., 2006, Mano et al., 1994). Häufig korreliert auch das Auftreten einer schweren Akinese mit einer heftigen „Schwitzattacke“ (Ziemssen et al., 2006). Werden die Schweißsekretionsstörungen als sehr störend und belastend wahrgenommen, kommt eine Therapie mit Anticholinergika oder nebenwirkungsärmeren Salbeiextrakten in Betracht; bei anfallsartigen Schwitzattacken können bedarfsweise Betablocker eingesetzt werden, bei fokalen Hyperhidrosen topische Externa oder Botulinumtoxininjektionen (Ziemssen et al., 2006).

Eine veränderte SSR bei Parkinson-Patienten wurde bereits in einigen Studien beschrieben (Braune et al., 1997, Choi et al., 1998), die sich in einer Zunahme der Latenzzeit, einem Abfall der Amplitude, einer Asymmetrie der vorwiegend betroffenen Körperseite oder einem Verlust der gesamten Antwort widerspiegelt (Giza et al., 2012). Nach Braune et al. (1997) und Schestatsky et al. (2006) nehmen die Veränderungen mit der Erkrankungsdauer und –Schwere zu. Analog zu Beobachtungen, die im Rahmen der HRV-Analyse erfolgten, konnten in Studien von Giza et al. (2012) und Mesec et al. (2005) Veränderungen der SSR v.a. bei dominierenden motorischen Symptomen einer Bradykinese sowie eines Rigors, im Vergleich zum Vorliegen eines Tremors, festgestellt werden.

Pathophysiologisch wird von einer Fehlsteuerung in den Reflexbögen ausgegangen, wobei der Defekt im afferenten oder efferenten Schenkel liegen kann sowie in den zentralen Verarbeitungszentren. Da häufig eine Asymmetrie der vorwiegend betroffenen Körperhälfte beobachtet wird, erscheint die Hypothese, dass die Ursache in einer präganglionären, sympathischen Schädigung liegt, nahezuliegen (Schestatsky et al., 2006).

Ähnlich der HRV- können die SSR-Parameter durch eine Reihe weiterer Faktoren beeinflusst werden, die bei der Interpretation beachtet werden müssen. Nicht alle spielen für das IPS eine Rolle, sollen hier aber der Vollständigkeit halber und zur Einordnung der Studienergebnisse erwähnt werden.

Es sind Einflussfaktoren bekannt, die sich auch bei gesunden Individuen auf die Messdaten auswirken können. In einer Übersichtsarbeit von Toyokura (1999) werden folgende körperliche Einflussfaktoren auf die SSR aufgezählt: Alter, Bewusstseinslage, Körperhaltung und -Temperatur, lokale Durchblutungssituation, Wassergehalt der Epidermis, Grundaktivität der sudomotorischen Nerven, Dichte der Schweißdrüsen, Hautdicke und -Widerstand; als externe Faktoren der Gewohnheitseffekt sowie die Stimulusstärke.

Bereits im Jahr 1987 beschrieben Soliven et al. (1987) eine fehlende sympathische Hautantwort bei zwei Drittel ihrer Diabetes-Patienten mit peripherer Neuropathie im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Häufiger fiel eine fehlende Reizantwort bei jenen Patienten auf, die auch andere Symptome autonomer Dysfunktion aufwiesen. Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine Studie von Niakan and Harati (1988), in der der Anteil mit 83% noch größer ausfiel. Einen geringeren Prozentsatz von 4,4% gaben die Autoren Levy et al. (1992) an, die allerdings auch eine Abnahme der Reizamplitude mit zunehmender Dauer eines insulin-abhängigen Diabetes mellitus beobachteten.

Auch bei der Multiplen Sklerose ist eine veränderte Schweißreaktion, die sich vornehmlich in einer fehlenden Reizantwort äußert, bei bis zu 2 von 3 Betroffenen beschrieben (Gutrecht et al., 1993). Zu ähnlichem Ergebnis kamen Yokota et al. (1991), die gestörte somatosympathische Reflexe bei 59% ihrer an einer Multiplen Sklerose erkrankten Patienten feststellten, und zwar häufiger und ausgeprägter mit zunehmend neurologischer Funktionseinschränkung.

Weitere Erkrankungen werden in der Literatur aufgeführt, die bei Vorliegen einer peripheren Neuropathie mit einer gestörten SSR einhergehen können: das Guillain-Barré-Syndrom, die amyotrophe Lateralsklerose, die multiple Systematrophie; sowie bei hereditären motorisch-sensiblen Neuropathien, nach zerebralen Infarkten und Querschnittslähmungen; im Rahmen einer Alkoholkrankheit, der Urämie, ebenso bei Paraneoplasien, der Schilddrüsenunterfunktion und der Tabes dorsalis der Syphilis (Arunodaya and Taly, 1995).

1.4 Genetik des Parkinson-Syndroms

Lange Zeit galt das PS als das Paradebeispiel einer nicht genetischen Erkrankung älterer Menschen, jedoch wurden im Verlauf Familien identifiziert, in denen ein PS häufig auftrat (Golbe et al., 1990). Ein weiterer Hinweis für eine mögliche genetische Ursache lieferte die Beobachtung, dass einige Menschen bereits in sehr jungen Jahren Parkinson-typische Symptome entwickelten (Nalls et al., 2011). Passend zu dieser Erkenntnis ist mittlerweile eine Vielzahl an Varianten in verschiedenen Genen gefunden worden, im Nachfolgenden näher beschrieben, die ursächlich oder beteiligt an der Krankheitsentstehung des PS sind.

Grundsätzlich zu unterscheiden sind genetische Varianten, die ein PS auslösen, von Risikofaktoren, die das Erkrankungsrisiko um einen gewissen Faktor anheben. Sowohl bei der erblichen als auch der sporadischen Form kommt es zu einer nigrostriatalen Degeneration, sodass man grundsätzlich von einem ähnlichen Pathomechanismus ausgeht (Hardy et al., 2003). Dieser konnte

allerdings noch nicht vollständig aufgeklärt werden. Pathophysiologisch ursächlich werden sowohl bei den monogenen als auch bei den idiopathischen Formen Mechanismen des gestörten Proteinabbaus, des oxidativen Stresses und der mitochondrialen Dysfunktion diskutiert (Gasser, 2007).

1.4.1 Familiäre Formen

Die für die familiären Formen bekannten Mutationen werden mit unterschiedlicher Penetranz autosomal rezessiv oder dominant vererbt. Nach van der Vegt et al. (2009) sind familiäre Formen mit 4-5% selten, eignen sich aber besonders gut für Verlaufsbeobachtungen, da die Erkrankung nicht erst in ihrer manifesten Form studiert werden kann, sondern bereits früher an mutationstragenden Risikopersonen, die durchschnittlich früher erkranken (Gasser, 2007).

Mittlerweile sind einige Gene bekannt, in denen monogene Mutationen identifiziert werden konnten. Nach einer Übersichtsarbeit von Cherian and Divya (2020) sind mittlerweile drei Genorte des autosomal dominanten Erbganges gesichert: *SNCA*, *LRRK2* und *VPS35*; zudem drei Genorte des autosomal rezessiven Erbganges: *PRKN*, *PINK1*, *PARK7*. Weitere vier werden als Auslöser autosomal rezessiver, juveniler atypischer PS aufgeführt: *ATP13A2*, *PLA2G6*, *FBXO7*, *SYNJ1* (Cherian and Divya, 2020). Eine Übersicht der Genorte, die im Rahmen monogenetischer Erkrankungsformen diskutiert werden, gibt Tabelle 6-3 im Anhang. Ein Teil dieser ist noch nicht abschließend auf ihre Funktion und Relevanz geprüft – kommen sie doch häufig nur selten und in kleinen Familien vor (Lohmann and Brockmann, 2013). Auf die für diese Arbeit relevanten Genorte soll im Folgenden näher eingegangen werden.

Therapeutisch hat die Diagnosestellung eines genetischen PS momentan noch keine Konsequenz, allerdings können Betroffene, hinsichtlich ihrer individuellen Lebensplanung, genetisch beraten werden und die Prognose eingeschätzt werden. Eine molekulargenetische Diagnostik ist somit sinnvoll bei Patienten mit besonders frühem Erkrankungsbeginn (< 40. Lebensjahr) und bei dominanten

Erbgängen in einer Familie. Langfristig ist jedoch davon auszugehen, dass bei einem Verständnis der Gen-spezifischen Pathophysiologie kausale Therapien eingeleitet werden können.

1.4.1.1 Autosomal-dominant vererbte familiäre Formen

SNCA: Das *SNCA*-Gen kodiert für α -Synuclein, welches in kodierter Form Hauptbestandteil der Lewy-Körper ist (Spillantini et al., 1997) und somit zentral am Krankheitsprozess des familiären und sporadischen PS (Risikoerhöhung um den Faktor 1,5-2), als auch anderer α -Synucleinopathien, beteiligt ist (Lohmann and Brockmann, 2013). Es stellt die erste Mutation dar, die bei einer Parkinson-Erkrankung im Jahr 1997 in einer großen Familie italienischen Ursprungs gefunden wurde.

Zu einem autosomal-dominant vererbten PS kann es durch Punktmutationen, Duplikationen oder Triplikationen kommen (Gasser et al., 2011), wobei Duplikationen mit einer Häufigkeit von 1-2% vorkommen, wohingegen Punktmutationen und Triplikationen extrem selten sind (Cherian and Divya, 2020). Das klinische Bild ist bei Punktmutationen dem sporadischen PS ähnlich, mit häufigerem Auftreten psychiatrischer Symptome; bei Duplikationen und Triplikationen ist ein früherer Erkrankungsbeginn mit schnellerer Progression, einer schwereren Demenzsymptomatik sowie ausgeprägteren autonomen Dysfunktionen beschrieben (Trinh et al., 2018, Cherian and Divya, 2020). Bei einer Überexpression von α -Synuclein korreliert das Ausmaß der Erkrankung mit dem Schweregrad des Genotyps, was bei Patienten mit Triplikationen gegenüber jenen mit Duplikationen zu beobachten ist. Es wird daher von einem Gen-Dosis-Effekt ausgegangen (Chartier-Harlin et al., 2004). Die Pathologie wird über die Bildung von Proteinaggregaten erklärt, die durch Mutationen im *SNCA*-Gen verstärkt wird. Wie es dann zur Neurotoxizität der Aggregate kommt ist weiterhin unklar (Lohmann and Brockmann, 2013).

LRRK2: Mit einer Häufigkeit von ca. 10% stellen Mutationen im *LRRK2*-Gen die häufigste Ursache für eine autosomal dominant vererbte familiäre

Parkinsonerkrankung dar. Die Mutation p.G2019S ist dabei besonders häufig und bei ca. 7% aller familiärer Parkinson-Fälle der kaukasischen Bevölkerung nachweisbar (Gasser et al., 2011). Sie lässt sich ebenso bei 2-3% der sporadischen Fälle nachweisen (Zimprich et al., 2004). In Nordafrika sind ca. 30% aller sporadischer Parkinson-Patienten Träger der p.G2019S-Mutation, wohingegen in Asien die p.G2385R- Mutation die häufigste Risikovariante im *LRRK2*-Gen darstellt. Aufgrund der Populationsspezifität geht man daher von einem „Founder“-Effekt aus (Zabetian et al., 2009).

Patienten mit Mutationen im *LRRK2*-Gen präsentieren ein dem sporadischen PS ähnlichen klinischen Bild, der Erkrankungsbeginn liegt meist um die 6. Lebensdekade und das Ansprechen auf die medikamentöse Therapie mit L-Dopa ist gut (Cherian and Divya, 2020). Pathophysiologisch wird durch Mutationen im *LRRK2*-Gen eine erhöhte Fähigkeit zur Phosphorylierung von Eiweißen sowie eine Veränderung in der Regulation des Immunsystems diskutiert, weshalb möglicherweise Kinaseinhibitoren sowie entzündungshemmende Medikamente therapeutisch in Frage kommen (Lohmann and Brockmann, 2013).

1.4.1.2 Autosomal-rezessiv vererbte familiäre Formen

Die Besonderheit der autosomal rezessiven, homozygot- oder compound-heterozygoten Vererbungsgänge, liegt in einem frühen Erkrankungsbeginn vor dem 40. Lebensjahr, meist zwischen der 2.- 4. Lebensdekade. Die Klinik ähnelt Großteils einem reinen PS mit eher langsamen Erkrankungsverlauf (Cherian and Divya, 2020). Das häufigste rezessiv vererbte Parkinson-Gen *PRKN* kodiert für Parkin und konnte bei ca. 8,6% aller Parkinson-Patienten mit sehr frühem Erkrankungsbeginn (< 50. Lebensjahr) als mutiert nachgewiesen werden; zwei weitere wie *PINK1*-Mutationen bei 3,7% und *PARK7*-Mutationen bei 0,4% (Kilarski et al., 2012).

Die Pathologie der Mutationen im *PRKN*-Gen beruht auf Gendosisveränderungen durch Deletionen, Duplikationen und/oder Punktmutationen eines einzelnen oder mehrerer Exons, wobei das Parkin Protein

im Signalweg für die Elimination dysfunktionaler Mitochondrien in der Zelle eine wichtige Rolle zu spielen scheint (Dawson and Dawson, 2010). Interessanterweise wird diskutiert, ob das Vorliegen einer heterozygoten Mutation mit einem spät beginnenden PS einhergeht (Lohmann and Brockmann, 2013).

1.4.2 Genetische Risikofaktoren für das sporadische Parkinson-Syndrom

Bei diesen als genetischen Risikofaktoren bekannten Variationen handelt es sich, anders als bei den oben aufgeführten monogenetischen Mutationen, nicht um krankheitsauslösende Varianten. Sie erhöhen allerdings das Risiko um den Faktor 1,5-2 (Lohmann and Brockmann, 2013) an einem PS zu erkranken. In genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) konnten diese genetischen Risikofaktoren in großen Kollektiven von sporadischen Parkinson-Patienten und gesunden Kontrollpersonen auffindig gemacht werden und sind aufgrund ihres häufigen Vorkommens für ungefähr 10% des Erkrankungsrisikos der Bevölkerung verantwortlich (Lohmann and Brockmann, 2013). Besonders interessant erscheint hierbei die Erkenntnis, dass ein Teil der Gene, die für die monogenetisch familiären Erkrankungsformen verantwortlich ist, auch bei der sporadischen Form verändert sein kann, wobei die Modulation dann sowohl risikoerhöhend als auch protektiv sein kann (Fung et al., 2006, Chang et al., 2017). So gelten Varianten in den zwei Genen *SNCA* und *MAPT* als bedeutende Risikofaktoren für die Entwicklung eines sporadischen PS (Lohmann and Brockmann, 2013).

Die Detektion weiterer Risikogene stellt einen fortlaufenden Prozess dar; in einer Arbeit von Nalls et al. (2019a) aus dem Jahr 2019 wurden beispielsweise 90 Risikovarianten, als Ursache jedes 3. – 5. genetischen PS, beschrieben. Eine kontinuierliche Veröffentlichung dieser findet über eine große, internationale Online-Datenbank (www.pdgene.org) statt.

Der bislang stärkste Risikofaktor für die Entwicklung eines PS stellen heterozygote Mutationen im *Glucocerebrosidase (GBA)* - Gen dar (Sidransky et

al., 2009), die das Erkrankungsrisiko für ein PS um den Faktor 5,5 anheben (Lohmann and Brockmann, 2013). Bekannt ist das Gen bereits seit Langem durch die lysosomale Speicherkrankheit Morbus Gaucher, bei der homozygote und compound-heterozygote Mutationen ursächlich für das Krankheitsbild sind (s. Kapitel 1.4.2.1). Da auch diese Mutation grundlegend für eine der Fragestellungen dieser Arbeit ist, wird im Nachfolgenden näher darauf eingegangen.

1.4.2.1 Die GBA-Mutation

Der Morbus Gaucher ist eine Erbkrankheit und die häufigste der lysosomalen Speicherkrankheiten, einer Störung des Fettstoffwechsels. Es handelt sich hierbei um eine autosomal-rezessiv vererbte Krankheit. Das ursächliche Gen liegt auf Chromosom 1 (Genlocus 1q21-q31). Mittlerweile sind über 300 Varianten im Gen bekannt, die Gaucher verursachen. Die beiden häufigsten GBA-Mutationen in der europäischen Bevölkerung sind p.N409S und p.L483P. Pathophysiologisch führen die Mutationen zu einer verringerten Aktivität des in den Lysosomen lokalisierten Enzyms Beta-Glucocerebrosidase, so dass zuckerhaltige Fettstoffe, sog. Glucocerebroside, unzureichend in Zucker und Fett aufgespalten werden (Montfort et al., 2004). Die Glucocerebroside reichern sich in Fresszellen des Körpers, die dann als sog. „Gaucher-Zellen“ bezeichnet werden, an und verursachen diverse Organschäden. Vornehmlich nachweisbar sind „Gaucher-Zellen“ in Milz, Leber, Knochenmark und Lunge, so dass diese Organe auch die klinischen Prädilektionsstellen der Erkrankung darstellen (Nalls et al., 2019b).

Erstmalig wurde ein Zusammenhang zwischen Morbus Gaucher und dem PS beschrieben, als einige Gaucher-Patienten zusätzlich Parkinson-typische Symptome entwickelten, zudem fiel eine erhöhte Inzidenz an Parkinsonerkrankungen bei Familienmitgliedern von Gaucher-Patienten auf (Neudorfer et al., 1996, Tayebi et al., 2003), weshalb große Studien zur Klärung des Zusammenhanges folgten (Goker-Alpan et al., 2004, DePaolo et al., 2009).

Eine große, international durchgeführte Studie an 16 Zentren weltweit konnte zeigen, dass die GBA-Mutation in einem Parkinsonkollektiv fünfmal häufiger nachweislich war, als in einer gesunden Kontrollgruppe (Sidransky et al., 2009). Passend hierzu berichtete jeder 4. Parkinson-Patient mit GBA-Mutation in der Studie von Sidransky et al. (2009) über einen erst- oder zweitgradig an Parkinson-erkrankten Familienangehörigen, wobei der Wert bei Patienten ohne Mutationsnachweis nur bei 18% lag. Dies bedeutet, dass das Vorliegen einer GBA-Mutation auf beiden Genen mit einem Morbus Gaucher einhergeht, auf einem Gen das Risiko für ein PS erhöht wird.

Die Frequenz für das Auftreten einer GBA-Mutation und deren Verteilung variiert grundsätzlich stark zwischen verschiedenen Bevölkerungsgruppen. Eine besondere Personengruppe stellt die aschkenasisch-jüdische Bevölkerung dar, bei der ein Drittel aller Parkinson-Patienten eine GBA- oder LRRK2-Mutation aufweist, wobei die GBA-Mutation p.N409S mit 70% den größten Anteil darstellt (Gan-Or et al., 2008). Parkinson-Patienten aus Europa (ohne aschkenasisch-jüdischen Hintergrund) sind zu einem Prozentsatz von 2,9-12% von einer GBA-Mutation betroffen (Riboldi and Di Fonzo, 2019). Auch bei einem sehr geringen Anteil der Allgemeinbevölkerung lässt sich die Mutation nachweisen, wobei nur 9,1% der Betroffenen im Verlauf eine Parkinsonerkrankung entwickeln; ursächlich wird hierfür eine unvollständige Penetranz angesehen, die bisher noch nicht vollständig verstanden ist (Riboldi and Di Fonzo, 2019).

Auch pathophysiologisch ist das Phänomen noch nicht vollständig erklärt. In Nervenzellen von Parkinson-Patienten mit GBA-Mutation konnte die Reduktion des Enzyms Glucocerebrosidase bei gleichzeitig erhöhtem Vorliegen von α -Synuclein nachgewiesen werden. Yap et al. (2013) fanden außerdem heraus, dass membrangebundenes α -Synuclein mit dem Enzym Glucocerebrosidase interagiert und eine hemmende Wirkung entfaltet. Eine Reduktion in Vorliegen und Aktivität der Glucocerebrosidase wiederum führte zu einem verminderten Abbau von lysosomalen Proteinen, so auch von α -Synuclein. Es ergab sich daraus eine "Endlosschleife"- das Protein α -Synuclein, welches deutlich erhöht

vorlag, wirkte einerseits direkt neurotoxisch, hemmte andererseits aber auch indirekt seinen eigenen Abbau (DePaolo et al., 2009).

1.4.2.2 Phänotyp von GBA-Mutationsträgern

Beim Morbus Gaucher bestimmt die Art der Mutation im *GBA*-Gen und die damit einhergehende Schwere des Enzymdefekts das Erstmanifestationsalter und den Krankheitsverlauf. So ist die Enzymaktivität beim Morbus Gaucher Typ 1 noch relativ hoch, die Erkrankung tritt erst im Erwachsenenalter auf und der Verlauf ist recht milde. Demgegenüber ist die Enzymaktivität beim Morbus Gaucher Typ 2 und 3 relativ bis sehr gering, die Erkrankung tritt früher ein und verläuft schwerer (Sidransky, 2004).

Analog zu dieser Erscheinung scheint auch eine Korrelation zwischen der Art der *GBA*-Mutation und der Schwere des PS vorzuliegen (Brockmann et al., 2011b). Der Phänotyp von Parkinson-Patienten mit Mutationen im *GBA*-Gen ist abhängig davon, ob es sich um eine milde (p.N409S) oder schwerwiegende (z.B. p.L483P) Mutation handelt. Nach einer Studie von Gan-Or et al. (2008) erhöhen schwerwiegende *GBA*-Mutationen das Erkrankungsrisiko für ein PS um das dreizehnfache, wohingegen milde es nur um den Faktor zwei tun. Zudem werden bei schwerer Mutation ein noch früheres Erkrankungsalter und eine raschere Krankheitsprogression beschrieben (Zimmermann et al., 2019).

Sowohl die *GBA*-Mutation p.N409S als auch p.L483P wurden in einer großangelegten, zentrenübergreifenden Studie bei 15,3% der aschkenasisch-jüdischen, an einem PS-erkrankten Bevölkerung gefunden, sowie bei 3,2% nicht-jüdischer Parkinson-Patienten (Sidransky et al., 2009). Um die Mutation p.E365K, die auch bei Probanden dieser Arbeit nachweislich war, wurde viel diskutiert, war sie initial doch für eine benigne Variante gehalten worden, da sie bei homozygotem Vorliegen in vielen Fällen zu keiner Gaucher-Erkrankung führt. Bei gleichzeitigem Vorliegen mit weiteren Mutationen im *GBA*-Gen kann sie allerdings zu schweren Gaucher-Symptomen führen (Berge-Seidl et al., 2017). Die Mutation fiel dann auch häufiger bei Parkinson-Patienten als bei Gesunden

auf (OR=1,65) (Riboldi and Di Fonzo, 2019); interessanterweise vornehmlich bei Patienten aus Europa und Vorderasien, weshalb vermutet wird, dass die Risikoerhöhung für ein PS populationsabhängig sein könnte.

Nach einer Übersichtsarbeit von Riboldi and Di Fonzo (2019) tritt die Parkinsonerkrankung bei GBA-Mutationsträgern grundsätzlich früher auf, meist bereits in der vierten bis sechsten Lebensdekade. Bei heterozygoten Mutationsträgern verschiebe sich der Erkrankungsbeginn nach Riboldi and Di Fonzo (2019) um 3-6 Jahre nach vorne, bei homozygoten um 6-11 Jahre, unabhängig der Schwere der Mutation. Der Verlauf wird insgesamt als schneller und aggressiver als bei der sporadischen Form beschrieben, so dass der GBA-Status auch als wichtiger prognostischer Vorhersagewert fungiert (Winder-Rhodes et al., 2013).

Motorische Beeinträchtigungen sind insgesamt als schwerwiegender beschrieben und zeigen eine raschere Progredienz auf (Brockmann et al., 2011b). Häufiger lassen sich Demenzen, sowie neuropsychiatrische Phänomene wie eine Angststörung, Gleichgültigkeit bis hin zur Apathie oder eine Schlafstörung nachweisen (Brockmann et al., 2011b, McNeill et al., 2012). Auch ein vermehrtes Vorkommen von Halluzinationen und einer RBD, im Sinne eines Gendosiseffektes bei schwerer und/oder homozygoter Mutation, beschreiben Riboldi and Di Fonzo (2019). Ebenso wird ein höherer Grad kognitiver Funktionseinschränkungen aufgeführt (Riboldi and Di Fonzo, 2019, Brockmann et al., 2011b). Eine konventionelle Therapie mit L-Dopa zeigt prinzipiell eine gute Wirksamkeit (Neumann et al., 2009).

Mittlerweile sind einige Studien veröffentlicht, die auch autonome Funktionen bei GBA-Parkinson-Patienten vs. der sporadischen Form untersuchten, von denen im Folgenden eine Auswahl vorgestellt werden soll:

Brockmann et al. (2011b) fanden signifikante Unterschiede im kardiovaskulären (orthostatische Dysregulation mit $p=0,001$), urogenitalen

(Blasenentleerungsstörung mit $p=0,046$; sexuelle Dysfunktion mit $p=0,026$) und gastrointestinalen (Obstipation mit $p=0,020$) autonomen System bei GBA-Parkinson-Patienten im Vergleich zu sporadischen Fällen.

Wang et al. (2014) verglichen autonome Funktionen zwischen Parkinson-Patienten mit LRRK2- und GBA-Mutation sowie sporadischen Fällen, wobei die GBA-Mutation, im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen, signifikant häufiger mit einer Obstipation und sexuellen Dysfunktion assoziiert war; über Störungen der Schweißsekretion wurde zumindest häufiger berichtet. In einigen anderen autonomen Bereichen (orthostatische Regulation, Speichelproduktion, Blasenentleerungsstörung) ergaben sich vergleichbare Daten zwischen den Gruppen.

Li et al. (2014) stellten bei GBA-Parkinson-Patienten eine reduzierte MIBG-Aufnahme, als Ausdruck eines kardialen Denervierungsprozesses, fest. Signifikante Unterschiede in der orthostatischen Regulation konnten im Vergleich zur Parkinsonkohorte ohne GBA-Mutation nicht gefunden werden, was ebenso Sidransky et al. (2009) bestätigten.

1.4.3 Der genetische Risikoscore

In GWAS wird das Erbgut systematisch nach Risikofaktoren für eine bestimmte Erkrankung untersucht, wobei große Patientenkollektive mit Kontrollgruppen verglichen werden. Mithilfe von DNA-Arrays werden häufig vorkommende Varianten, sog. „single nucleotide polymorphisms“ (SNPs), die über das gesamte Genom verteilt sind, untersucht. Hierbei handelt es sich um die Variation eines einzelnen Nukleotids als Ausdruck der Genomvariabilität zwischen Menschen mit möglicher Krankheitsrelevanz. SNPs können sowohl in nicht-kodierenden, als auch in kodierenden Abschnitten des Genoms liegen, die zur Transkription eines Proteins führen. Somit handelt es sich um geerbte als auch vererbte genetische Varianten, die circa 90% aller Variation im menschlichen Genom ausmachen. Zeigt sich ein Allel einer SNP-Variante in der Patientengruppe signifikant überrepräsentiert, so wird es als krankheitsassoziiertes Risikoallel

bezeichnet. Bei Erreichen eines festgesetzten statistischen Grenzwertes spricht man von einer genomweiten Signifikanz, der eine individuelle Effektstärke, auch Risikoeffekt, zugeordnet ist.

Mithilfe von GWAS wurden in den letzten Jahren immer mehr Suszeptibilitäts-Varianten in bereits bekannten und noch unbekanntem Genloci als mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung eines PS entdeckt (Nalls et al., 2011). Auch wenn die Effektstärke einzelner Varianten klein zu sein scheint, kann die Kombination mehrerer Varianten, gebündelt in einem genetischen Risikoscore (GRS), Ausdruck eines kumulativen, individuellen Erkrankungsrisikos, einem sog. „genetischen Load“, sein. Der GRS kann somit nicht vorhersagen, ob ein Mensch eine gewisse Erkrankung entwickeln wird, er drückt vielmehr ein genetisches Erkrankungsrisiko aus.

1.4.4 Der genetische Risikoscore und phänotypische Besonderheiten

In den letzten Jahren wurden kontinuierlich neue Risikoallele detektiert (Chang et al., 2017, Nalls et al., 2019a). Interessant erscheint nun die Frage, ob das Vorliegen einzelner oder mehrerer Risikoallele in einem Individuum bereits mit phänotypischen Veränderungen einhergeht, ohne dass eine neurodegenerative Erkrankung vorliegt. Folgende Studien sollen in diesem Zusammenhang vorgestellt werden:

Nalls et al. (2015a) konnten nachweisen, dass eine positive Korrelation zwischen der Höhe ihres GRS und dem Erkrankungszeitpunkt für ein PS bestand. Blauwendraat et al. (2019) stellten fest, dass nur bestimmte Risikoallele einen Einfluss hierauf nahmen, so unter anderem Varianten in den Genen *SNCA* und *TMEM175*. In einer Studie von Ibanez et al. (2017) waren es wiederum vornehmlich Varianten in den Genen *SNCA* und *GBA*.

In einigen wenigen Studien wurden phänotypische Besonderheiten in Assoziation mit bestimmten Risikoallelen festgestellt. Tan et al. (2021) fanden beispielsweise eine schwerere kognitive Beeinträchtigung bei Parkinson-

Patienten vor, bei denen eine Variante im *ApoE4*-Gen vorlag. Nach Park et al. (2021) zeigten Varianten im *RYR2*-Gen ebenfalls Einfluss auf kognitive Funktionen. In einer Studie von Gialluisi et al. (2020) korrelierte die Höhe des GRS bei Parkinson-Patienten mit dem Ausprägungsgrad motorischer, kognitiver und nicht-motorischer Symptome.

Ein pathophysiologischer Erklärungsansatz für diese Phänomene könnte in einer gewissen genetischen Prädisposition für eine Atrophie/Hypertrophie in subkortikalen Strukturen liegen, die wiederum je nach betroffener Hirnregion dann die Varianz motorischer und nicht-motorischer Symptome erklären (Gialluisi et al., 2020).

1.5 Ziele und Fragestellungen

Bisher erzielte Studienergebnisse haben bereits wesentlich zum besseren Verständnis des Entstehungsprozesses neurodegenerativer Erkrankungen beigetragen. Die TREND-Studie verfolgt das Ziel, Risikofaktoren und Prodromalmarker ausfindig zu machen, die in sehr frühem Stadium den Prozess eines kontinuierlichen Nervenzellunterganges im Rahmen einer Neurodegeneration anzeigen können. Durch die Etablierung von Testverfahren in der Prodromalphase der Erkrankung, bereits Jahre bis Jahrzehnte vor Einsetzen der typischen motorischen Parkinson-Symptomatik, erhofft man sich eine Diagnosestellung zu frühestmöglichem Zeitpunkt, um rasch eine neuroprotektive Therapie einleiten zu können. In unserer alternden Gesellschaft mit ansteigender Inzidenz und Prävalenz für neurodegenerative Erkrankungen wäre dies nicht nur aus Patientensicht von immenser Bedeutung, auch sozioökonomische Aspekte sind nicht zu vernachlässigen.

Diese Arbeit untersucht, ob autonome Parameter bei Probanden, bei denen ein genetisches Risiko für ein PS oder die Kombination aus den zwei PM RBD und Hyposmie vorliegt, bereits Veränderungen aufweisen.

Folgenden drei Fragestellungen wird nachgegangen:

- 1.) Unterscheiden sich Probanden mit einem hohen GRS von solchen mit einem niedrigen GRS in ihren autonomen Parametern?
- 2.) Unterscheiden sich GBA-Parkinson-Probanden von Nicht-GBA-Parkinson-Probanden in ihren autonomen Parametern?
- 3.) Gibt es einen Unterschied in den autonomen Parametern zwischen Probanden mit und ohne Risikokonstellation aus RBD und Hyposmie?

2 Material und Methoden

2.1 Überblick über die TREND-Studie

Die im Jahr 2009 initiierte TREND-Studie untersucht Probanden auf klinische, elektrophysiologische, quantitativ motorische und bildgebende Früherkennungsmarker, die hinweisend auf eine neurodegenerative Erkrankung, wie eine Alzheimer-Demenz oder ein PS, sein können (Gaenslen et al., 2014). Ferner wird Biomaterial asserviert, um weitere Biomarker zu identifizieren. Es handelt sich bei der TREND-Studie um eine prospektive longitudinale Beobachtungsstudie, die durch die Abteilung für Neurodegenerative Erkrankungen der neurologischen Klinik, die Klinik Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Tübingen, das geriatrische Zentrum sowie das Hertie Institut für klinische Hirnforschung der Universität Tübingen getragen wird.

Durch die Detektion von PM soll in Zukunft frühzeitig eine Diagnosestellung möglich sein und rasch die Einleitung einer neuroprotektiven Therapie erfolgen. Durch den Datenvergleich von Probanden, die im Verlauf an einer Alzheimer Demenz oder einem Morbus Parkinson erkranken, mit denen, die nicht erkranken, können retrospektiv krankheitsprädiaktive Marker definiert werden.

Die Studie startete 2009/2010 mit der ersten Untersuchungsrunde (Baseline), an der 715 Probanden teilnahmen. Die darauffolgenden Untersuchungsrunden wurden im 2-Jahres-Rhythmus durchgeführt, wobei durchschnittlich ca. 1200 Probanden partizipierten. Die Daten dieser Arbeit wurden dem ersten Follow-Up (zweiten Runde) entnommen, die im Jahr 2012 mit der Teilnahme von 1202 Probanden beendet wurde. Die Differenz in der Anzahl der Probanden zwischen der Baseline-Untersuchung und dem ersten Follow-Up ergab sich durch den Einschluss eines weiteren Probandenkollektivs aus der PRIPS-Studie, die ebenfalls PM für ein IPS sucht (Berg et al., 2013). Zudem wurden einige Probanden nachrekrutiert.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Tübingen geprüft und genehmigt (Ethikvotum Nr.90/2009BO2). Eine

Registrierung im Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS) liegt unter der Nummer DRKS00022058 vor. Von allen Probanden lagen Einverständniserklärungen vor.

2.1.1 Probandenrekrutierung

Die Rekrutierung der Probanden für die TREND-Studie erfolgte über Ankündigungen im Radio und in Zeitungsanzeigen im Raum Tübingen und Stuttgart. Es wurden Informationsbroschüren in Arztpraxen, psychiatrischen Einrichtungen und Begegnungsstätten für Ältere, wie z.B. Gaststätten, ausgelegt. Gezielt wurden Ärzte in Tübingen und Umgebung aufgefordert, geeignete Patienten auf die Studie aufmerksam zu machen.

Die Datenerhebung wurde in Räumen der Volkshochschule und des „christlichen Vereins junger Menschen“ in Stuttgart durchgeführt. In Tübingen untersuchte man in Räumlichkeiten der Sportmedizin, des Wildermuth-Gymnasiums, sowie der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie.

2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen in die TREND-Studie wurden ältere Menschen mit einem Alter zwischen 50 und 80 Jahren. Rekrutiert wurden Probanden, die einen oder mehrere der PM Depression, Hyposmie und/oder RBD aufwiesen, zudem gesunde, unauffällige Probanden. Hiernach erfolgte die Einteilung in Vergleichsgruppen.

„Depressive“ mussten die Kriterien einer depressiven Episode oder Dysthymie gegenwärtig oder in der Vorgeschichte nach ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) und DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) mittels Fragebögen nachweisen.

Eine Einteilung in die Kohorte „Hyposmie“ erfolgte, wenn Probanden über eine verminderte Geruchswahrnehmung in den letzten Jahren berichteten, wobei eine somatische Ursache ausgeschlossen sein musste. Zudem wurden alle Probanden integriert, die während TREND mit einem pathologischen Riechtest

auffielen, der mithilfe von Sniffin' Sticks der Firma Burghardt Medizintechnik, Wedel, Deutschland durchgeführt wurde.

Die Probanden der RBD-Kohorte mussten anamnestisch folgende Kriterien des REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire (RBDSQ) erfüllen:

- a) Bewegung der Beine oder des Körpers assoziiert mit Traumaktivität und
- b) eines der folgenden drei Kriterien: (potentiell) gefährdetes Schlafverhalten, „Ausleben von Träumen“, Unterbrechung der Schlafkontinuität.

Zur Einteilung in die Gruppe „Gesunde“ wurden oben genannte PM anamnestisch und durch klinische Testverfahren ausgeschlossen.

Folgende Ausschlusskriterien wurden im Rahmen der TREND-Studie festgelegt, die bei Einschluss der Probanden aus der PRIPS-Studie im 1. Follow-Up nicht angewendet wurden:

- Vorliegen einer neurologischen oder psychiatrischen Erkrankung (außer die oben aufgeführten) wie eine diagnostizierte Demenzerkrankung, ein PS oder kognitive Defizite
- Aktuelle oder stattgehabte Abhängigkeitserkrankung
- Immobilität (Pfleigestufe > 1)
- höhergradige Einschränkungen beim Hören und Sehen
- Polyneuropathie
- Medikation mit klassischen Neuroleptika oder Valproat in den letzten drei Monaten oder über einen Zeitraum von > 3 Monaten
- Medikation mit Benzodiazepinen (ab einer Äquivalenzdosis von 1,5 mg Lorazepam/Tag)
- Medikation mit Antidepressiva

2.1.3 Studienablauf

Der alle zwei Jahre durchgeführte Messzyklus bestand zum Zeitpunkt der Erhebung für die vorliegende Arbeit aus drei Messrunden von jeweils fünf Wochen, die im Frühjahr und Herbst stattfanden. Aufgebaut ist die TREND-Studie als eine Art Zirkeltraining, besteht also aus mehreren

Untersuchungsstationen, die nacheinander von den Probanden durchlaufen werden. Das erste Follow-Up bestand aus acht Untersuchungsstationen. Jede Station wurde von zwei bis drei dafür zuständigen, ausgebildeten Untersuchern, geleitet. Für eine „Runde“ Zirkeltraining wurde ein Zeitraum von vier Stunden angesetzt, so dass jeder Proband 25 Minuten pro Station zur Verfügung hatte. Zwei Untersucherrunden mit jeweils neun Probanden fanden pro Tag statt. Um Täuschungen und ehrgeizigen Übungsversuchen von Seiten der Probanden vorzubeugen, wurden diese über ihre Leistungen an den einzelnen Stationen nicht unterrichtet. Es wurde nur dann ein Brief an den Hausarzt ausgehändigt, wenn klinisch auffällige Befunde erhoben wurden. Die einzelnen Stationen des 1. Follow-Up im Überblick:

- Station 1: neurologische Untersuchung, Blutentnahme, Archimedes-Spirale
- Station 2: Nahinfrarot-Spektroskopie
- Station 3: Transkranielle Sonographie, Messung der Intima Media Dicke der Arteria carotis communis, autonome Testung der HRV und SSR
- Station 4: Q-Motor
- Station 5: CERAD-NP (**C**onsortium to **E**stablish a **R**egistry for **A**lzheimer's **D**isease, **N**europsychologische Testbatterie), Peg-Board
- Station 6: Gait and Balance, Grip Force
- Station 7: Anamnese, Überprüfung Medikation, Farbsehtest, Sniffin' Sticks
- Station 8: Vagus evozierte Potentiale

Zwei der Untersuchungen werden im Anschluss näher erläutert, da sie die Daten dieser Arbeit liefern.

2.2 Methoden

2.2.1 Messung der Herzratenvariabilität (HRV)

Die Beschreibung der Messverfahren zur Aufzeichnung der kardialen autonomen Daten ist dem Handbuch „SUEmpathy100“ entnommen. Für die Messung der HRV wurden gleichzeitig Blutdruck, Herzfrequenz und die Atmung aufgezeichnet.

Verwendete Geräte waren das Blutdruckmessgerät COLIN CBM-7000 (Colin Medical Instruments Corp, San Antonio, Texas, USA) für die kontinuierliche Blutdruckmessung, die SUEmpathyCardio-Respiratory Junction-Box („VitalBox“) für die Aufzeichnung der Atmung und des EKG's und die SUEmpathy100 - Applikationssoftware (SUESS Medizin-Technik GmbH, AUE, Deutschland). Letztere diente der Aufzeichnung und Verarbeitung, teilweise auch der anschließenden Auswertung der gemessenen Werte und Kurven.

Vor Untersuchungsbeginn wurde der Proband ausführlich über den bevorstehenden Untersuchungsablauf unterrichtet. Es wurde erklärt, dass während der Untersuchung das Tragen eines Kopfhörers notwendig ist, da vom Programm über diesen Instruktionen erfolgen. Da das autonome Nervensystem emotionalen Einflüssen unterliegt, wurde der Proband gebeten, sich während der gesamten Messung möglichst nicht zu bewegen und/oder zu sprechen und sich bei geschlossenen Augen zu entspannen.

Zu Beginn der Untersuchung wurde der Proband gebeten, den Oberkörper bis auf die Unterwäsche zu entkleiden sowie ein eventuell vorhandenes Hörgerät zu entfernen und sich anschließend auf den Rücken auf eine Untersuchungsliege zu begeben. Für die Aufzeichnung des EKG's wurden drei Elektroden angebracht, und zwar eine jeweils unter rechtem und linken Schlüsselbein sowie eine Elektrode am linken unteren Brustkorb. Die Elektroden sollten möglichst so platziert werden, dass die R-Zacke im EKG als höchste Auslenkung im System zu erkennen war. Andernfalls mussten die Elektroden nochmals verschoben werden.

Zur Erfassung der thorakalen und abdominalen Atembewegung wurde dem Probanden ein Bauchgurt um den unteren Bereich des Brustkorbs angelegt, an dessen Innenseite ein Respirationsverstärker (HRV2000) angebracht wurde. Dieser registrierte die Atembewegungen und zeichnete sie in Form einer Kurve auf.

Die kontinuierliche Blutdruckmessung erfolgte über das Colin-Gerät. Dafür musste am linken Oberarm eine Blutdruckmanschette angelegt, zudem im

Bereich des tastbaren Pulses der linken Arteria radialis ein Sensor für die kontinuierliche Blutdruckableitung angebracht werden.

Vor Beginn der Aufzeichnungen wurden die Probanden-ID, das Geschlecht sowie das Geburtsdatum in das System eingepflegt. Zudem prüfte man die Ableitungen auf Signalschärfe und Qualität. Waren die Kurven nicht optimal, veränderte man den Sitz von Bauchgurt und/oder Elektroden und richtete diese neu aus. Waren die Ableitungskurven für EKG, kontinuierlichen Blutdruck und Atmung im System optimal angezeigt und der Patient hatte einen entspannten Ruhezustand erreicht, konnte man mit der Datenerhebung starten.

In der ersten Messung sollte der „Steady State–Zustand“ des Patienten, also die HRV als Ausdruck der Dynamik der vegetativen Regulation gemessen werden. Hierfür wurde das Programm „Entspannung“ gewählt und EKG und kontinuierliche Blutdruckmessung während eines Entspannungsintervalls, in welchem der Proband zur Normalatmung aufgefordert wurde, für insgesamt 30 Sekunden aufgezeichnet.

Daraufhin wurde die zweite Messung, die „metronomische Atmung 6c/min (Zyklen/Minute)“ gestartet, bei der der Proband angehalten wurde, für insgesamt zwei Minuten einem vorgegebenen Atemrhythmus zu folgen, der in einem „Einatmen 1-2-3-4, Ausatmen 1-2-3-4“ bestand. Ziel war es, ganz tief in den Bauch zu atmen, so dass dieser sich wie eine Art „Kugel nach oben wölbte“. Nur so war es möglich, dass der Bauchsensor am Bauchgurt die Veränderungen auch wahrnahm. Innerhalb einer Minute wurde vom Probanden somit sechsmal ein- und ausgeatmet und gleichzeitig der Herzrhythmus und der Blutdruck aufgezeichnet. Das Untersuchungsverfahren stellt die vegetative Regulationsbreite dar, da während der langen, tiefen Atemzüge maximale Werte der respiratorisch bedingten HRV erreicht werden. Vor der Speicherung der erhobenen Daten wurde man als Untersucher aufgefordert, die Qualität der metronomischen Atmung zu bewerten.

2.2.2 Messung der sympathischen Hautantwort (SSR)

In einem zweiten Schritt fand die Messung der SSR statt. Die Beschreibung dieses Messverfahrens ist ebenso dem Handbuch „SUEmpathy100“ entnommen. Zur Messung der SSR wurden zwei Oberflächenelektroden an der rechten Hand angebracht, und zwar eine in der Handinnenfläche und eine am rechten Zeigefingermittelglied, sowie drei Elektroden an der linken oberen Extremität, die zwei zuvor genannten und eine dritte Erdungselektrode im Bereich des Unterarms.

Der Proband wurde erneut gebeten, die Augen zu schließen, ruhig zu atmen und zu entspannen. Bei aufgesetzten Kopfhörern wurde die Lautstärke am PC auf maximal gestellt und die Messung konnte beginnen. Dem Probanden wurde nach 15, 30, 45, 75 und 90 Sekunden ein akustischer Reiz in Form eines kurzen, gleichbleibend lauten Tons durch den Kopfhörer eingespielt. Es handelte sich für den Probanden also um „akustische Überraschungsmomente“, ein vorheriges Informieren des Probanden über das Auftreten der Töne sollte nicht erfolgen. Die Messung dauerte insgesamt eineinhalb Minuten, in denen insgesamt fünf akustische Signale gesetzt wurden.

Nach Beendigung beider Messungen wurde der Proband von seinen Kabeln befreit und konnte sich wieder ankleiden.

2.2.3 Datenauswertung der HRV

Die Datenauswertung erfolgte ebenso wie deren Ermittlung mit dem Programm „SUEmpathy100“. Dabei wurde zunächst eine Qualitätskontrolle der aufgezeichneten Daten durchgeführt. Artefaktüberlagerte Kurven wurden von der Auswertung ausgeschlossen, ebenso arrhythmische Herzfrequenz-Kurven, wie sie beispielsweise beim Vorhofflimmern auftreten. Ebenso wurde geprüft, ob das System die R-Zacken des EKG als solche erkannte und mit einem Pfeil markierte. Wurde zum Beispiel fälschlicherweise eine Extrasystole als R-Zacke und somit als Normalschlag interpretiert, wurde dies händisch korrigiert. Das System

ermittelte nach Korrektur der EKG-Kurven die Dauer der einzelnen RR-Intervalle und deren Anzahl (wie bereits im Einleitungsteil beschrieben).

Zur Quantifizierung der HRV können Methoden der linearen zeitbasierten oder frequenzbasierten Analyse sowie solche der nichtlinearen Analyse herangezogen werden. Auf letztere wird nicht weiter eingegangen, da sie für diese Arbeit nicht relevant sind. Einen Überblick über den Standard und die Normwerte der HRV-Analyse liefert die von der European Society of Cardiology und der North American Society of Pacing and Electrophysiology gegründete „Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology“ (Malik, 1996). Eine Übersichtstabelle hierzu befindet sich im Anhang unter Tabelle 6-1.

2.2.3.1 Zeitbezogene Analyse

Die zeitbezogenen („time domain“) - Parameter werden aus der jeweiligen momentanen Herzfrequenz oder den unterschiedlichen Intervallen zwischen zwei R-Zacken im EKG berechnet. Sie spiegeln den zeitlichen Verlauf der HRV wieder. Folgende Parameter gehören hierzu (Sammito and Böckelmann, 2015, Malik, 1996):

- BpM (Beats per Minute): Reziprokwert jeder RR-Intervalldauer, der Mittelwert entspricht demnach der durchschnittlichen Herzfrequenz
- SDNN (standard deviation of NN intervals): Streubreite der Herzfrequenz um ihren Mittelwert
- VK (Variationskoeffizient): Standardabweichung dividiert durch die durchschnittliche Länge der RR-Intervalle. Der VK erlaubt die Beurteilung der Langzeitvariation.
- RMSSD (Root mean square of successive differences) (ms): Quadratwurzel des Mittelwerts der Summe aller quadrierter Differenzen zwischen benachbarten RR-Intervallen. Dabei stellt der RMSSD ein Maß für die Streuung aufeinanderfolgender RR-Intervalle dar und erlaubt die Beurteilung der Kurzzeitvariation.

- pNN50 (%): prozentualer Anteil an Paaren von NN-Intervallen, die mehr als 50 ms auseinanderliegen

Über den E/I-Quotienten (auch E/I-Ratio) wird die HRV während der tiefen Atmung beschrieben. Wie bereits in Kapitel 1.3.2 erwähnt, unterliegt die Herzfrequenz respiratorischen Schwankungen während Ein- und Ausatmung. Der Quotient wird gebildet aus dem längsten RR-Intervall während der Expiration und dem kürzesten RR-Intervall während der Inspiration.

Die zeitbezogenen Parameter unterliegen sowohl dem Einfluss des parasympathischen als auch sympathischen Systems, wobei einige (RMSSD, pNN50) mehr der Aktivität des parasympathischen Systems zugeordnet werden können (Sammito and Böckelmann, 2015).

2.2.3.2 Frequenzbezogene Analyse

Die frequenzbezogene („frequency domain“) Analyse verarbeitet rhythmische und nicht-rhythmische Schwankungen von zeitlich definierten RR-Intervallreihen und stellt diese mithilfe der Spektralanalyse durch frequenzabhängige Oszillation dar. Hauptverfahren stellen die „Fast-Fourier“-Transformation sowie die parametrische Autoregression dar. Die Frequenzen und Amplituden, die sich aus diesen Verfahren ergeben, sind wiederum Ausdruck verschiedener Regulationssysteme und physiologischer Vorgänge. Ein Großteil der RRI-Abweichungen lässt sich durch den Einfluss von Para- und Sympathikus auf die Herzfrequenz erklären, so dass sich unterschiedliche Frequenzbänder abgrenzen lassen (Sammito and Böckelmann, 2015, Malik, 1996):

Die Interpretation des Niederfrequenzbereiches („Low Frequency“ (LF)– Bandes) zwischen 0,04-0,15 Hertz (Hz) ist noch nicht abschließend geklärt und repräsentiert, so der aktuelle, gemeinsame Konsens, sowohl parasympathische als auch sympathische Aktivität und ist Ausdruck der Baroreflexmodulation. Manche Wissenschaftler sehen im LF-Band vornehmlich sympathische Aktivität repräsentiert, vor allem in gesunden Individuen. In der praktischen Anwendung wird ein Anstieg des LF-Bandes als Ausdruck eines sympathischen Einflusses interpretiert, so führt beispielsweise eine adrenozeptore Blockade zu einer

Reduktion des LF-Bandes. Jedoch geht eine dauerhafte sympathische Übererregung, wie sie z.B. bei fortgeschrittener, chronischer Herzinsuffizienz auftritt, mit einer drastischen Reduktion des LF-Bandes einher, was als Ausdruck einer verminderten Reaktion des Sinusknotens auf neuronalen Input interpretiert wird.

Der Frequenzbereich zwischen 0,003-0,04 Hz wird als „Very Low Frequency“ (VLF) - Band bezeichnet und spiegelt sympathische Aktivität wieder. Gemeinsam mit Oszillationen in sehr niedrigen Frequenzbändern („Ultra Very Low Frequency“ (ULF)) ist er Ausdruck der vasomotorisch vermittelten Thermoregulation und des Renin-Angiotensin-Systems.

Der Hochfrequenzbereich („High Frequency“ (HF) – Band) zwischen 0,15-0,4 Hz steht vornehmlich für die parasympathische Aktivität und bezieht sich auf die respiratorische Arrhythmie.

Die LF/HF-Ratio spiegelt den vorherrschenden Stimulus wieder, so dass der Quotient mit zunehmendem Einfluss des sympathischen Systems größer wird.

2.2.4 Datenauswertung der SSR

Gemessen wird die durch die Schweißabsonderung bedingte Änderung des Hautwiderstandes. Das Ausmaß der Schweißabsonderung ergibt sich durch eine akustisch bedingte Sympathikus-Reizung, die eine Erregung der sudomotorischen Fasern bewirkt, die wiederum die Schweißdrüsen aktivieren.

Nach Kucera et al. (2004) führen die Reizantworten auf akustische Signale jeweils zu einer Kurve mit monophasischem, biphasischem oder triphasischem Verlauf, wobei an den unteren Extremitäten meist eine biphasische Kurve aufgezeichnet wird. Es werden zwei Kurventypen unterschieden, deren Bezeichnung abhängig von der Polarität der größten Auslenkung ist: die P-Kurve, mit der größten positiven Auslenkung und die N-Kurve, mit der größten negativen Auslenkung. Unter gesunden Individuen lässt sich häufiger eine P-Welle nachweisen.

Meist weisen die Kurven eine kleine Auslenkung von der Grundlinie auf, gefolgt von einer größeren negativen (N-Kurve) oder positiven (P-Kurve). Zu beachten ist die Polarität der Kurve, so bedeutet eine Auslenkung nach oben eine negative, eine Auslenkung nach unten eine positive Welle. Die maximale Auslenkung der Amplitude lässt sich vom tiefsten bzw. höchsten Punkt der ersten Auslenkung von der Grundlinie bis zu dem der nächsten Auslenkung bemessen. Der Punkt des ersten Abknickens der Kurve von der Grundlinie steht für den Beginn der SSR. Die Latenzzeit ergibt sich aus der Zeit zwischen Stimulationsbeginn und Beginn der SSR (Weimer, 2010, Kucera et al., 2004). Abbildung 2-1 und Abbildung 2-2 geben einen graphischen Überblick über die Kurventypen.

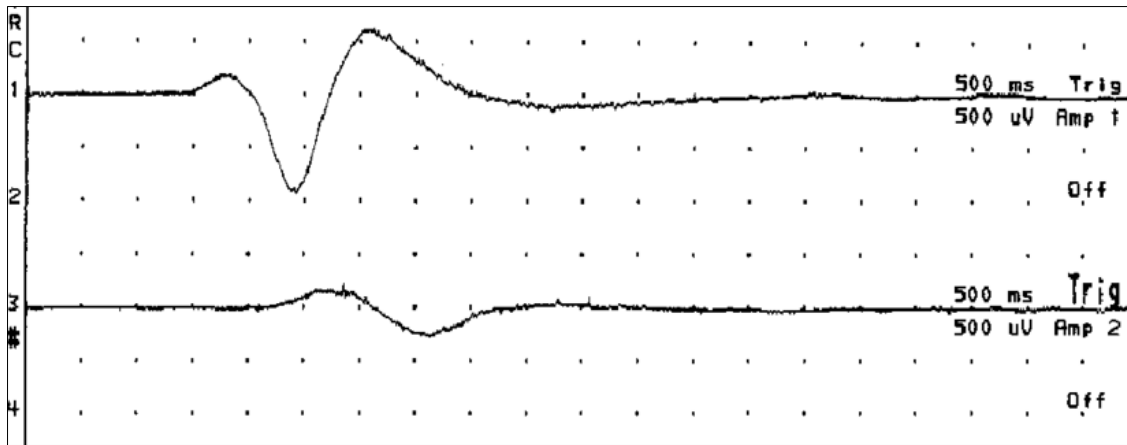


Abbildung 2-1: oben: triphasische Kurve, unten: biphasische Kurve der sympathischen Hautantwort als mögliche Reizantworten auf akustische Signale aus Kucera et al. (2004)

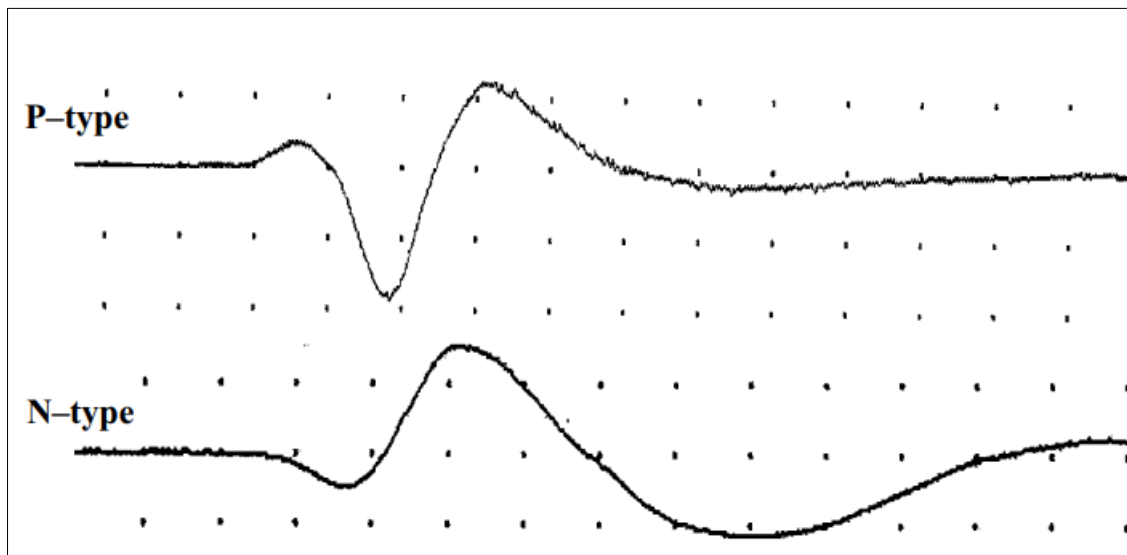


Abbildung 2-2: P- und N-Typ-Kurven der sympathischen Hautantwort als mögliche Reizantworten auf akustische Signale aus Kucera et al. (2004)

Grundsätzlich kann die Auswertung der SSR-Daten quantitativ oder qualitativ erfolgen. Quantitativ wird geprüft, ob eine Amplitude vorhanden ist oder nicht. Qualitativ werden sowohl die Amplitudenhöhe als auch die Latenzzeit beurteilt. In gesunden Individuen ist die Latenzzeit der oberen im Vergleich zur unteren Extremität kürzer und die Amplitude höher (Kucera et al., 2004). Tabelle 2-1 gibt einen Überblick über die Amplitudenhöhe und Latenzzeit der SSR in gesunden Individuen.

Tabelle 2-1: Amplitudenhöhe und Latenzzeit der sympathischen Hautantwort in gesunden Individuen aus Kucera, Goldenberg (131); s= Sekunde, μV = Mikrovolt, SD= Standardabweichung

Obere Extremität	(+/- SD)	Untere Extremität	(+/- SD)
Latenzzeit (s)	Amplitude (μV)	Latenzzeit (s)	Amplitude (μV)
1,48 (+/- 0,80)	444 (+/-167)	2,06 (+/- 0,93)	203 (+/- 87,4)

2.2.5 Berechnung des genetischen Risikoscores und Genotypisierung von GBA

Zur Berechnung des GRS und zur Detektion von GBA-Varianten wurde die aus Blut gewonnene DNA der TREND-Probanden genotypisiert. Die Methodik diesbezüglich soll nur kurz erläutert werden, da die aus den Blutanalysen gewonnenen Daten zwar für diese Arbeit verwendet wurden, die Untersuchungen aber im Labor stattfanden. Mittels Restriktionsverdau und Sanger-Sequenzierung erfolgte die Genotypisierung der drei am häufigsten vorkommenden GBA-Varianten p.N409S, p.L483p und p.E365K. Der Berechnung des GRS jedes Probanden dieser Arbeit liegen 17 SNPs zugrunde, die in GWAS das genomweite Signifikanzniveau erreichten. Es wurden nur jene Probanden in die statistische Auswertung eingeschlossen, bei denen eine Genotypisierung zu $\geq 80\%$ erfolgreich war.

In Anlehnung an die Berechnung des GRS in der Literatur, beispielsweise in Studien von Nalls et al. (2015b) sowie Nalls et al. (2015a), besteht jedes SNP aus zwei Allelen, wobei das Risikoallel mit einem Risikoeffekt einhergeht, dem Logarithmus des Odd Ratios (OR). Für die Berechnung wurde der gemittelte Risiko-Effekt aus der PDGene-Datenbank verwendet (Lill et al., 2012). Wies ein Proband zwei Risikoallele in einem SNP auf, so wurde der Risikoeffekt doppelt, bei einem Risikoallel einfach angerechnet. Bei Vorliegen zweier Protektivallele war der Risikoeffekt für diesen SNP gleich null. Das individuelle genetische Erkrankungsrisiko ergab sich aus der Aufsummierung aller Risikoeffekte und anschließenden Division durch die Anzahl der 17 SNPs. Die nachfolgende Tabelle 2-2 führt die 17 Risikogenorte mit den jeweiligen Risiko- und

Protektivallelen sowie dem individuellen Risikoeffekt auf, die zur Berechnung des GRS dieser Arbeit verwendet wurden.

Tabelle 2-2: Risikogenorte zur Berechnung des genetischen Risikoscores; SNP = single nucleotide polymorphism

SNP	Risikoallel	Protektivallel	Risiko-effekt	Chromosom	Position	Gen
rs3129882	G	A	0,046	6	32409530	<i>HLA-DR</i>
rs1491923	C	T	0,101	12	40591117	<i>LRRK2</i>
rs156425	A	G	0,11	7	23309119	<i>GPNMB</i>
rs4889603	G	A	0,111	16	30982225	<i>STXB1/SETD1A</i>
rs6812193	C	A	0,121	4	77198986	<i>STBD1/FAM47E</i>
rs591323	G	A	0,124	8	16697091	<i>FGF20</i>
rs34016896	T	C	0,134	3	160992864	<i>NMD3</i>
rs34559912	T	G	0,14	4	15730146	<i>BST1</i>
rs12817488	A	G	0,151	12	123296294	<i>CCDC62/HIP1R</i>
rs6599388	T	C	0,185	4	939087	<i>GAK</i>
rs11711441	G	A	0,204	3	182821275	<i>MCCC1/LAMP3</i>
rs356219	G	A	0,266	4	90637601	<i>SNCA</i>
rs393152	A	G	0,269	17	43719143	<i>MAPT</i>
rs4668049	A	C	0,307	2	169092299	<i>STK39</i>
rs60298754	T	C	0,322	8	89373041	<i>MMP16</i>
rs34372695	T	C	0,409	1	156030037	<i>SYT11</i>
rs823128	A	G	0,446	1	205713378	<i>PARK16</i>

2.2.6 statistische Auswertung

Die statistische Auswertung und Analyse der Daten erfolgte mit dem Softwareprogramm IBM® SPSS® Version 27.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Die deskriptive Statistik umfasst den Mittelwert (MW), die Standardabweichung (SD), den absoluten Wert und den prozentualen Anteil. Gruppenvergleiche zwischen Probanden mit niedrigem und hohem genetischen Risiko für ein PS wurden mittels Einteilung des GRS in Quintile vorgenommen, so dass Probanden mit niedrigem genetischen Risiko in Quintil 1, Probanden mit hohem genetischen Risiko in Quintil 5 eingeteilt wurden. Für Gruppenvergleiche

numerischer Variablen wurden t-tests für unabhängige Stichproben, für Gruppenvergleiche von kategorialen/dichotomen Variablen Chi-Quadrat-Tests verwendet. Für Vergleiche zwischen Gruppen unterschiedlicher Größe wurden Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests durchgeführt. Signifikante Unterschiede in den epidemiologischen Daten der zu vergleichenden Gruppen wurden mithilfe einer univariaten Varianzanalyse korrigiert. Als signifikant wurden p-Werte $< 0,050$ gewertet.

3 Ergebnisse

Insgesamt wurden Daten von 1202 Probanden der TREND-Studie ausgewertet. Die Probanden der Gesamtkohorte wiesen dabei ein Durchschnittsalter von 64,58 Jahren mit einer SD von 6,80 Jahren auf, sowie eine Ausbildungsdauer von 14,29 Jahren mit einer SD von 2,65 Jahren. Männer waren mit einem prozentualen Anteil von 51% im Vergleich zu Frauen mit 49% vertreten. Die Angaben zur Medikation und Erkrankungshäufigkeiten der Gesamtkohorte sind in Tabelle 3-3 und Tabelle 3-4 aufgeführt.

Die Probanden in Quintil 1 wiesen ein Durchschnittsalter von 65,83 Jahren mit einer SD von 6,70 Jahren auf, Probanden in Quintil 5 von 63,88 Jahren mit einer SD von 6,44 Jahren. Die durchschnittliche Ausbildungsdauer betrug in Quintil 1 14,49 Jahre mit einer SD von 2,58 Jahren und in Quintil 5 14,52 Jahre mit einer SD von 2,74 Jahren. Der prozentuale Männer- /Frauenanteil lag in Quintil 1 bei 53,5/46,5% und in Quintil 5 bei 49,8/50,2%. Die Angaben und Gruppenvergleiche zur Medikation und Erkrankungshäufigkeiten der Quintile 1 und 5 sowie deren kardiale und sudomotorische autonome Parameter sind unter Kapitel 3.1 aufgeführt.

Die 23 Probanden der GBA-Kohorte waren im Durchschnitt 63,39 Jahre alt mit einer SD von 9,13 Jahren, einer durchschnittlichen Ausbildungsdauer von 14,83 Jahren und einer SD von 3,94 Jahren und einem prozentualen Männer-/Frauenanteil von 52,2/47,8%. Die Angaben und Gruppenvergleiche zur Medikation und Erkrankungshäufigkeiten der GBA- und Nicht-GBA-Probanden sowie deren kardiale und sudomotorische autonome Daten sind unter Kapitel 3.2 aufgeführt.

Eine Risikokonstellation aus RBD und Hyposmie war bei 23 der 1202 Probanden nachweisbar, wobei 616 als „gesund“ galten, also weder einen noch eine Kombination aus den PM Hyposmie, Depression oder/und RBD aufwiesen. Eine Kombination aus Depression und Hyposmie war bei 46 Probanden nachweisbar, die Kombination aus Depression und RBD bei 32 Probanden. Das

Vorhandensein aller drei PM traf auf 9 Probanden zu. Der Nachweis eines einzelnen PM verteilte sich wie folgt: 245 Probanden wiesen eine Depression auf, 94 Probanden eine Hyposmie, 34 Probanden eine RBD.

Die Gruppe mit Risikokonstellation aus RBD und Hyposmie hatte ein Durchschnittsalter von 70,57 Jahren mit einer SD von 6,87 Jahren, eine Ausbildungszeit von 14,00 Jahren mit einer SD von 1,68 Jahren. Männer waren mit einem prozentualen Anteil von 82,6% vertreten, wohingegen der Frauenanteil bei 17,4% lag. Die Angaben und Gruppenvergleiche zur Medikation und den Erkrankungshäufigkeiten der Probanden mit und ohne Risikokonstellation aus RBD und Hyposmie sowie deren kardiale und sudomotorische autonome Daten sind unter Kapitel 3.3 aufgeführt.

3.1 Unterschiede in den autonomen Daten zwischen niedrigem und hohem genetischen Risiko für ein Parkinson- Syndrom

In diesem Abschnitt wird die Hypothese 1 untersucht. Diese besagt, dass sich die autonomen Daten der Probanden mit einem hohen GRS von solchen mit einem niedrigen GRS unterscheiden.

3.1.1 Der genetische Risikoscore

Die Anzahl der Probanden in der Gesamtkohorte dieser Arbeit betrug 1202. Ein GRS wurde bei einer erfolgreichen Genotypisierungsrate der Allele von $\geq 80\%$ berechnet, was auf 28 Probanden nicht zutraf. Bei 90 Probanden fehlte die genetische Analyse, da entweder keine DNA gewonnen werden konnte oder sie durch die Qualitätskontrolle der SNP-Genotypisierung fiel. Es wurde somit bei 1084 Probanden ein GRS berechnet und für einen Gruppenvergleich in Quintile aufgeteilt, wobei Probanden in Quintil 1 das niedrigste genetische Risiko, Probanden in Quintil 5 das höchste genetische Risiko aufwiesen. In jedem Quintil befanden sich 217 Probanden, außer in Quintil 4, hier waren es aufgrund der geraden Gesamtanzahl der Probanden nur 216. Tabelle 3-1 gibt einen Überblick über die Einteilung des GRS der Probanden in Quintile.

Tabelle 3-1: genetischer Risikoscore eingeteilt in Quintile

Quintil	Risikoscore	Probandenanzahl
1	0,05006-0,0825882	217
2	0,0825882-0,0900294	217
3	0,0900294-0,0968235	217
4	0,0968235-0,1040290	216
5	0,1040290-0,14132	217
Gesamtsumme		1084

3.1.2 Epidemiologische Daten

Eine Übersicht über das durchschnittliche Alter, die prozentuale Geschlechterverteilung und die durchschnittlichen Ausbildungsjahre der Probanden befindet sich in Tabelle 3-2. Die Probanden im 5. Quintil waren mit einem Durchschnittsalter von 63,88 Jahren und einer SD von 6,44 Jahren signifikant jünger als jene im 1. Quintil (siehe auch Abbildung 3-1). Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich bei der Geschlechterverteilung oder den Ausbildungsjahren.

Tabelle 3-2: Epidemiologische Daten mit p-Werten, Mittelwert des Alters und der Ausbildungsjahre, Anzahl der Frauen/Männer, Standardabweichung oder prozentualer Anteil in Klammern, w/m=weiblich/männlich, * =p-Wert aus t-Tests für unabhängige Stichproben, ° =p-Wert aus Chi-Quadrat-Test, signifikante Werte fett gedruckt

Epidemiologische Daten	Gesamtkohorte N=1202	1. Quintil N=217	5. Quintil N=217	1. Quintil vs. 5. Quintil
Alter (Jahren)	64,58 (6,80)	65,83 (6,70)	63,88 (6,44)	0,002*
Geschlecht w/m (%)	589/613 (49/51)	101/116 (46,5/53,5)	109/108 (50,2/49,8)	0,442°
Ausbildung (Jahren)	14,29 (2,65)	14,49 (2,58)	14,52 (2,74)	0,906*

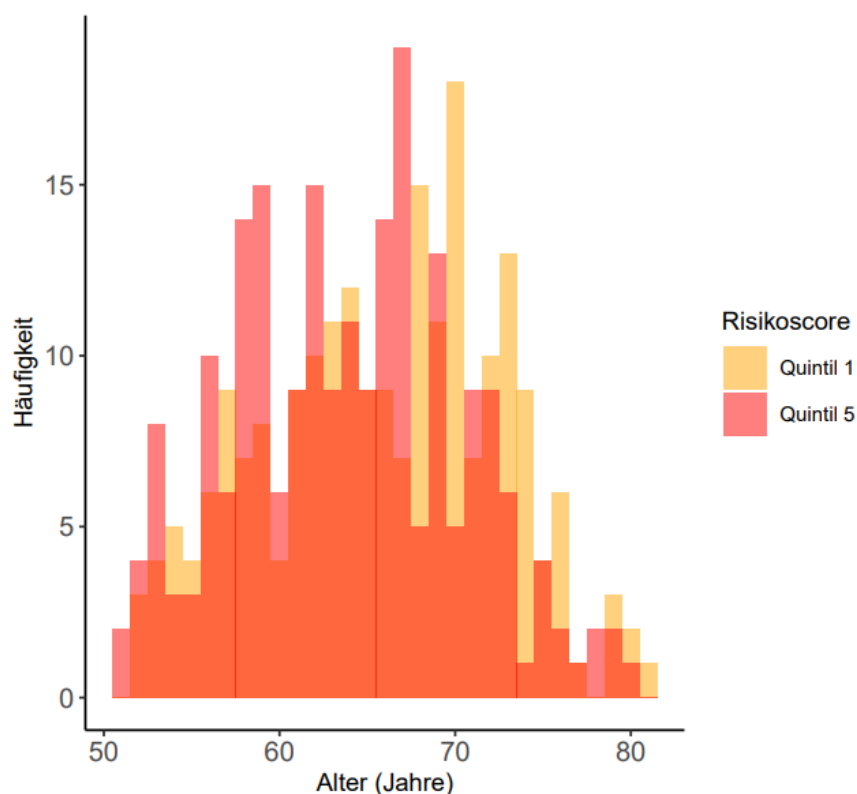


Abbildung 3-1: Altersverteilung des ersten und fünften Quintils. Häufigkeit in absoluten Werten. gelb: Altersverteilung in Quintil 1, pink: Altersverteilung in Quintil 5, orange: überlappende Altersverteilung in Quintil 1 und 5

3.1.3 Medikation

Eine Übersicht über die Medikation der Probanden befindet sich in Tabelle 3-3. Nach Alterskorrektur existierten keine signifikanten Unterschiede in der Medikamenteneinnahme zwischen den Quintilen 1 und 5.

Tabelle 3-3: Medikation als absolute Werte mit p-Werten; prozentualer Anteil in Klammern, ° =p-Wert aus Chi-Quadrat-Test, ¯ =p-Wert nach ANOVA alterskorrigiert

Medikation	Gesamt- kohorte N=1202	1. Quintil N=217	5. Quintil N=217	1. Quintil vs. 5. Quintil	1. Quintil vs. 5. Quintil
Dopamin (%)	12 (1,1)	2 (1,0)	3 (1,5)	0,653°	0,431¯
Antiepileptika (%)	20 (1,8)	2 (1,0)	1 (0,5)	0,559°	0,574¯
Herzglykoside (%)	7 (0,6)	3 (1,5)	1 (0,5)	0,313°	0,425¯
Benzodiazepine (%)	12 (1,1)	3 (1,5)	2 (1,0)	0,649°	0,856¯
trizyklische Antidepressiva (%)	51 (4,7)	5 (2,5)	8 (3,9)	0,403°	0,354¯
andere Antidepressiva (%)	78 (7,1)	15 (7,4)	8 (3,9)	0,130°	0,098¯
Neuroleptika (%)	3 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
Antidementiva (%)	40 (3,7)	13 (6,4)	6 (3,0)	0,098°	0,130¯
Beta-Blocker (%)	200 (18,2)	46 (22,5)	39 (19,3)	0,724°	0,963¯
Schilddrüse (%)	241 (22)	47 (23,2)	40 (19,8)	0,412°	0,389¯

3.1.4 Erkrankungen

Eine Übersicht über die Erkrankungen der Probanden liefert Tabelle 3-4. In Quintil 1 traten Depressionen mit einem prozentualen Anteil von 25,5% im Vergleich zu Quintil 5 mit 16,7% nach Alterskorrektur signifikant häufiger auf. Bei allen anderen Erkrankungen ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Quintilen.

Tabelle 3-4: Erkrankungen als absolute Werte mit p-Werten, prozentualer Anteil in Klammern, KHK=koronare Herzerkrankung, MCI=mild cognitive impairment (leichte kognitive Beeinträchtigung), ° =p-Wert aus Chi-Quadrat-Test, ¯ =p-Wert nach ANOVA alterskorrigiert, signifikante Werte fett gedruckt

Erkrankungen	Gesamt- kohorte N=1202	1. Quintil N=217	5. Quintil N=217	1. Quintil vs. 5. Quintil	1. Quintil vs. 5. Quintil
Neurologie:					
MCI (%)	23 (2,1)	9 (4,4)	3 (1,5)	0,079°	0,157¯
Demenz (%)	4 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,5)	0,317°	0,293¯
Alzheimer (%)	3 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
Depression (%)	254 (23,0)	52 (25,5)	34 (16,7)	0,029°	0,021¯
Angststörung (%)	107 (9,7)	20 (9,8)	11 (5,4)	0,093°	0,091¯
Schizophrenie (%)	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
Psychose (%)	7 (0,6)	2 (1,0)	1 (0,5)	0,562°	0,603¯
Delir (%)	3 (0,3)	1 (0,5)	1 (0,5)	1,000°	0,939¯
Polyneuropathie (%)	29 (2,6)	7 (3,4)	4 (2,0)	0,359°	0,674¯
Herz-Kreislauf:					
Hypertonie (%)	455 (41,3)	78 (38,2)	78 (38,2)	1,000°	0,647¯

Vorhofflimmern (%)	44 (4,0)	8 (3,9)	8 (3,9)	1,000°	0,743 ⁻
Herzinfarkt (%)	34 (3,1)	10 (4,9)	6 (2,9)	0,308°	0,419 ⁻
KHK (%)	48 (4,4)	12 (5,9)	7 (3,4)	0,240°	0,431 ⁻
Herzschrittmacher (%)	5 (0,5)	0 (0,0)	2 (1,0)	0,156°	0,075 ⁻
Defibrillator (%)	2 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
Herzinsuffizienz (%)	35 (3,2)	4 (2,0)	6 (2,9)	0,522°	0,417 ⁻
Stoffwechsel:					
Diabetes mellitus (%)	83 (7,5)	22 (10,8)	12 (5,9)	0,073°	0,120 ⁻
Schilddrüse (%)	241 (22,0)	47 (23,2)	40 (19,8)	0,412°	0,532 ⁻

3.1.5 Kardiale autonome Daten

Eine Übersicht über die kardialen autonomen Daten befindet sich in Tabelle 3-5 und Abbildung 3-2. Signifikante Unterschiede zwischen den Quintilen 1 und 5 ergaben sich nicht.

Tabelle 3-5: kardiale autonome Daten, Angaben als Mittelwert, Standardabweichung in Klammern, * =p-Wert aus t-Test für unabhängige Stichproben, ⁻ =p-Wert nach ANOVA alterskorrigiert, ⁿ =p-Wert nach ANOVA mit Korrektur für Alter und Depression, bpm=beats per minute, pNN50=Prozentsatz aufeinanderfolgender RR-Intervalle, die sich um mehr als 50ms voneinander unterscheiden, mmHg=Millimeter Quecksilbersäule, E/I=Expirations-/Inspirationsquotient, VLF=Very Low Frequency-Band, LF=Low Frequency-Band, HF=High Frequency- Band, UHF=Ultra High Frequency-Band, RMSSD=Root mean square of successive differences, ms=Millisekunde, HR VK=Herzraten-Variationskoeffizient

Autonome Daten kardial	1. Quintil N=217	5. Quintil N=217	1. Quintil vs. 5. Quintil	1. Quintil vs. 5. Quintil	1. Quintil vs. 5. Quintil
-------------------------------	-------------------------	-------------------------	----------------------------------	----------------------------------	----------------------------------

mittlere Herzfrequenz (bpm)	65,31 (10,16)	65,22 (9,63)	0,928*	0,777 ⁻	0,853 ⁿ
pNN50 (%)	13,77 (15,59)	14,77 (19,79)	0,580*	0,829 ⁻	0,997 ⁿ
MW Systolikum (mmHg)	135,90 (16,19)	135,50 (17,01)	0,814*	0,905 ⁻	0,925 ⁿ
MW Diastolikum (mmHg)	75,14 (11,94)	75,94 (11,25)	0,503*	0,626 ⁻	0,961 ⁿ
E/I	1,33 (0,62)	1,29 (0,36)	0,409*	0,599 ⁻	0,758 ⁿ
relative VLF (%)	4,18 (0,96)	4,29 (0,91)	0,230*	0,553 ⁻	0,434 ⁿ
relative LF (%)	77,35 (14,63)	78,28 (12,99)	0,505*	0,856 ⁻	0,726 ⁿ
relative HF (%)	13,60 (10,79)	12,88 (10,46)	0,500*	0,898 ⁻	0,749 ⁿ
relative UHF (%)	2,90 (6,15)	2,59 (4,42)	0,558*	0,933 ⁻	0,908 ⁿ
RMSSD (ms)	41,17 (54,18)	39,79 (46,27)	0,979*	0,907 ⁻	0,914 ⁿ
LF/HF-Ratio	12,50 (8,90)	13,30 (9,20)	0,382*	0,837 ⁻	0,899 ⁿ
HR VK (%)	6,31 (4,58)	5,91 (4,29)	0,367*	0,325 ⁻	0,253 ⁿ

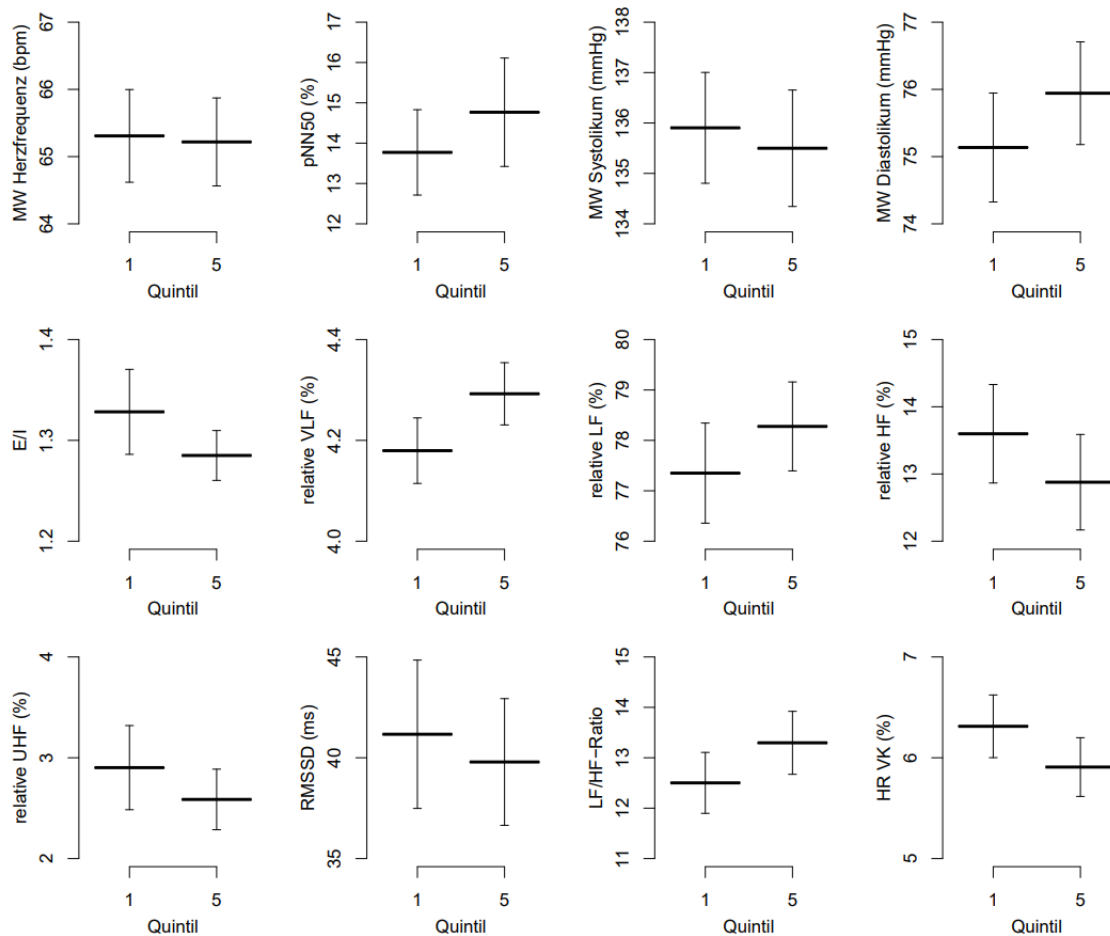


Abbildung 3-2: kardiale autonome Daten mit Mittelwert und Standardabweichung der Quintile 1 und 5, bpm=beats per minute, pNN50=Prozentsatz aufeinanderfolgender RR-Intervalle, die sich um mehr als 50ms voneinander unterscheiden, mmHg=Millimeter Quecksilbersäule, E/I=Expirations-/Inspirationsquotient, VLF=Very Low Frequency-Band, LF=Low Frequency-Band, HF=High Frequency- Band, UHF=Ultra High Frequency-Band, RMSSD=Root mean square of successive differences, ms=Millisekunde, HR VK=Herzraten-Variationskoeffizient

3.1.6 Sudomotorische autonome Daten

Eine Übersicht zu den autonomen Daten der SSR liefern Tabelle 3-6 und Abbildung 3-3. Die Latenzzeit links zeigte sich nach Korrektur für das Alter und das Vorliegen einer Depression in Quintil 5 mit einem Wert von 1,89 s und einer SD von 0,25 s signifikant verlängert im Vergleich zu Quintil 1 mit einem Wert von 1,81 s und einer SD von 0,27 s.

Tabelle 3-6: autonome Daten zur sympathischen Hautantwort, Angaben als Mittelwert, s= Sekunde, μV =Mikrovolt, Standardabweichung in Klammern, * =p-Wert aus t-Test für unabhängige Stichproben, ⁻ =p-Wert nach ANOVA alterskorrigiert, ⁿ =p-Wert nach ANOVA mit Korrektur für Alter und Depression, signifikante Werte fett gedruckt

Autonome Daten SSR	1. Quintil N=217	5. Quintil N=217	1. Quintil vs. 5. Quintil	1. Quintil vs. 5. Quintil	1. Quintil vs. 5. Quintil
Latenzzeit rechts (s)	1,84 (0,29)	1,83 (0,24)	0,908*	0,934 ⁻	0,923 ⁿ
Latenzzeit links (s)	1,81 (0,27)	1,89 (0,25)	0,032*	0,053 ⁻	0,049ⁿ
Amplitude rechts (μV)	131,07 (159,57)	116,87 (128,37)	0,439*	0,372 ⁻	0,376 ⁿ
Amplitude links (μV)	118,79 (143,14)	107,76 (137,54)	0,541*	0,525 ⁻	0,554 ⁿ

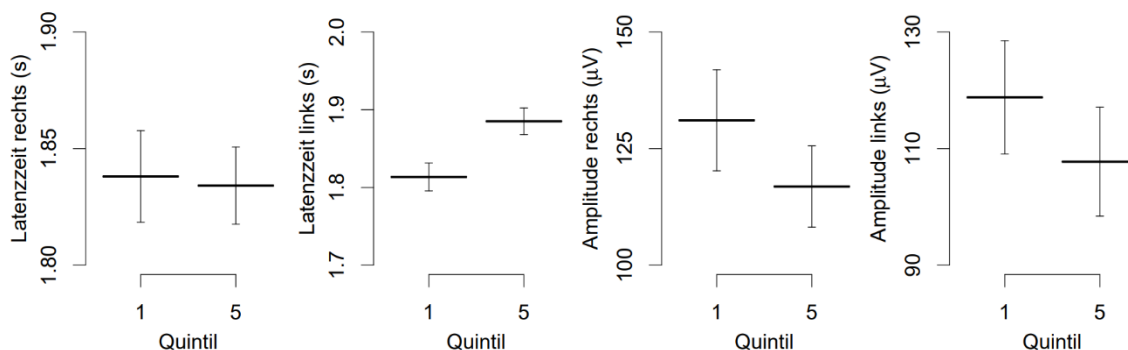


Abbildung 3-3: autonome Daten der sympathischen Hautantwort mit Mittelwert und Standardabweichung der Quintile 1 und 5; s= Sekunde, μV =Mikrovolt

3.2 Unterschiede in den autonomen Daten zwischen Probanden mit und ohne GBA-Mutation

In diesem Abschnitt wird die Hypothese 2 untersucht, die besagt, dass sich autonome Daten von Probanden mit GBA-Mutation von Probanden ohne GBA-Mutation unterscheiden.

3.2.1 GBA-Mutation

Von den 1202 Probanden wiesen 23 eine GBA-Mutation auf, dies entspricht einem Prozentsatz von 1,9%. Hiervon war die Mutation GBA p.E365K bei 18 Probanden nachzuweisen, die Mutation p.L483P bei 2 Probanden und die Mutation p.N409S bei 3 Probanden.

3.2.2 Epidemiologische Daten

Einen Überblick über das Durchschnittsalter, die prozentuale Geschlechterverteilung und die durchschnittlichen Ausbildungsjahre der Probanden gibt Tabelle 3-7. Es ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den GBA- und Nicht-GBA-Probanden nachweisen.

Tabelle 3-7: Epidemiologische Daten mit p-Werten, GBA=Glucocerebrosidase, Mittelwert des Alters und der Ausbildungsjahre, Anzahl der Frauen/Männer, Standardabweichung oder prozentualer Anteil in Klammern, w/m=weiblich/männlich, p-Wert aus Wilcoxon-Mann-Whitney-Test

Epidemiologische Daten	Keine GBA-Mutation N=1179	GBA-Mutation N=23	GBA vs. keine GBA-Mutation
Alter (Jahren)	64,61 (6,75)	63,39 (9,13)	0,437
Geschlecht w/m (%)	578/601 (49/51)	11/12 (47,8/52,2)	0,909
Ausbildung (Jahren)	14,28 (2,62)	14,83 (3,94)	0,521

3.2.3 Medikation

Eine Übersicht über die Medikamenteneinnahme der Probanden liefert Tabelle 3-8. Signifikante Unterschiede ergaben sich zwischen den GBA- und Nicht-GBA-Probanden nicht.

Tabelle 3-8: Medikation als absolute Werte mit p-Werten, GBA=Glucocerebrosidase, prozentualer Anteil in Klammern, p-Wert aus Wilcoxon-Mann-Whitney-Test

Medikation	Keine GBA-Mutation N=1179	GBA-Mutation N=23	GBA vs. keine GBA-Mutation
Dopamin (%)	12 (1,1)	0 (0,0)	0,635
Antiepileptika (%)	20 (1,9)	0 (0,0)	0,538
Herzglykoside (%)	7 (0,6)	0 (0,0)	0,718
Benzodiazepine (%)	12 (1,1)	0 (0,0)	0,635
trizyklische Antidepressiva (%)	50 (4,7)	1 (5,0)	0,942
andere Antidepressiva (%)	75 (7,0)	3 (15)	0,168
Neuroleptika (%)	3 (0,3)	0 (0,0)	0,813
Antidementiva (%)	40 (3,7)	0 (0,0)	0,379
Beta-Blocker (%)	196 (18,1)	4 (20)	0,923
Schilddrüse (%)	238 (22,1)	3 (15)	0,448

3.2.4 Erkrankungen

In Tabelle 3-9 sind die Erkrankungen der Probanden dargestellt, wobei zwischen den GBA- und Nicht-GBA-Probanden keine signifikanten Unterschiede bestanden.

Tabelle 3-9: Erkrankungen als absolute Werte mit p-Werten, GBA=Glucocerebrosidase, prozentualer Anteil in Klammern, KHK=koronare Herzerkrankung, MCI=mild cognitive impairment (leichte kognitive Beeinträchtigung), p-Wert aus Wilcoxon-Mann-Whitney-Test

Erkrankungen	Keine GBA-Mutation N=1179	GBA-Mutation N=23	GBA vs. keine GBA-Mutation
Neurologie:			
MCI (%)	22 (2,0)	1 (5,0)	0,358
Demenz (%)	4 (0,4)	0 (0,0)	0,785
Alzheimer (%)	3 (0,3)	0 (0,0)	0,814
Depression (%)	249 (23)	5 (25)	0,834
Angststörung (%)	106 (9,8)	1 (5,0)	0,473
Schizophrenie (%)	1 (0,1)	0 (0,0)	0,892
Psychose (%)	7 (0,6)	0 (0,0)	0,718
Delir (%)	3 (0,3)	0 (0,0)	0,814
Polyneuropathie (%)	28 (2,6)	1 (5,0)	0,504
Herz-Kreislauf:			
Hypertonie (%)	449 (41,5)	6 (30)	0,301
Vorhofflimmern (%)	43 (4,0)	1 (5,0)	0,816
Herzinfarkt (%)	32 (3,0)	2 (10)	0,071
KHK (%)	47 (4,3)	1 (5,0)	0,887
Herzschrittmacher (%)	5 (0,5)	0 (0,0)	0,761
Defibrillator (%)	2 (0,2)	0 (0,0)	0,847
Herzinsuffizienz (%)	34 (3,1)	1 (5,0)	0,639

Stoffwechsel:			
Diabetes mellitus (%)	82 (7,6)	1 (5,0)	0,665
Schilddrüse (%)	280 (25,9)	6 (30)	0,677

3.2.5 Kardiale autonome Daten

Die kardialen autonomen Daten sind Tabelle 3-10 zu entnehmen, graphisch dargestellt in Abbildung 3-4, wobei sich kein signifikanter Unterschied zwischen GBA- und Nicht-GBA-Probanden ergab.

Tabelle 3-10: kardiale autonome Daten, GBA=Glucocerebrosidase, Angaben als Mittelwert, Standardabweichung in Klammern, p-Wert aus Wilcoxon-Mann-Whitney-Test, bpm=beats per minute, pNN50=Prozentsatz aufeinanderfolgender RR-Intervalle, die sich um mehr als 50ms voneinander unterscheiden, mmHg=Millimeter Quecksilbersäule, E/I=Expirations-/Inspirationsquotient, VLF=Very Low Frequency-Band, LF=Low Frequency-Band, HF=High Frequency- Band, UHF=Ultra High Frequency-Band, RMSSD=Root mean square of successive differences, ms=Millisekunde, HR VK=Herzraten-Variationskoeffizient

Autonome Daten kardial	Keine GBA-Mutation N=1179	GBA-Mutation N=23	GBA vs. keine GBA-Mutation
mittlere Herzfrequenz (bpm)	65,19 (9,72)	66,73 (12,11)	0,722
pNN50 (%)	14,17 (17,12)	11,88 (13,09)	0,530
Mittelwert Systolikum (mmHg)	135,08 (17,21)	144,24 (19,14)	0,062
Mittelwert Diastolikum (mmHg)	75,30 (11,71)	76,31 (8,99)	0,804
E/I	1,31 (0,45)	1,28 (0,25)	0,621
relative VLF (%)	4,24 (0,96)	3,99 (0,82)	0,255

relative LF (%)	77,92 (14,49)	74,47 (14,46)	0,208
relative HF (%)	13,05 (10,94)	15,40 (11,26)	0,329
relative UHF (%)	2,73 (5,88)	4,18 (6,54)	0,188
RMSSD (ms)	43,50 (75,94)	34,95 (24,98)	0,663
LF/HF-Ratio	13,33 (9,00)	11,71 (9,45)	0,301
HR VK (%)	6,21 (4,50)	5,05 (2,51)	0,307

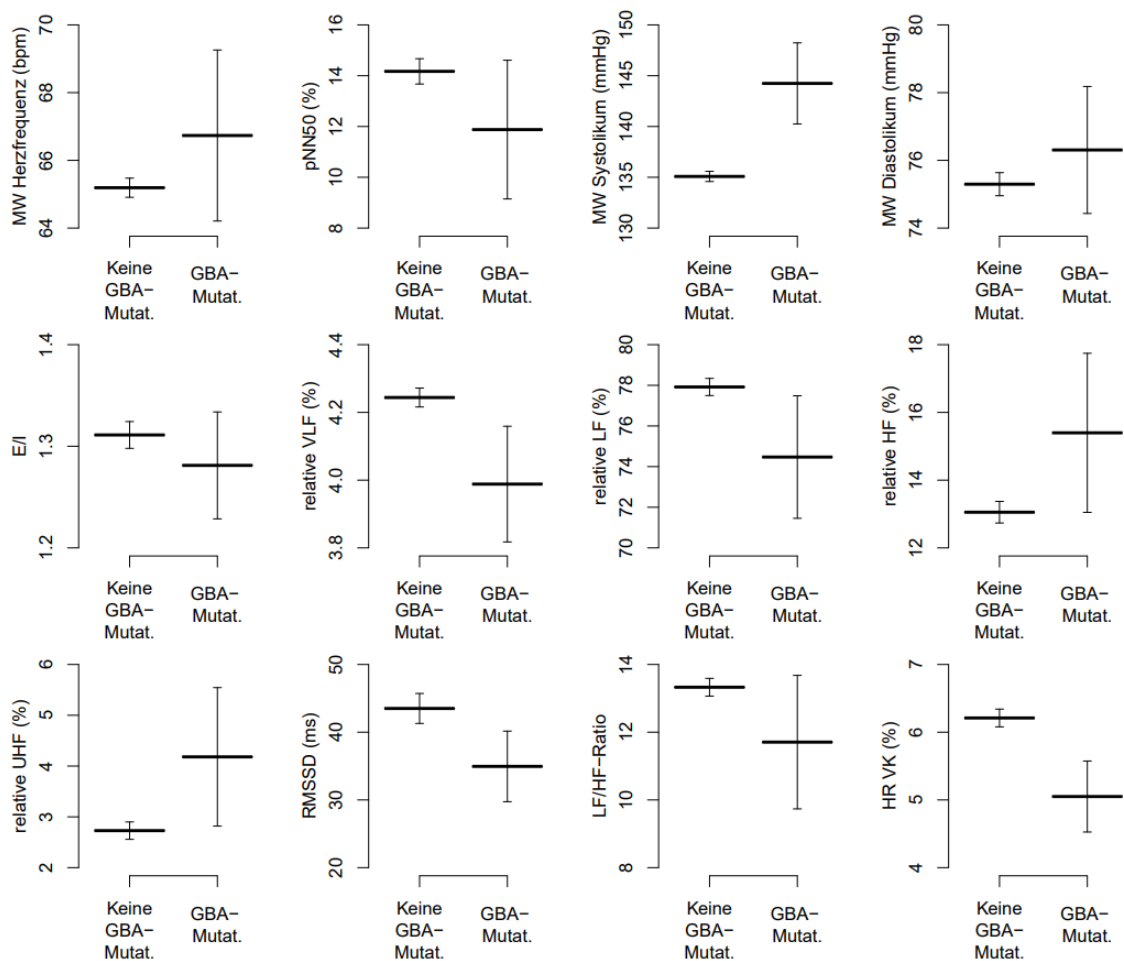


Abbildung 3-4: kardiale autonome Daten mit Mittelwert und Standardabweichung der Probanden ohne und mit GBA-Mutation, GBA=Glucocerebrosidase, bpm=beats per minute, pNN50=Prozentsatz aufeinanderfolgender RR-Intervalle, die sich um mehr als 50ms voneinander unterscheiden, mmHg=Millimeter Quecksilbersäule, E/I=Expirations-/Inspirationsquotient, VLF=Very Low Frequency-Band, LF=Low Frequency-Band, HF=High Frequency- Band, UHF=Ultra High Frequency-Band, RMSSD=Root mean square of successive differences, ms=Millisekunde, HR VK=Herzraten-Variationskoeffizient

3.2.6 Sudomotorische autonome Daten

Eine Übersicht über die autonomen Daten der SSR zeigen Tabelle 3-11 und Abbildung 3-5, wobei keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden wurden.

Tabelle 3-11: autonome Daten zur sympathischen Hautantwort, GBA=Glucocerebrosidase, Angaben als Mittelwert, Standardabweichung in Klammern, s=Sekunde, μV =Mikrovolt, p-Wert aus Wilcoxon-Mann-Whitney-Test

Autonome Daten SSR	Keine GBA-Mutation N=1179	GBA-Mutation N=23	GBA vs. keine GBA-Mutation
Latenzzeit rechts (s)	1,85 (0,32)	1,87 (0,27)	0,762
Latenzzeit links (s)	1,89 (0,33)	1,88 (0,32)	0,709
Amplitude rechts (μV)	117,36 (143,99)	119,36 (79,35)	0,260
Amplitude links (μV)	119,86 (189,75)	128,59 (208,93)	0,467

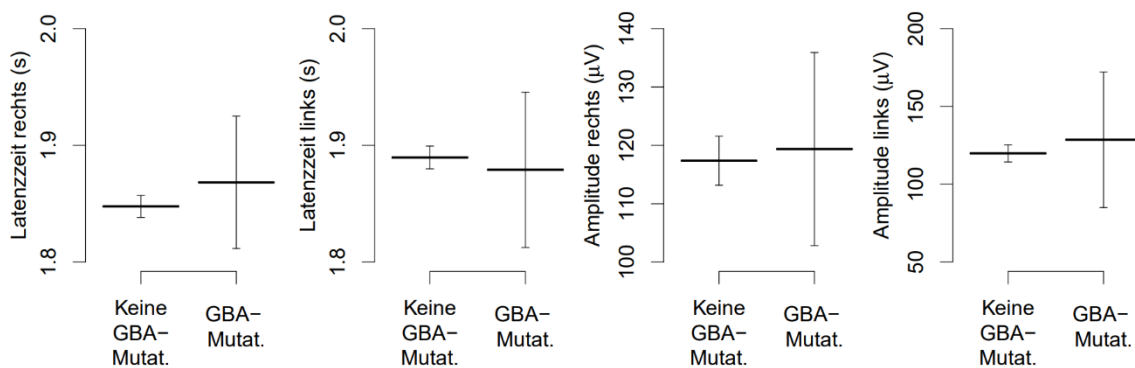


Abbildung 3-5: autonome Daten der sympathischen Hautantwort mit Mittelwert und Standardabweichung der Probanden mit und ohne GBA-Mutation; GBA=Glucocerebrosidase, s=Sekunden, μV =Mikrovolt

3.3 Unterschiede in den autonomen Daten zwischen Probanden mit und ohne Risikokonstellation aus RBD und Hyposmie

Im folgenden Abschnitt wird die Hypothese 3 untersucht, die annimmt, dass sich die autonomen Daten von Probanden mit und ohne Risikokonstellation aus RBD und Hyposmie unterscheiden.

3.3.1 Risikokonstellation aus RBD und Hyposmie

Insgesamt war bei 23 der 1202 Probanden eine Risikokonstellation aus RBD und Hyposmie nachzuweisen, dies entsprach einem Prozentsatz von 1,9%. Sechshundertsechzehn Probanden hatten weder einen noch eine Kombination aus den PM RBD, Hyposmie und/oder Depression, galten also als „gesund“, was einem Prozentsatz von 56,2% entsprach.

3.3.2 Epidemiologische Daten

Aus Tabelle 3-12 können das durchschnittliche Alter, die Geschlechterverteilung sowie die durchschnittlichen Ausbildungsjahre der Probanden entnommen werden. Mit einem Durchschnittsalter von 70,57 Jahren und einer SD von 6,87 Jahren im Vergleich zu den gesunden Probanden mit einem Durchschnittsalter von 64,70 Jahren und einer SD von 6,47 Jahren waren die Probanden mit Risikokonstellation aus RBD und Hyposmie signifikant älter (siehe auch Abbildung 3-6). Zudem zeigte sich eine Signifikanz hinsichtlich der Geschlechterverteilung. In der Gruppe mit Risikokonstellation aus RBD und Hyposmie waren im Vergleich zu den Kontrollen mehr Männer (82,6 vs. 56,5%) und weniger Frauen (17,4 vs. 43,5%) vertreten.

Tabelle 3-12: Epidemiologische Daten mit p-Werten, RBD=Rapid eye movement sleep behavior disorder, PM=Prodromalmarker, Mittelwert des Alters und der Ausbildungsjahre, Anzahl der Frauen/Männer, Standardabweichung oder prozentualer Anteil in Klammern, w/m=weiblich/männlich, p-Wert aus Wilcoxon-Mann-Whitney-Test, signifikante Werte fett gedruckt

Epidemiologische Daten	Kein PM N=616	RBD und Hyposmie N=23	Kein PM vs. RBD und Hyposmie
Alter (Jahren)	64,70 (6,47)	70,57 (6,87)	< 0,001
Geschlecht w/m (%)	268/348 (43,5/56,5)	4/19 (17,4/82,6)	0,013
Ausbildung (Jahren)	14,34 (2,71)	14,00 (1,68)	0,698

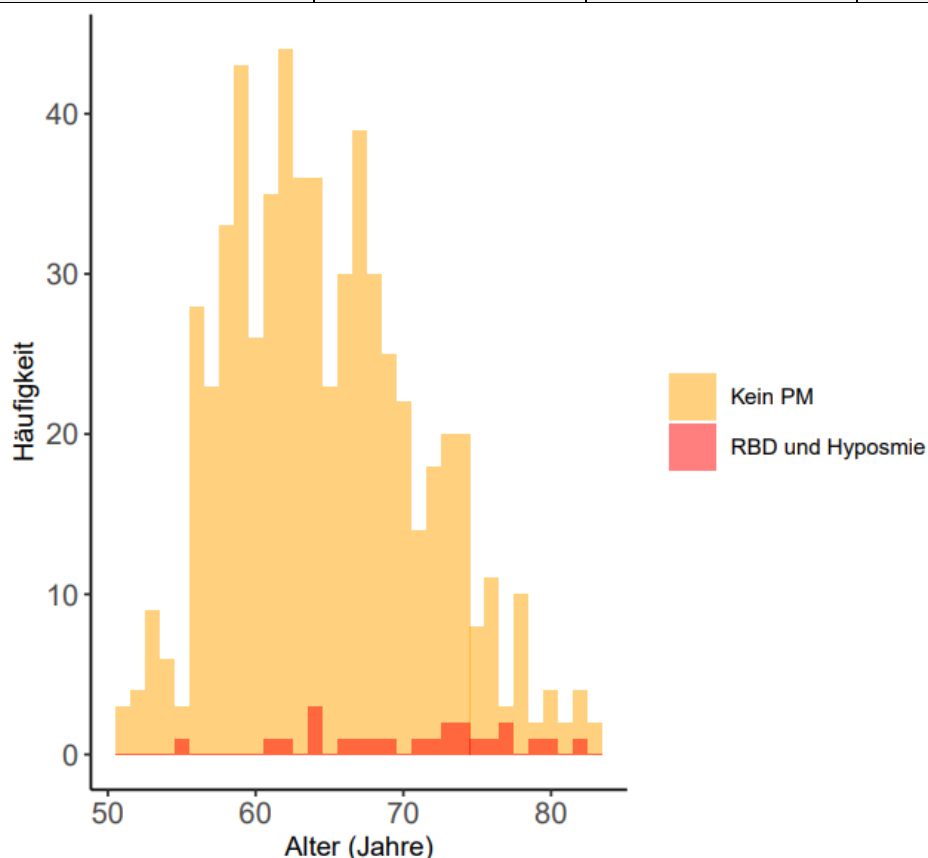


Abbildung 3-6: Altersverteilung der Probanden mit und ohne Risikokonstellation aus RBD und Hyposmie. RBD=Rapid eye movement sleep behavior disorder, PM=Prodromalmarker, Häufigkeit in absoluten Werten. gelb= Altersverteilung von Probanden ohne PM, orange= überlappende Altersverteilung von Probanden mit und ohne Risikokonstellation aus RBD und Hyposmie

3.3.3 Medikation

In Tabelle 3-13 ist die Medikation der Probanden aufgelistet. Bezüglich der β -Blocker-Einnahme bestand ein signifikanter Unterschied, so nahmen 26,1% der Probanden mit Risikokonstellation aus RBD und Hyposmie nach Korrektur für Alter und Geschlecht diese ein, während der Prozentsatz bei den gesunden Probanden 17,1% betrug. Bei der restlichen Medikation war kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festzustellen.

Tabelle 3-13: Medikation als absolute Werte mit p-Werten, RBD=Rapid eye movement sleep behavior disorder, PM=Prodromalmarker, prozentualer Anteil in Klammern, " =p-Wert aus Wilcoxon-Mann-Whitney-Test, ¯ =p-Wert nach ANOVA alters- und geschlechtskorrigiert, signifikante Werte fett gedruckt

Medikation	Kein PM N=616	RBD und Hyposmie N=23	Kein PM vs. RBD und Hyposmie	Kein PM vs. RBD und Hyposmie
Dopamin (%)	4 (0,7)	0 (0,0)	0,711"	0,678 [¯]
Antiepileptika (%)	7 (1,1)	0 (0,0)	0,623"	0,526 [¯]
Herzglykoside (%)	3 (0,5)	0 (0,0)	0,737"	0,626 [¯]
Benzodiazepine (%)	2 (0,3)	0 (0,0)	0,793"	0,586 [¯]
trizyklische Antidepressiva (%)	6 (1,0)	1 (4,8)	0,103"	0,164 [¯]
andere Antidepressiva (%)	1 (0,2)	0 (0,0)	0,853"	0,881 [¯]
Neuroleptika (%)	1 (0,2)	0 (0,0)	0,853"	0,798 [¯]
Antidementiva (%)	21 (3,4)	0 (0,0)	0,389"	0,179 [¯]

Beta-Blocker	105 (17,1)	6 (26,1)	0,026"	<0,001⁻
Schilddrüse	127 (20,7)	5 (21,7)	0,903"	0,419 ⁻

3.3.4 Erkrankungen

Tabelle 3-14 dokumentiert die Erkrankungen der Probanden. In der Gruppe mit Risikokonstellation aus RBD und Hyposmie traten nach Korrektur für Alter und Geschlecht signifikant häufiger Angststörungen (13 vs. 2,9%), Herzinfarkte (13 vs. 2,4%) und Herzinsuffizienzen (13 vs. 1,8%) auf. Ebenso waren die Probanden mit Risikokonstellation aus RBD und Hyposmie signifikant häufiger Träger eines Defibrillators (4,3 vs. 0,2%).

Tabelle 3-14: Erkrankungen als absolute Werte mit p-Werten, RBD=Rapid eye movement sleep behavior disorder, PM=Prodromalmarker, prozentualer Anteil in Klammern, KHK=koronare Herzerkrankung, MCI=mild cognitive impairment (leichte kognitive Beeinträchtigung), " =p-Wert aus Wilcoxon-Mann-Whitney-Test, ⁻ =p-Wert nach ANOVA alters- und geschlechtskorrigiert, signifikante Werte fett gedruckt

Erkrankungen	Kein PM N=616	RBD und Hyposmie N=23	Kein PM vs. RBD und Hyposmie	Kein PM vs. RBD und Hyposmie
Neurologie:				
MCI (%)	7 (1,1)	0 (0,0)	0,607"	0,369 ⁻
Demenz (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000"	-
Alzheimer (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000"	-
Depression (%)	1 (0,2)	0 (0,0)	0,847"	0,842 ⁻
Angststörung (%)	18 (2,9)	3 (13)	0,008"	0,008⁻
Schizophrenie (%)	1 (0,2)	0 (0,0)	0,847"	0,784 ⁻
Psychose (%)	1 (0,2)	0 (0,0)	0,847"	0,784 ⁻
Delir (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000"	-
Polyneuropathie (%)	10 (1,6)	1 (4,3)	0,324"	0,490 ⁻

Herz-Kreislauf:				
Hypertonie (%)	251 (40,7)	8 (34,8)	0,568"	0,269 ⁻
Vorhofflimmern (%)	19 (3,1)	3 (13)	0,010"	0,084 ⁻
Herzinfarkt (%)	15 (2,4)	3 (13)	0,003"	0,010⁻
KHK (%)	21 (3,4)	2 (8,7)	0,182"	0,523 ⁻
Herzschrittmacher (%)	3 (0,5)	0 (0,0)	0,737"	0,490 ⁻
Defibrillator (%)	1 (0,2)	1 (4,3)	< 0,001"	0,001⁻
Herzinsuffizienz (%)	1 (1,8)	3 (13)	< 0,001"	0,001⁻
Stoffwechsel:				
Diabetes mellitus (%)	49 (8,0)	0 (0,0)	0,160"	0,144 ⁻
Schilddrüse (%)	150 (24,4)	5 (21,7)	0,774"	0,765 ⁻

3.3.5 Kardiale autonome Daten

In Tabelle 3-15 sind die kardialen autonomen Daten aufgelistet, einen graphischen Überblick gibt Abbildung 3-7. Nach Korrektur für Alter, Geschlecht und β -Blocker-Einnahme bestand kein signifikanter Unterschied mehr.

Tabelle 3-15: kardiale autonome Daten, Angaben als Mittelwert, Standardabweichung in Klammern, RBD=Rapid eye movement sleep behavior disorder, PM=Prodromalmarker, " =p-Wert aus Wilcoxon-Mann-Whitney-Test, ^ =p-Wert nach ANOVA alters- und geschlechtskorrigiert, ' =p-Wert nach ANOVA mit Korrektur Alter, Geschlecht und β -Blocker, bpm=beats per minute, pNN50=Prozentsatz aufeinanderfolgender RR-Intervalle, die sich um mehr als 50ms voneinander unterscheiden, mmHg=Millimeter Quecksilbersäule, E/I=Expirations-/Inspirationsquotient, VLF=Very Low Frequency-Band, LF=Low Frequency-Band, HF=High Frequency- Band, UHF=Ultra High Frequency-Band, RMSSD=Root mean square of successive differences, HR VK=Herzraten-Variationskoeffizient, signifikante Werte fett gedruckt

Autonome Daten kardial	Kein PM N=616	RBD und Hyposmie N=23	Kein PM vs. RBD und Hyposmie	Kein PM vs. RBD und Hyposmie	Kein PM vs. RBD und Hyposmie
mittlere Herzfrequenz (bpm)	65,32 (9,74)	63,72 (8,86)	0,325"	0,689 [^]	0,682 [']
pNN50 (%)	15,03 (17,44)	17,89 (22,43)	0,926"	0,369 [^]	0,354 [']
MW Systolikum (mmHg)	136,36 (16,95)	132,80 (18,82)	0,159"	0,129 [^]	0,107 [']
MW Diastolikum (mmHg)	76,62 (11,40)	74,44 (9,90)	0,316"	0,282 [^]	0,287 [']
E/I	1,31 (0,41)	1,37 (0,51)	0,247"	0,636 [^]	0,567 [']
relative VLF (%)	4,22 (1,03)	4,06 (0,96)	0,645"	0,900 [^]	0,815 [']
relative LF (%)	77,76 (15,30)	70,61 (20,36)	0,046"	0,332 [^]	0,331 [']
relative HF (%)	13,17 (11,44)	16,21 (12,30)	0,136"	0,984 [^]	0,956 [']

relative UHF (%)	2,84 (6,46)	5,10 (8,85)	0,063"	0,467 ⁻	0,527
RMSSD (ms)	45,66 (88,00)	49,35 (66,11)	0,232"	0,885 ⁻	0,924 [‘]
LF/HF-Ratio	13,43 (8,98)	10,19 (8,19)	0,070"	0,500 ⁻	0,517 [‘]
HR VK (%)	6,39 (4,52)	7,56 (8,03)	0,495"	0,225 ⁻	0,191 [‘]

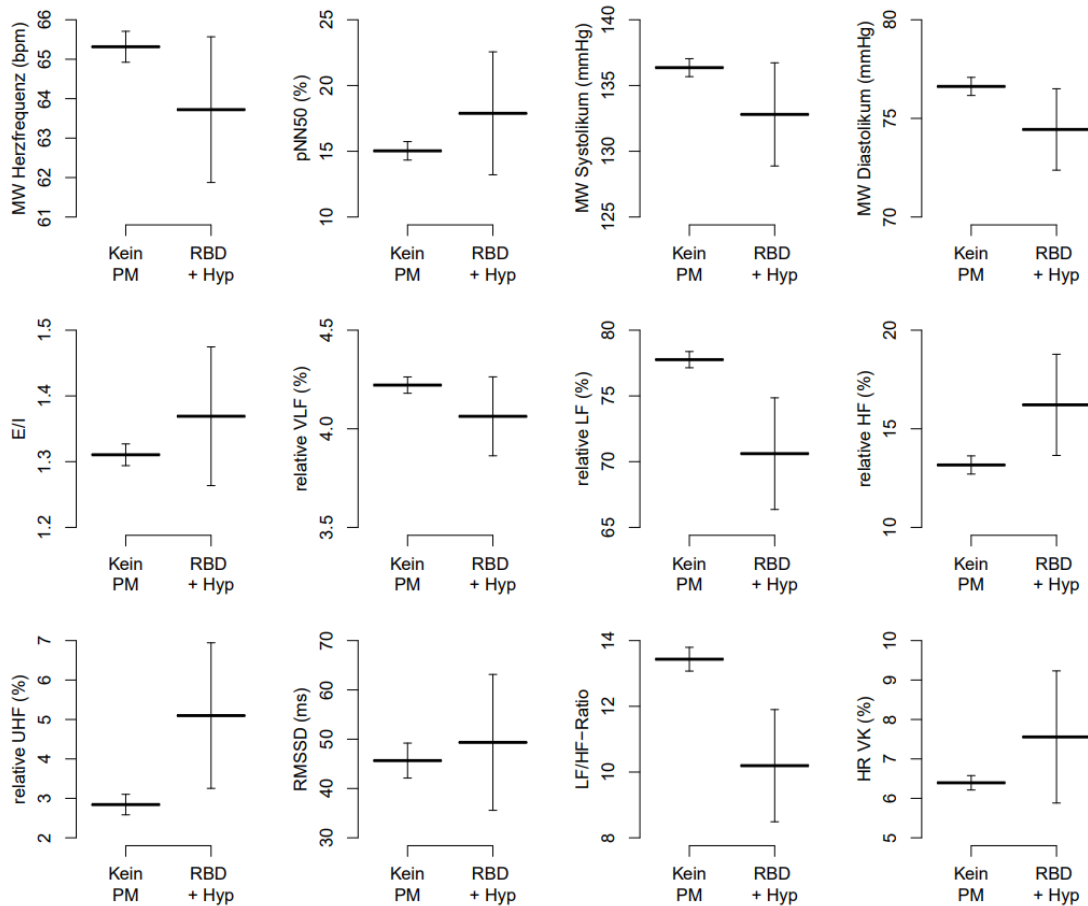


Abbildung 3-7: kardiale autonome Daten mit Mittelwert und Standardabweichung der Probanden mit und ohne Risikokonstellation aus RBD und Hyposmie, Hyp=Hyposmie, RBD=Rapid eye movement sleep behavior disorder, PM=Prodromalmarker, bpm=beats per minute, pNN50=Prozentsatz aufeinanderfolgender RR-Intervalle, die sich um mehr als 50ms voneinander unterscheiden, mmHg=Millimeter Quecksilbersäule, E/I=Expirations-/Inspirationsquotient, VLF=Very Low Frequency-Band, LF=Low Frequency-Band, HF=High Frequency-Band, UHF=Ultra High Frequency-Band, RMSSD=Root mean square of successive differences, HR VK=Herzraten-Variationskoeffizient

3.3.6 Sudomotorische autonome Daten

Tabelle 3-16 und Abbildung 3-8 zeigen die autonomen Daten der SSR der Probanden. Probanden mit der Risikokonstellation aus RBD und Hyposmie wiesen eine Latenzzeit rechts von 1,67 s mit einer SD von 0,18 s auf, während sie bei gesunden Probanden bei 1,85 s mit einer SD von 0,29 s lag. Die Signifikanz mit einem p-Wert von 0,042 blieb nach Korrektur für Alter, Geschlecht und β -Blocker-Einnahme bestehen.

Tabelle 3-16: autonome Daten zur sympathischen Hautantwort, RBD= Rapid eye movement sleep behavior disorder, PM=Prodromalmarker, Angaben als Mittelwert, Standardabweichung in Klammern, s=Sekunde, μ V=Mikrovolt, " =p-Wert aus Wilcoxon-Mann-Whitney-Test, ⁻ =p-Wert nach ANOVA alters- und geschlechtskorrigiert, ['] =p-Wert nach ANOVA mit Korrektur Alter, Geschlecht und β -Blocker, signifikante Werte fett gedruckt

Autonome Daten SSR	Kein PM N=616	RBD und Hyposmie N=23	Kein PM vs. RBD und Hyposmie	Kein PM vs. RBD und Hyposmie	Kein PM vs. RBD und Hyposmie
Latenzzeit rechts (s)	1,85 (0,29)	1,67 (0,18)	0,008"	0,030⁻	0,042[']
Latenzzeit links (s)	1,89 (0,32)	1,78 (0,27)	0,075"	0,238 ⁻	0,175 [']
Amplitude rechts (μV)	122,69 (152,81)	104,25 (74,49)	0,647"	0,572 ⁻	0,776 [']
Amplitude links (μV)	114,43 (172,62)	115,10 (146,58)	0,891"	0,879 ⁻	0,986 [']

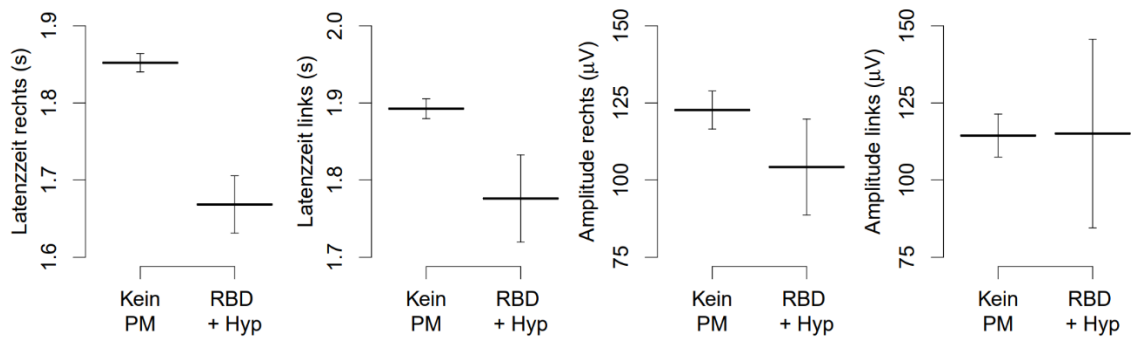


Abbildung 3-8: autonome Daten der sympathischen Hautantwort mit Mittelwert und Standardabweichung der Probanden mit und ohne Risikokonstellation aus RBD und Hyposmie; PM=Prodromalmarker, Hyp=Hyposmie, RBD= Rapid eye movement sleep behavior disorder, s= Sekunde, µV= Mikrovolt

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersucht, ob autonome Parameter der HRV und der SSR bei Probanden mit Risikokonstellationen für ein PS bereits Veränderungen aufweisen und somit als mögliche Früherkennungsmarker für ein PS fungieren könnten. Untersucht und verglichen wurden hierfür Daten von Probanden mit hohem vs. niedrigem genetischen Risiko für ein PS, von Probanden mit und ohne GBA-Mutation sowie von Probanden mit und ohne Risikokonstellation aus RBD und Hyposmie.

4.1 Einfluss genetischen Risikos auf autonome Daten

In Hypothese 1 dieser Arbeit wurde untersucht, ob Probanden mit einem hohen genetischen Risiko für ein PS, eingeteilt in Quintil 5, einen signifikanten Unterschied in kardialen und sudomotorischen autonomen Parametern, im Vergleich zu Quintil 1, mit niedrigem genetischen Risiko, aufweisen.

Signifikante Unterschiede ergaben sich in Quintil 1 gegenüber Quintil 5 bzgl. dem Alter (65,83 vs. 63,88 Jahre) und dem Vorliegen einer Depression (25,5 vs. 16,7%).

Einzig die Latenzzeit der SSR auf der linken Seite erwies sich in Quintil 5 mit einem Wert von 1,89 s im Vergleich zu Quintil 1 mit 1,81 s nach Korrektur für das Alter und Vorliegen einer Depression mit einem $p=0,049$ als signifikant verlängert.

4.1.1 Einfluss genetischen Risikos auf den Phänotyp

Einige Studien liegen vor, die den Einfluss genetischen Risikos, akkumuliert in einem GRS, auf phänotypische Veränderungen hinsichtlich eines PS untersuchen. Postuliert wird, dass ein hoher „genetischer Load“ zu einem früheren Erkrankungsbeginn führen kann (Escott-Price et al., 2015, Nalls et al., 2015a). Zudem wird eine positive Korrelation zwischen der Höhe des GRS und der Ausprägung motorischer Symptome und kognitiver Beeinträchtigung

aufgeführt, wobei der Effekt vornehmlich in einer insgesamt rascheren Progression der Symptome zu liegen scheint (Tan et al., 2021, Paul et al., 2018).

Nalls et al. (2019b) untersuchten in einer großen Fall-Kontroll-Studie über bildgebende Verfahren die Hirnstrukturen von insgesamt ca. 56.000 Parkinson-Patienten und über 1,4 Millionen Kontrollen und stellten einen Zusammenhang zwischen Veränderungen intrakranieller Volumina und dem Vorliegen genetischer Risikovarianten bei Parkinson-Erkrankten fest.

Aus ebendiesen Risikovarianten, die mit Veränderungen von Hirnstrukturen bei Parkinson-Patienten assoziiert waren, bildeten Gialluisi et al. (2020) einen GRS, dessen Höhe mit dem Ausprägungsgrad motorischer, kognitiver und nicht-motorischer Symptome bei Patienten korrelierte; und das Risiko für schwere motorische Symptome verdoppelte und das für kognitive und nicht-motorische Symptome um ca. das 1,5-fache erhöhte. Die Erfassung nicht-motorischer Symptome erfolgte über die Non-Motor Symptoms Scale (NMSS) für das PS, in der 9 Bereiche abgefragt wurden: das kardiovaskuläre System (orthostatische Regulation und Stürze mit Bewusstseinsverlust), Schlafstörungen, Veränderungen der Stimmung oder Wahrnehmung wie z.B. Halluzinationen, die Erinnerungsfähigkeit, gastrointestinale, urogenitale oder sexuelle Störungen sowie Geruchs- und/oder Geschmacksstörungen. Die sympathische Hautantwort als Untersuchungstool war nicht integriert, ist in der Literatur doch mehrfach beschrieben, dass es bei Parkinson-Patienten zu einer fehlenden Reizantwort, einer verlängerten Latenzzeit oder/und einer verringerten Amplitude der SSR kommen kann (Braune et al., 1997, Choi et al., 1998, Giza et al., 2012).

Weitere Studien zur Einordnung unserer Ergebnisse, die den Einfluss eines GRS auf autonome Daten im Hinblick auf eine Parkinsonerkrankung untersuchen, lagen zum Zeitpunkt des Verfassens der Promotionsschrift nicht vor.

4.1.2 Der genetische Risikoscore

Eine häufig in der Literatur vorgenommene statistische Einteilung des „genetischen Loads“ in Quartile (Nalls et al., 2019b) oder Quintile (Nalls et al., 2014) ermöglicht einen Gruppenvergleich zwischen niedrigem und hohem genetischen Risiko für ein PS, wobei eine Erhöhung des Erkrankungsrisikos im obersten Quartil/Quintil – im Vergleich zum untersten- mit einem Faktor von 3,74-6,25 bzw. 3,31 angegeben wird.

In dieser Arbeit wurde der GRS aus 17 SNPs gebildet; unter ihnen befinden sich *SNCA*, *LRRK2* und *MAPT*, in denen Mutationen zu einem genetischen PS führen oder die über eine Variante das Risiko, an einem PS zu erkranken, erhöhen, und Einfluss auf den Erkrankungsbeginn, den Phänotyp, sowie den Verlauf nehmen können (s. Kapitel 1.4.1).

Mutationen im *SNCA*-Gen sind ursächlich für familiäre und sporadische PS (Lohmann and Brockmann, 2013). Abhängig vom Grad der Genmultiplikationen gehen zumindest familiäre PS mit einem früheren Erkrankungsbeginn, einer rascheren Progression, dem vermehrten Auftreten neuropsychiatrischer Krankheitsbilder (wie Depression und Demenz) und einer schwereren Symptomatik an autonomer Dysfunktion einher (Trinh et al., 2018, Cherian and Divya, 2020, Lohmann and Brockmann, 2013). In der vorliegenden Arbeit trat das Krankheitsbild der Depression signifikant häufiger in der Gruppe mit niedrigem genetischen Risiko auf, was man diesen Aspekt betreffend, eher von Quintil 5 erwarten würde.

Wiederrum ähneln die klinischen Charakteristika bei Veränderungen im *LRRK2*-Gen, das sowohl für monogene Erkrankungsformen als auch als Risikofaktor mit moderater Effektstärke bekannt ist, denen des klassischen PS (Brockmann et al., 2011a).

In unserem GRS berücksichtigt sind Varianten in den Genen *MAPT* und *SNCA*, die als Hauptrisikofaktoren für das sporadische PS gelten (Simón-Sánchez et al., 2009). Pathogene Mutationen des *MAPT*-Gens sind auch als wesentliche

Ursache der autosomal dominant vererbten frontotemporalen Demenz bekannt, die je nach betroffenem Genort mit einem Parkinsonismus einhergeht (Wider et al., 2010). Einen Unterschied in der Häufigkeit von Demenzerkrankungen ergab sich zwischen den Quintilen allerdings nicht.

4.1.3 Einflussfaktoren Alter und Depression auf die HRV

Überraschenderweise war der höhere Prozentsatz an Depressionen in Quintil 1 nicht auf einen Alterseffekt zurückzuführen, wird das Auftreten einer Depression in der Literatur doch als die häufigste nicht-organische Störung im Alter aufgeführt, wobei subklinisch depressive Symptome bei Älteren vergleichsweise stark vertreten sind, wohingegen die Auftrittswahrscheinlichkeit einer schweren Depression, einer sog. „Major Depression“, über das Erwachsenenalter stabil bleibt oder sogar leicht abfällt (Luppa et al., 2012, Volkert et al., 2013). Depressionen an sich gehen wiederum häufig mit einer verminderten HRV einher (Moon et al., 2013). Auch führt das Alter, über die Zunahme des sympathischen Stimulus und die Abnahme des vagalen Tonus, zu einer Verminderung der HRV (Brown et al., 2012, Abhishekh et al., 2013). Somit waren bereits zwei Einflussgrößen in Quintil 1 gegenüber 5 signifikant verändert, die zu einer Veränderung kardialer autonomer Daten führen könnten.

4.1.4 Einflussfaktoren Alter und Depression auf die SSR

Bei den Parametern der SSR war die Latenzzeit links in der Gruppe mit hohem genetischen Risiko signifikant verlängert. Nach Korrektur für das Alter und Vorliegen einer Depression blieb der p-Wert $<0,05$. Depressionen gehen mit einer Überaktivität des Sympathikus einher und somit mit einem insgesamt gesteigerten mentalen Stresslevel (Veith et al., 1994), was in einer Arbeit von Guinjoan et al. (1995) immerhin zu einer signifikanten Amplitudenerhöhung der SSR bei Depressiven im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe geführt hat. In einer Studie von Giza et al. (2012) konnte wiederum kein signifikanter Einfluss mentalen Stresses auf die die SSR nachgewiesen werden, allerdings ist ein allgemeiner Einfluss der Bewusstseinslage in der Literatur aufgeführt (Elie and Guiheneuc, 1990).

In einer Übersichtsarbeit von Kucera et al. (2004) wird das Alter als Einflussfaktor der SSR kontrovers diskutiert. Einige Studien berichten über eine abnehmende Reizamplitude in höherem Alter (Levy et al., 1992, Schestatsky et al., 2006, Drory and Korczyn, 1993), andere wiederum negieren diese Beobachtung (Braune et al., 1997). Über eine Verlängerung der Latenzzeit in Abhängigkeit des Alters wird nicht berichtet (Drory and Korczyn, 1993, Braune et al., 1997).

4.2 Einfluss der GBA-Mutation auf autonome Daten

In Hypothese 2 wurde untersucht, ob Probanden mit GBA-Mutation im Vergleich zu Kontrollen Veränderungen kardialer und sudomotorischer autonomer Parameter aufweisen, wobei die Mutation p.E365K bei 18 Probanden, die Mutation p.L483P bei 2 Probanden sowie die Mutation p.N409S bei 3 Probanden vorlag.

In Zusammenschau der Ergebnisse ergaben sich keine signifikanten Unterschiede autonomer Parameter zwischen den Gruppen.

4.2.1 Die GBA-Mutation

Bei den Veränderungen im *GBA*-Gen, die bei Probanden dieser Studie gefunden wurden, handelt es sich bei der Mutation p.N409S um eine milde und bei p.L483P um eine schwerwiegende (Brockmann et al., 2011b). Schwerwiegende Mutationen, wie sie allerdings nur bei zwei unserer Probanden festgestellt werden konnten, gehen einerseits mit einem deutlich erhöhten Risiko einher, ein PS zu entwickeln (nach Gan-Or et al. (2008) besteht eine Risikoerhöhung um den Faktor 13), zudem ist ein früheres Erkrankungsalter sowie eine raschere Progression der Symptome beschrieben (Gan-Or et al., 2008, Gan-Or et al., 2009).

Milde Mutationen, wie die p.N409S, konnten bei drei unserer Probanden detektiert werden und führen lediglich zu einer Verdopplung des Erkrankungsrisikos (Gan-Or et al., 2008). Die GBA-Mutation p.E365K fiel bei 18

unserer TREND-Probanden auf und hat im Vergleich zur milden p.N409S-Mutation einen viel geringeren Risikoeffekt, der mit einem Faktor von 1,65 (Riboldi and Di Fonzo, 2019) - 1,71 (Pankratz et al., 2012) in der Literatur angegeben wird.

Das phänotypische Erscheinungsbild ist ebenso abhängig von der Schwere der GBA-Mutation; so führen schwerwiegende GBA-Mutationen im Vergleich zu solchen mit mildem Effekt zu einem schwereren klinischen Erscheinungsbild (Zimmermann et al., 2019). Die Tatsache, dass ein Großteil unserer GBA-Probanden gesunde Träger einer nur risikoerhöhenden Mutation war, kommt als mögliche Erklärung in Betracht, weshalb sich auch phänotypisch keine Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen abbilden ließen.

4.2.2 Studienlage: Phänotyp von GBA-Parkinson-Patienten

GBA-Parkinson-Patienten erkranken durchschnittlich deutlich früher an einem PS, der Beginn wird um die 4.- 6. Lebensdekade angegeben (Riboldi and Di Fonzo, 2019). Die GBA-Probanden unserer Studie wiesen zum Zeitpunkt des 1. Follow-Ups bereits ein durchschnittliches Alter von 63,39 Jahren auf.

Eine höhere Prävalenz an Demenzen, Depressionen und Angsterkrankungen ist bei GBA-Parkinson-Patienten mit schweren Mutationen in der Literatur beschrieben (Brockmann et al., 2011b, McNeill et al., 2012). Diese Beobachtung zeichnete sich bei GBA-Probanden dieser Studie nicht ab. Analog hierzu ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Medikation zwischen den Gruppen, insbesondere nicht in Bezug auf die Einnahme von Neuroleptika, Antidepressiva und/oder Antidementiva.

Signifikante Unterschiede in den kardialen und sudomotorischen autonomen Parametern zwischen den GBA-Probanden und Kontrollen konnten in dieser Arbeit nicht detektiert werden. In der Literatur ist eine Reihe von Studien zu finden, die Unterschiede in autonomen Daten zwischen GBA-Parkinson-Patienten und sporadischen Fällen aufführen:

Brockmann et al. (2011b) verglichen 20 Parkinson-Patienten mit den heterozygoten Mutationen p.L483P und p.E365K mit 20 Parkinson-Patienten ohne GBA-Mutation und fanden bei Erstgenannten eine schwerere autonome Symptomatik im urogenitalen, gastrointestinalen und kardiovaskulären System (Vorliegen einer orthostatischen Dysfunktion mit $p=0,001$) vor.

Eine andere Studie von Li et al. (2014) stellte bei 9 heterozygoten GBA-Parkinson-Patienten, die sie mithilfe der MIBG-Szintigraphie untersuchten (die wie in Kapitel 1.3.2 beschrieben einen kardialen Denervierungsprozess darstellt), eine reduzierte MIBG-Aufnahme sowie ein niedrigeres Herz-Mediastinum-Verhältnis fest. Vier dieser Patienten wiesen die Mutation p.L483P auf. Das Herz-Mediastinum-Verhältnis korreliert mit der Schwere des PS, wobei ein abnehmendes Verhältnis mit einem höheren Hoehn-und-Yahr-Stadium einhergeht (Nagayama et al., 2005).

Wang et al. (2014) verglichen autonome Daten von Parkinson-Patienten mit GBA- und LRRK2-Mutation sowie sporadischen Fällen. Zusammenfassend war auch in dieser Studie die autonome Symptomatik bei GBA-Patienten stärker ausgeprägt als in den beiden anderen Gruppen. Zu signifikanten Unterschieden kam es allerdings nur bei der Sexualfunktion ($p=0,042$) und im gastrointestinalen System ($p=0,019$). Interessanterweise ist es eine der wenigen Studien, die auch die SSR mit untersuchte. Hier zeichnete sich lediglich ein Trend in Richtung GBA-Parkinson-Patienten ab – so berichteten 33,3% über eine gesteigerte Schweißsekretion, wohingegen es bei den LRRK2-Mutierten nur 16,4% und bei den sporadischen Fällen nur 24,7% waren.

Interessant, insbesondere in Hinblick auf Hypothese 3, erscheint eine Übersichtsarbeit von Riboldi and Di Fonzo (2019), in der einige Autoren Parkinson-Patienten beschreiben, die häufiger eine GBA-Mutation aufwiesen, wenn gleichzeitig eine RBD vorlag (OR: 3,13); bzw. bei einem höheren Prozentsatz an Parkinson-Patienten mit RBD auch eine GBA-Mutation nachweisen konnten (bei 2,6-11,6% der Parkinson-Patienten mit RBD vs. 0,4-1,8% der Parkinson-Patienten ohne RBD).

4.3 Einfluss der Risikokonstellation aus RBD und Hyposmie auf autonome Daten

In Hypothese 3 wurden kardiale und sudomotorische autonome Daten zwischen Probanden mit und ohne Risikokonstellation aus RBD und Hyposmie verglichen.

Signifikante Unterschiede ergaben sich in der Risikogruppe gegenüber den Kontrollen bzgl. dem Alter (70,57 vs. 64,70 Jahre), der Geschlechterverteilung (82,6 vs. 56,5% Männer/ 17,4 vs. 43,5% Frauen), β -Blocker-Einnahme (26,1 vs. 17,1%), Angststörung (13 vs. 2,9%), Herzinfarkt (13 vs. 2,4%), Herzinsuffizienz (13 vs. 1,8%), Träger eines Defibrillators (4,3 vs. 0,2%).

Bei den autonomen Parametern war einzig die Latenzzeit rechts der SSR in der Kontrollgruppe nach Korrektur für das Alter, Geschlecht und β -Blocker-Einnahme signifikant verlängert ($p=0,042$).

4.3.1 Risikokonstellation aus RBD und Hyposmie

Wie in Kapitel 1.2.2 beschrieben, können die PM Depression, Hyposmie und RBD der Diagnosestellung eines IPS um mehrere Jahre vorausgehen (Postuma et al., 2010a, Ross et al., 2012, Siderowf et al., 2012, Gaenslen et al., 2014). Da die Sensitivität und Spezifität eines einzelnen PM in der Vorhersagewahrscheinlichkeit eines IPS allerdings eher gering ist (Postuma et al., 2010a), bietet sich eine Kombination aus diesen und/oder weiteren nicht-motorischen Symptomen an:

Nach der HAAS-Studie stieg die Vorhersagewahrscheinlichkeit für ein IPS linear mit der Anzahl an PM und nicht-motorischen Symptomen an, die ein Proband aufwies. Die Kombination aus einer Hyposmie und einer exzessiven Tagesmüdigkeit beispielsweise erhöhte das Erkrankungsrisiko für ein IPS um das 10-fache im Vergleich zum Vorliegen eines einzelnen Markers (Ross et al., 2012).

Nach Ergebnissen der PARS-Studie, die ebenfalls PM für ein IPS sucht, lag bei einem Viertel der Probanden, die vier oder mehr nicht-motorische Symptome

aufwiesen, gleichzeitig eine Hyposmie vor, wobei der Anteil bei jenen mit drei oder weniger solcher Symptome nur bei 12% lag ($p < 0,0001$) (Siderowf et al., 2012).

Menschen, die von einer RBD betroffen sind, erkranken je nach herangezogener Quelle in einem 10-Jahres-Intervall zu einem Prozentsatz von 40-80% an einer neurodegenerativen Erkrankung, vornehmlich einer Lewy-Body-Demenz oder einem IPS (Postuma et al., 2009, Schenck et al., 1996, Iranzo et al., 2013). Bei Erstdiagnose eines IPS leidet ca. die Hälfte der Parkinson-Patienten auch an einer RBD (Mollenhauer et al., 2013).

Eine Hyposmie wird häufig als Begleiterscheinung eines IPS diagnostiziert, je nach Quellenangabe reichen die Prozentangaben von 45-96% (Ansari and Johnson, 1975, Haehner et al., 2011). Nach der HAAS-Studie betrug das durchschnittliche Zeitintervall zwischen Feststellung einer Hyposmie und Diagnose eines IPS ca. vier Jahre (Ross et al., 2012). In dieser konnte ebenso gezeigt werden, dass Probanden, die in der Geruchstestung statistisch im untersten Quartil eingeordnet wurden, ein ca. fünffach erhöhtes Risiko aufwiesen, in ebendiesem Zeitraum an einem IPS zu erkranken (Ross et al., 2008).

Während die RBD einen relativ hohen Vorhersagewert für ein IPS aufweist, sind Spezifität und Sensitivität bei der Hyposmie als alleiniger PM eher gering (Postuma et al., 2010a). In dieser Arbeit wurden deshalb beide PM kombiniert, da eine Hyposmie auch signifikant häufiger bei Menschen mit RBD vorkommt (Postuma et al., 2006, Stiasny-Kolster et al., 2005) und diese dann ein Parkinson-Erkrankungsrisiko von 4% pro Jahr aufweisen (Postuma et al., 2009).

4.3.2 Alters- und Geschlechterunterschied

Eine Abnahme der Geruchsfunktion in fortgeschrittenem Alter ist allgemein bekannt, so weist bereits die Hälfte aller Menschen zwischen 65 und 80 Jahren ein deutlich herabgesetztes Riechvermögen auf, ab einem Alter von 80 Jahren sind es bereits 75% (Doty, 2018). Das Auftreten einer RBD in höherem Alter,

meist zwischen der 5. und 6. Lebensdekade ist ebenfalls typisch, so liegt die Prävalenz in dieser Altersgruppe bei 0,38-2,1%, Männer sind deutlich häufiger betroffen (Chiu et al., 2000, Kang et al., 2013, Schenck et al., 1993). Es überrascht daher in dieser Studie nicht, dass die Probanden in der Gruppe mit Risikokonstellation signifikant älter sind und das männliche Geschlecht mit einem Prozentsatz von 82,6% vs. 56,5% überrepräsentiert ist, ein Verhältnis, dass sich in der Literatur mehrfach wiederfindet, so beispielsweise in der Studie von Schenck et al. (1993) (87,5% vs. 63,5%).

4.3.3 Phänotypische Unterschiede bei Probanden mit Risikokonstellation

In dieser Arbeit waren Probanden mit Risikokonstellation nach Korrektur für Alter und Geschlecht signifikant häufiger von einer Angsterkrankung betroffen (13 vs. 2,9%). Wie in Kapitel 1.2.2 beschrieben, ist die Depression, ebenfalls aus der Gruppe psychischer Erkrankungen, ein wichtiger PM für ein IPS. Aus den Baseline-Daten der Trend-Studie von Gaenslen et al. (2014) zeigt sich, dass die drei PM Depression, Hyposmie und RBD mit dem Auftreten weiterer nicht-motorischer Symptome einhergehen. Eine Überlegung wäre deshalb, dass auch andere psychische Erkrankungen, in diesem Fall die Angsterkrankung, bei Vorhandensein von zwei PM häufiger auftreten. Allerdings konnte hierfür in der Arbeit von Gaenslen et al. (2014) keine positive Korrelation nachgewiesen werden. Zu dem Ergebnis, dass Probanden mit Hyposmie signifikant häufiger von einer Depression und/oder Angsterkrankung betroffen sind, kommt die PARS-Studie, nebenbei erwähnt auch häufiger als Kontrollen eine RBD aufweisen (Siderowf et al., 2012).

Bekannt ist auch, dass Parkinson-Patienten zu einem Prozentsatz von 25-40% an einer Angststörung leiden, hierunter vor allem die Panikstörung, die generalisierte Angsterkrankung und phobische Ängste zu nennen (Walsh and Bennett, 2001, Dissanayaka et al., 2010). Pathophysiologisch ist bei einer Angsterkrankung die sympathovagale Balance in Richtung Sympathikus als vorherrschenden Stimulus verschoben, was sich in einer Erhöhung des LF-

Bandes niederschlagen kann, wobei β -Blocker diesem Effekt entgegenwirken können (Malik, 1996).

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ergab sich auch bei kardialen Erkrankungen (Herzinfarkt, Herzinsuffizienz und Träger eines Defibrillators) sowie bei der β -Blocker-Einnahme. Als kardiale Erkrankungsmanifestation ist eine vegetative Regulationsstörung bei Parkinson-Patienten beschrieben - und zwar vor Auftreten motorischer Symptome - in Form einer parasympathischen Denervierung. Zudem tritt zu 25% eine sympathische Regulationsstörung auf, interessanterweise besonders dann, wenn Patienten auch eine RBD aufweisen (Romenets et al., 2012, Piha et al., 1988). Kardiale Erkrankungen ihrerseits haben wiederum, wie in Kapitel 1.3.2.1 beschrieben, Einfluss auf die HRV.

4.3.4 autonome Funktionsstörungen bei Vorliegen einer RBD und/oder Hyposmie

Mittlerweile gibt es einige Hinweise in der Literatur, dass Symptome autonomer Dysfunktion bei Probanden mit einer idiopathischen RBD diagnostiziert wurden, ganz unabhängig davon, ob sie eine neurodegenerative Erkrankung im Verlauf entwickelten oder nicht bzw. nur solche Parkinson-Patienten autonome Auffälligkeiten zeigten, die auch eine RBD aufwiesen:

Postuma et al. (2010b) verglichen beispielsweise zeit- und frequenzbasierte HRV-Daten von Probanden mit idiopathischer RBD und Kontrollen und fanden bei Erstgenannten eine signifikante Reduktion der SDNN, als Parameter für die Höhe der Gesamtvariabilität, sowie des VLF- (vornehmlich beeinflusst durch den Sympathikus) und LF-Bandes (beeinflusst durch Para- und Sympathikus) vor. Interessanterweise ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied bei den aufgeführten Parametern zwischen Probanden mit einer RBD, die eine neurodegenerative Erkrankung im Verlauf entwickelten zu solchen, bei denen dies nicht der Fall war.

Postuma et al. (2011b) kamen zu ähnlichem Ergebnis, indem sie kardiale autonome Parameter von Parkinson-Patienten mit und ohne RBD und Kontrollen verglichen. Auch hier ergab sich eine signifikante Reduktion der SDNN, des VLF- und LF-Bandes sowie der Gesamtpower bei Parkinson-Patienten mit RBD vs. Kontrollen. Interessanterweise konnte dieser zwischen Parkinson-Patienten ohne RBD und Kontrollen nicht festgestellt werden.

Valappil et al. (2010) bestätigten oben aufgeführte Erkenntnisse und fanden ebenso eine Reduktion zeit- und frequenzbasierter sowie nichtlinearer HRV-Daten bei Probanden mit idiopathischer RBD im Vergleich zu Kontrollen, wobei bei den frequenzbasierten Daten die LF- und HF-Bande reduziert war.

Auch liegen einige Studien vor, die untersuchen, ob bereits eine Hyposmie mit Veränderungen autonomer Funktionen einhergeht. Postuma et al. (2006), die einen signifikanten Unterschied im gastrointestinalen und urogenitalen autonomen System und bei der erektilen Dysfunktion bei Patienten mit idiopathischer RBD zu Kontrollen fanden, konnten diesen zumindest in Zusammenhang mit der Hyposmie als PM nicht feststellen.

Auch aus den Baseline-Daten der Trend-Studie ergibt sich, dass eine Hyposmie als PM grundsätzlich mit weniger weiteren nicht-motorischen Symptomen vergesellschaftet ist, als die RBD und Depression (Gaenslen et al., 2014).

Zur Frage, ob bereits ein PM wie die RBD oder Hyposmie mit einer veränderten SSR einhergeht, ist die Studienlage eher rar. Al-Qassabi et al. (2018) untersuchten dies an 49 Patienten mit idiopathischer RBD, 40 Parkinson-Patienten (21 davon mit, 19 ohne RBD), 20 Patienten mit atypischem PS und 41 Kontrollpersonen. Es ergaben sich signifikante Veränderungen der SSR-Parameter zwischen Parkinson-Patienten mit ($p=0,004$) und ohne RBD ($p=0,014$) zu den Kontrollen. Bei Patienten mit idiopathischer RBD und atypischem PS konnten diese nicht festgestellt werden.

Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen bei ähnlichem Studienaufbau Zitser et al. (2020), bei denen Parkinson-Patienten mit RBD zu einem Prozentsatz von 67%

von einer veränderten SSR betroffen waren, gefolgt von Parkinson-Patienten ohne RBD mit 35% und Patienten mit idiopathischer RBD mit 20%.

Es lässt sich also festhalten, dass sowohl Störungen der Autonomie als auch der Geruchsfunktion frühe Marker einer Synukleinopathie darstellen. Während allerdings das Auftreten einer Hyposmie bei Patienten mit idiopathischer RBD ein starker Prädiktor für die Entwicklung eines IPS ist (Postuma et al., 2011a), lässt sich dies zumindest für Veränderungen des kardialen autonomen Systems nicht sagen. Eine reduzierte HRV liegt wie oben beschrieben häufig bei einer RBD vor, allerdings unabhängig davon, ob sich im weiteren Verlauf eine neurodegenerative Erkrankung manifestiert oder nicht.

4.3.5 Kardiale autonome Daten

Nach Korrektur für Alter und Geschlecht ergab sich zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied mehr im LF-Band. Beide Gruppen lagen mit ihren Durchschnittswerten deutlich über den Normwerten, die die Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology (s. Tabelle 6-1) angibt (Malik, 1996), wobei die Gruppe ohne PM mit einem Durchschnittswert von 77,76% über dem der Gruppe mit PM von 70,61% lag.

Wie in Kapitel 2.2.3.2 ausführlich beschrieben, unterliegt das LF-Band sowohl sympathischem als auch parasympathischem Einfluss, wobei eine Erhöhung des LF-Bandes in der Praxis als Ausdruck sympathischen Einflusses interpretiert wird. Die HRV nimmt mit zunehmendem Alter ab (Stein et al., 1997, Umetani et al., 1998), was wiederum Ausdruck eines zunehmenden sympathischen und abnehmenden parasympathischen Einflusses ist, und den Anstieg der LF-Bande in beiden Gruppen erklären könnte. Über den Einfluss des Geschlechtes auf die HRV wird teils kontrovers diskutiert, so scheint es einen insgesamt höheren vagalen Einfluss bei den Frauen zu geben, der in fortgeschrittenem Alter nicht mehr nachweisbar ist (Stein et al., 1997, Umetani et al., 1998, Abhishekh et al., 2013).

Nach Maetzler et al. (2015) kommt es bei Parkinson-Patienten vor allem zu Beginn eines IPS zu einer Veränderung zeitbasierter Parameter, so dass am ehesten zu erwarten gewesen wäre, dass sich bei diesen Parametern eine Veränderung in unserer Studie abzuzeichnen beginnt. Zu einer Veränderung frequenzbasierter Parameter kommt es laut den Autoren erst bei Voranschreiten der Erkrankung. Es zeigten sich in ihrer Arbeit der RMSSD ($p=0,04$), als auch in späterem Stadium die LF/HF-Ratio ($p=0,03$) signifikant reduziert in Parkinson-Patienten im Vergleich zu Kontrollen. Auch die zeitbasierten Parameter E/I-Ratio und pNN50 waren bereits zu Beginn der Erkrankung tendenziell niedriger bei Patienten. Die frequenzbasierten Parameter fielen linear mit der Erkrankungsdauer ab (LF, LF/HF-Ratio), bzw. stiegen an (HF).

4.3.6 Sudomotorische autonome Daten

Die Latenzzeit rechts war nach Korrektur für Alter, Geschlecht und β -Blocker-Einnahme in der Gruppe ohne PM signifikant verlängert. Dass das Alter grundsätzlich zu einer schwächeren (Abnahme der Amplitude) oder auch fehlenden SSR führen kann, beschreiben mittlerweile einige Studien (Levy et al., 1992, Schestatsky et al., 2006, Drory and Korczyn, 1993). Auch ist bei einer Reihe an Medikamenten über die Beeinflussung des autonomen Nervensystems ein Einfluss auf die SSR aufgeführt, so z.B. bei den trizyklischen Antidepressiva und β -Blockern; Probanden, die diese Medikation einnehmen, werden daher aus den meisten Studien ausgeschlossen (Schestatsky et al., 2006).

Eine veränderte SSR ist beim IPS bereits in mehreren Studien beschrieben. In einer Arbeit von Schestatsky et al. (2006) wurde die SSR von 46 Parkinson-Patienten im Vergleich zu 64 Kontrollen untersucht. Es zeigte sich einerseits, dass insgesamt mehr Parkinson-Patienten fehlende Reizantworten aufwiesen, zudem zeigte sich deren Reizamplitude an Armen und Beinen signifikant vermindert ($p<0,001$). Erwähnenswert ist außerdem, dass die Abnahme der Reizamplitude in linearem Zusammenhang mit der Schwere der Parkinson-Erkrankung einherging. Die Latenzzeit war ausschließlich an den Armen signifikant verlängert ($p<0,003$). Interessanterweise wurden in dieser Studie auch

kardiale autonome Daten erhoben, wobei kein Zusammenhang mit SSR-Parametern beobachtet wurde.

Ähnliche Ergebnisse liefert eine Studie von Ke et al. (2017), in der die SSR von 48 Parkinson-Patienten mit 30 Kontrollen verglichen wurde, wobei ebenfalls eine bilaterale, signifikante Reduktion der Reizamplitude als auch eine Verlängerung der Latenzzeit, sowohl an den oberen als auch den unteren Extremitäten, festgestellt wurde. Auch hier wurden kardiale autonome Parameter gemessen und es zeigte sich, dass bei bestimmten SSR- und HRV-Parametern eine Korrelation vorlag. So bestand beispielsweise eine negative Korrelation zwischen der Latenzzeit der SSR an der linken Hand und der LF/HF-Ratio, sowie eine positive Korrelation zwischen der Reizamplitude der SSR am linken Fuß und dem RMSSD, der Gesamtpower und der VLF.

Nach Maetzler et al. (2015) konnte bei Parkinson-Patienten nur zu einem sehr kleinen Anteil eine fehlende sympathische Hautantwort festgestellt werden, auch ergaben sich qualitativ keine signifikanten Unterschiede zu einer gesunden Kontrollgruppe. Tendenziell ließ sich eine niedrigere Amplitudenhöhe bei Patienten abbilden, dies vor allem ab einer Erkrankungsdauer > 6 Jahre.

4.4 Mögliche Störfaktoren und Limitationen der Fragestellungen

Studiendesign: Die Daten dieser Arbeit entsprachen einer Querschnittserfassung aus dem 1. Follow Up der TREND-Studie, die eine prospektive Longitudinalstudie darstellt. Somit widerspiegeln die Ergebnisse nur eine Momentaufnahme und lassen keine Information über die zeitliche Entwicklung zu.

Definition der Kohorten:

- **GRS:** Bereits die Auswahl der 17 SNPs zur Berechnung des GRS könnte die Ergebnisse beeinflusst haben. Drei der 17 Genorte (*SNCA*, *MAPT*, *LRRK2*) sind sehr ausgiebig im Zusammenhang mit der Parkinsonerkrankung erforscht worden und in der Literatur als Auslöser

dominant vererbter PS oder als Risikofaktor für die Entwicklung eines PS beschrieben, andere weniger erforscht und mit unterschiedlich hoher Effektstärke verbunden. Wiederrum waren einige bekannte Genorte im Score nicht repräsentiert, so beispielsweise das *PRKN*-Gen, bei dem homozygote Mutationen die häufigste Ursache rezessiv vererbter PS sind und eine heterozygote Vererbung in Verdacht steht, ein spätes PS auszulösen. Die Aussagestärke eines GRS hängt somit entscheidend von der Auswahl der SNPs ab und der „genetische Load“ zwischen unterschiedlichen Risikogruppen muss als „relativ“ angesehen werden.

- **Risikokonstellation aus RBD und Hyposmie:** Obwohl für die drei PM Hyposmie, RBD und Depression die größte Evidenz vorliegt, dass sie einem PS vorausgehen können, sind sie nicht hochspezifisch und können ebenso Ausdruck einer normalen gesellschaftlichen Varianz sein. Mit größtmöglicher Sorgfalt wurde versucht, anderweitige Ursachen für die oben aufgeführten PM auszuschließen (wie z.B. eine durchgemachte Virusinfektion, die zu einer Hyposmie geführt haben könnte); letztlich könnten die Symptome aber auch idiopathischer Natur sein und keinerlei pathologischen Wert haben.

Gruppengröße: Sowohl die Gruppengröße der Studienteilnehmer mit GBA-Mutation, als auch jene mit Risikokonstellation aus RBD und Hyposmie, war mit jeweils 23 Teilnehmern gegenüber großen Kontrollgruppen sehr klein. Signifikante Unterschiede in der Auswertung könnten dadurch statistisch nur eingeschränkt aussagekräftig sein. Ebenso fand keine Korrektur der p-Werte für multiples Testen statt.

Methodologischer Einfluss:

- **HRV-Parameter:** Der Berechnung der HRV-Parameter liegt die Aufzeichnung des EKG's zugrunde. Was technisch eine leichte Aufzeichnungsmethode darstellt, ist relativ anfällig für Artefakte. So kann

ein EKG komplett artefaktüberlagert sein oder arrhythmisch wie beim Vorhofflimmern. Eine hohe Auslenkung der Kurve oder eine Extrasystole kann vom System fälschlicherweise als R-Zacke erkannt werden. Jede einzelne Kurve muss also händisch von einem erfahrenen Untersucher auf ihre Richtigkeit überprüft werden und ggf. vom System gesetzte Markierungspunkte verändert werden. Dank der Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology im Jahre 1996 existieren klare Richtlinien, wie die Aufzeichnung der Kurven, deren Analyse und die Interpretation der Parameter gehandhabt werden müssen. So wird zur Vereinheitlichung der Daten empfohlen, dass frequenzbasierte Parameter in Kurzzeitmessungen (zwei- fünfminütige EKG-Ableitung) und zeitbasierte Parameter in Langzeitmessungen (24-Stunden EKG-Ableitung) aufgenommen werden. Ein Vergleich der Parameter aus unterschiedlich langen Aufzeichnungsintervallen soll nicht vorgenommen werden, da längere Aufzeichnungen mit einer höheren Varianz der Parameter einhergehen (Malik, 1996).

- **SSR-Parameter:** Nach einer Übersichtsarbeit von Kucera et al. (2004) ist die Aufzeichnung der SSR-Kurve technisch gesehen relativ einfach, so liegt das größte Problem bislang darin, dass kein Konsens besteht, wie die Parameter anschließend beurteilt werden. So kann die Analyse einerseits quantitativ erfolgen, d.h. es wird ausschließlich geschaut, ob eine Reizantwort stattgefunden hat oder nicht. Eine andere Methode ist die qualitative Auswertung, bei der Reizamplitude und Latenzzeit beurteilt werden. Allerdings ist ein Vergleich der Parameter zwischen unterschiedlichen Studien nach wie vor schwierig, da nicht einheitlich geklärt ist, welcher Bereich der Kurve für die Auswertung herangezogen wird. So berechnen einige Autoren den Durchschnitt aller Latenzzeiten und Amplituden, mit dem Vorteil, dass der Gewohnheitseffekt in der Auswertung sowie die Variation unterschiedlicher Auslenkungen miteinbezogen werden. Andere wiederum wählen die erste Reizantwort

aus, die bekanntermaßen die kürzeste Latenzzeit und höchste Amplitude aufweist, und nebenbei dem Gewohnheitseffekt nicht ausreichend Rechnung trägt. Vereinzelt wird auch die Reizantwort der längsten Latenz und der höchsten Amplitude angegeben.

- **Erhebung RBD:** Eine methodologische Limitation dieser Arbeit liegt auch in der Erhebung des PM der RBD. Als Goldstandard zur Erfassung dient eine Polysomnographie, die in der TREND-Studie nicht durchgeführt wurde. Die Diagnose einer RBD wurde basierend auf einem Fragebogen gestellt, der vom Probanden selbstständig und/oder mit Hilfe ausgefüllt wurde, so dass man sich auf die Aussagen der Probanden verlassen musste.

Pathophysiologischer und pharmakologischer Einfluss: Wie in Kapitel 1.3.2.1 beschrieben, existiert eine Reihe an Faktoren, die Einfluss auf das autonome Nervensystem nehmen können. So können sowohl Alter, Geschlecht, BMI und Erkrankungen, also Faktoren, die eine Person mit sich bringt, die HRV beeinflussen, als auch extrinsische Faktoren wie Lifestyle-Drogen (Nikotin- und Alkohol) und die Einnahme von Medikamenten. Ähnliche Einflussgrößen gelten für die SSR, wobei hier körperliche Faktoren (z.B. Körperhaltung und – Temperatur, lokale Durchblutungssituation, Wassergehalt der Epidermis, Dichte der Schweißdrüsen, Hautdicke- und Widerstand) einen noch höheren Stellenwert einnehmen.

Krankheitsbild Depression: Eine differenzierte Betrachtung des Krankheitsbildes einer Depression erfolgte in dieser Arbeit nicht. Nach ICD-10 wird eine depressive Episode von einer rezidivierenden depressiven Störung unterschieden, die amerikanische DSM-IV Klassifikation beschreibt zudem als schwere Ausprägungsform eine „Major Depression“. Wie im Diskussionsteil beschrieben, ist die Auftrittswahrscheinlichkeit einzelner Depressionsformen altersabhängig, so treten subklinisch depressive Phasen bei Älteren vermehrt auf, wohingegen die „Major Depression“ im Alter eher abnimmt. Zudem geht eine

rezidivierende depressive Störung, also eine chronische Erkrankung, häufiger mit der Entwicklung eines IPS einher, als eine einmalige depressive Episode (Cummings, 1992).

4.5 Schlussfolgerung und Ausblick

Das Ziel dieser Arbeit bestand darin, autonome Parameter von Probanden mit und ohne Risikokonstellationen für ein PS zu vergleichen und zu prüfen, ob sich diese als Früherkennungsmarker für ein PS eignen könnten.

Probanden mit hohem genetischen Risiko für die Entwicklung eines PS präsentierten eine signifikant verlängerte Latenzzeit links der SSR im Vergleich zu Probanden mit niedrigem genetischen Risiko. Als pathologische Veränderungen der SSR werden eine fehlende Reizantwort, eine Verlängerung der Latenzzeit und/oder eine Verringerung der Amplitudenhöhe beschrieben. In der Literatur ist eine positive Korrelation zwischen der Höhe des GRS und der Ausprägung nicht- motorischer, autonomer Symptome aufgeführt, allerdings bei Parkinson-Patienten und nicht wie in unserem Fall, bei neurodegenerativ Gesunden. Da zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit keine vergleichbaren Ergebnisse anderer Studien vorlagen, die ebendiesen Zusammenhang untersuchten, lässt sich über das Potential der Latenzzeit der SSR als Prodromalmarker für ein beginnendes PS keine abschließende Aussage tätigen. Weitere Studien zur Klärung eines möglichen Zusammenhanges wären sehr wünschenswert und aus unserer Sicht sinnvoll, auch um unsere Studienergebnisse besser in den Kontext, u.a. von Prodromalphasen neurodegenerativer Erkrankungen, einordnen zu können.

Probanden mit und ohne GBA-Mutation wiesen in unserer Studie keine signifikanten Unterschiede in ihren autonomen Parametern auf. In der Literatur ist eine schwerere autonome Symptomatik bei GBA-Parkinson-Patienten vs. sporadischen Fällen beschrieben. In unserem Fall handelte es sich lediglich um gesunde Träger einer GBA-Mutation, welche zum Untersuchungszeitpunkt kein

PS diagnostiziert hatten. Auch geht die Mutation p.E365K, die prozentual am häufigsten bei Probanden dieser Studie nachgewiesen wurde, nur mit einer geringen Risikoerhöhung für ein PS einher und die Ausprägung des Phänotyps ist von der Schwere der GBA-Mutationen bei Parkinson-Patienten abhängig. Vor diesem Hintergrund wäre es ggf. sinnvoll, größere Kohorten mit Trägern einer Mutation mit einem hohen Risiko für ein PS, systematisch auch mit autonomen Untersuchungen, bereits in der Prodromalphase zu erfassen.

Probanden mit der Risikokonstellation aus RBD und Hyposmie wiesen in unserer Studie im Vergleich zu Kontrollen keine signifikanten Unterschiede in den kardialen autonomen Daten auf, was insbesondere im Hinblick auf das Vorliegen einer RBD, die wiederum eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Entwicklung einer neurodegenerativen Erkrankung aufweist, widersprüchlich zu den bisherigen Erkenntnissen der vorliegenden Literatur ist.

Eine signifikant verlängerte Latenzzeit rechts der SSR in der Kontrollgruppe überrascht, so hätten wir dieses Ergebnis eher von Probanden mit Risikokonstellation aus RBD und Hyposmie erwartet. Einerseits, da Veränderungen der SSR-Parameter in der Literatur bei Parkinson-Patienten vorbeschrieben sind und insbesondere die RBD ein starker Prädiktor für die Entwicklung einer neurodegenerativen Erkrankung im Verlauf darstellt. Andererseits, da es in der Literatur Hinweise gibt, dass bereits das Vorliegen einer idiopathischen RBD mit Veränderungen der sympathischen Hautantwort einhergeht. Weitere Studien wären insbesondere zur Klärung des Zusammenhanges zwischen sudomotorischen autonomen Parametern und dem Vorliegen von PM wie der RBD, insbesondere auch der Hyposmie, zu der die Studienlage aktuell noch eher rar ist, zu begrüßen.

5 Zusammenfassung

Die Diagnose eines IPS wird meist erst bei Feststellung der typisch-motorischen Symptome wie Rigor, Tremor und Bradykinese gestellt. Mittlerweile ist allerdings bekannt, dass der Prozess des progredienten Nervenzellunterganges bereits viele Jahre vor Diagnosestellung seinen Anfang nimmt. In diesem als Prodromalphase bezeichneten Zeitintervall werden vermehrt nicht-motorische, vegetative und psychische Symptome beobachtet. Unter anderen haben sich drei Faktoren, sog. Prodromalmarker, herauskristallisiert, die die Auftretswahrscheinlichkeit für ein IPS erhöhen. Hierzu gehören die REM-Schlafstörung (RBD), die Riechstörung sowie Depressionen. Zu den vegetativen Symptomen gehören u.a. Störungen des kardiovaskulären autonomen Systems, die mit Hilfe der Herzratenvariabilität (HRV), sowie Störungen des sudomotorischen Systems, die mittels der sympathischen Hautantwort (SSR) beschrieben werden können.

Zu einem kleinen Prozentsatz werden PS familiär, autosomal rezessiv oder dominant, vererbt; zudem werden kontinuierlich immer mehr genetische Varianten gefunden, die über ihre individuellen Effektstärken das Erkrankungsrisiko erhöhen und gebündelt im sog. „genetischen Risikoscore“ eine Art persönlichen „genetischen Load“ widerspiegeln. Als wichtiger genetischer Risikofaktor sind Mutationen des *GBA*-Gens bekannt.

Bei steigender Prävalenz des IPS mit zunehmendem Alter wird deutlich, vor welcher großen gesellschaftlich, gesundheitspolitischer und medizinischer Herausforderung wir heute stehen, das PS zu einem frühestmöglichen Zeitpunkt zu detektieren und sobald verfügbar, eine neuroprotektive Therapie einzuleiten. Betrachtet man die demographische Entwicklung unserer Gesellschaft, dann wird bis 2030 immerhin von einer Verdopplung der Erkrankungsfälle ausgegangen.

In dieser Arbeit, die Teil der Trend-Studie (Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von NeuroDegeneration) ist, wurde deshalb in folgenden drei

Hypothesen untersucht, ob autonome Parameter in Risikogruppen für ein PS bereits Veränderungen aufweisen und somit als potentielle Früherkennungsmarker dienen könnten:

1.) HRV- und SSR-Parameter von Probanden mit hohem genetischen Risikoscore unterscheiden sich von solchen mit niedrigem genetischen Risikoscore

2.) HRV- und SSR-Parameter von Probanden mit GBA-Mutation unterscheiden sich von solchen ohne GBA-Mutation

3.) HRV- und SSR-Parameter von Probanden mit Risikokonstellation aus RBD und Hyposmie unterscheiden sich von solchen ohne Risikokonstellation

Bei Probanden mit hohem genetischen Risiko zeigte sich einzig die Latenzzeit links der SSR signifikant verlängert. Das Ergebnis, dass aufgrund des schwachen p-Wertes mehr eine Tendenz anzeigt, deckt sich mit den Erkenntnissen aus der Literatur, dass genetische Risikovarianten die Varianz motorischer, kognitiver, hirnstruktureller und nicht-motorischer Veränderungen, hierunter auch des autonomen Systems, erhöhen. Parkinson-Patienten präsentieren eine fehlende sympathische Hautantwort, eine abnehmende Reizamplitude oder/und eine verlängerte Latenzzeit, was sich eventuell in diesem Ergebnis bei Probanden mit hohem genetischen Risiko für ein PS bereits abzuzeichnen beginnt.

Probanden mit GBA-Mutation wiesen im Vergleich zu Kontrollen keine signifikanten Veränderungen der HRV- und SSR-Parameter auf. Zumindest bei Parkinson-Patienten, die auch Träger einer GBA-Mutation sind, ist eine häufigere Beteiligung des autonomen Systems mit einer insgesamt schwereren Symptomatik in der Literatur beschrieben.

Die Risikokonstellation aus RBD und Hyposmie führte zu keiner signifikanten Veränderung der kardialen autonomen Daten. Das Ergebnis deckt sich nicht mit Erkenntnissen aus der Literatur, in denen insbesondere eine RBD, die eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Entwicklung eines IPS aufweist, mit veränderten HRV-Parametern einhergeht. In der Gruppe ohne Risikokonstellation zeigte sich die Latenzzeit rechts der SSR verlängert. Dieses Ergebnis überrascht, wären veränderte SSR-Parameter zumindest eher von Probanden mit idiopathischer RBD zu erwarten gewesen (unabhängig davon, ob sie im weiteren Verlauf eine neurodegenerative Erkrankung entwickeln oder nicht), wenn auch zu einem prozentual geringen Anteil.

Zusammenfassend eignen sich Parameter des kardialen und sudomotorischen autonomen Systems auf Basis der Ergebnisse dieser Arbeit nur eingeschränkt als Früherkennungsmarker für ein IPS. Einzig in Hypothese 1 ergab sich ein signifikantes Ergebnis zwischen den Gruppen, dass sich mit Erkenntnissen aus der Literatur deckt, die Veränderungen des autonomen Nervensystems bei Parkinson-Patienten mit hohem genetischen Risiko häufiger und ausgeprägter beschreiben. Probanden mit GBA-Mutation wiesen in dieser Arbeit keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe auf. Zumindest bei Parkinson-Patienten mit GBA-Mutation ist in der Literatur bereits vielfach eine schwerere Beteiligung des autonomen Nervensystems beschrieben, so dass weitere Studien zur Klärung eines möglichen Zusammenhanges zwischen gesunden GBA-Mutationsträgern und phänotypischen Veränderungen wünschenswert wären. Widersprüchliche Ergebnisse ergaben sich bei Hypothese 3, so hätten wir analog zu Beschreibungen in der Literatur erwartet, dass zumindest eine RBD mit Veränderungen kardialer autonomer Daten einhergeht. Auch diesbezüglich wären weitere Studien und eine longitudinale Erhebung, wie in der TREND-Studie geplant, erstrebenswert, insbesondere auch zur Klärung eines potentiellen Zusammenhanges zwischen einer Hyposmie als Prodromalmarker in gesunden Individuen und Veränderungen autonomer Parameter.

6 Anhang

Tabelle 6-1: Normwerte der HRV-Parameter aus (Malik, 1996); ms=Millisekunde, n.u. = normalized units, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, SDNN=standard deviation of all NN intervals, SDANN=standard deviation of the average NN intervals, RMSSD=Root mean square of successive differences, HRV=Herzratenvariabilität, LF=Low Frequency-Band, HF=High Frequency-Band

Variable	Einheit	Normwerte (MW+/-SD)
Zeitbasierte Daten (24 Stunden-EKG)		
SDNN	ms	141 +/- 39
SDANN	ms	127 +/-35
RMSSD	ms	27+/-12
HRV triangular index		37+/-15
Frequenzbasierte Daten (5 min-EKG)		
Gesamtpower	ms ²	3466+/-1018
LF	ms ²	1170+/-416
HF	ms ²	975+/-203
LF	n.u.	54+/-4
HF	n.u.	29+/-3
LF/HF-Ratio		1,5-2,0

Tabelle 6-2: Diagnosekriterien für das idiopathische Parkinson-Syndrom aus den S3-Leitlinien Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Idiopathisches Parkinson-Syndrom (3); Hz= Hertz (1/s), UPDRS= Unified Parkinson's disease rating scale, L-Dopa= Levodopa

Kriterien
1. Diagnose eines Parkinson-Syndroms durch Feststellung von Akinese/Bradykinese
Verlangsamung bei der Initiierung und Durchführung willkürlicher Bewegungen, progressive Verlangsamung und Abnahme der Amplitude bei repetitiven Bewegungen in Verbindung mit mindestens einem der folgenden Symptome:

- Muskulärer Rigor
- Ruhetremor (4–6, selten bis 9 Hz; Auftreten in Ruhe, Abnahme bei Bewegung)
- Posturale Instabilität, die nicht primär durch visuelle, vestibuläre, zerebelläre oder propriozeptive Störungen erklärbar ist

2. Vorhandensein unterstützender Kriterien

- Einseitiger Beginn und persistierende Asymmetrie im Krankheitsverlauf
- Klassischer Ruhetremor
- Eindeutig positives Ansprechen (> 30% UPDRS motorisch) auf L-Dopa
- Anhaltende L-Dopa-Ansprechbarkeit über mehr als 5 Jahre
- Auftreten von L-Dopa-induzierten choreatischen Dyskinesien
- Langsame klinische Progression mit Krankheitsverlauf über mehr als 10 Jahre

3. Fehlen von Ausschlusskriterien für die klinische Diagnose einer Parkinson-Krankheit

3.1 Hinweise für ein symptomatisches Parkinson-Syndrom

- Behandlung mit Neuroleptika oder Exposition gegenüber anderen Parkinson-Krankheits- auslösenden Medikamenten oder Toxinen in zeitlichem Zusammenhang mit Erstmanifestation der Parkinson-Symptome
- Nachweis struktureller Basalganglienveränderungen, frontaler Tumoren oder Hydrocephalus communicans in der zerebralen Bildgebung
- Wiederholte zerebrale ischämische Insulte, die mit einer stufenweisen Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik assoziiert waren
- Rezidivierende Schädel-Hirn-Traumen in der Vorgeschichte
- Diagnostisch gesicherte Enzephalitis in der Vorgeschichte
- Remissionen über längere Perioden

3.2 Warn-Symptome, die auf ein atypisches Parkinson-Syndrom hinweisen können

- Nichtansprechen auf hohe Dosen L-Dopa (1000 mg/Tag) nach Ausschluss einer Malresorption (z.B. im Dünndarmbereich) über mehrere Monate

- Frühzeitig im Verlauf auftretende schwere Störungen des autonomen Nervensystems (orthostatische Hypotension, Synkopen, Impotenz oder verringerte genitale Empfindlichkeit, Urininkontinenz oder -retention, Anhidrose)
- Zerebelläre Zeichen
- Positives Babinski-Zeichen, soweit nicht anderweitig erklärt (z.B. Schlaganfall)
- Ausgeprägter Antecollis
- Supranukleäre vertikale Blickparese
- Frühe posturale Instabilität und Stürze
- Apraxie
- Innerhalb des ersten Jahres auftretende Demenz
- Innerhalb des ersten Jahres auftretende fluktuierende visuelle Halluzinationen

Tabelle 6-3: Gene in Zusammenhang mit monogenetischen Parkinson-Syndromen (PS) aus Cheria and Divya (88); AD= autosomal-dominant, AR= autosomal-rezessiv, Late onset PD= Erkrankungsalter eines PS > 50. Lebensjahr, YOPD= Young Onset Parkinson's disease (Erkrankungsalter eines PS < 40. Lebensjahr)

Nomenklatur	Genlocus	Gen	Vererbungsmodus	Klinische Präsentation	Status
PARK 1	4q21-22	<i>SNCA</i>	AD	YOPD	bestätigt
PARK 2	6q25.2-q27	<i>Parkin</i>	AR	YOPD	bestätigt
PARK 3	2p13	unbekannt	AD	klassisches PD	nicht bestätigt
PARK 4	4q21-q23	<i>SNCA</i>	AD	YOPD	entsprechend PARK1
PARK 5	4p13	<i>UCHL1</i>	AD	klassisches PD	nicht bestätigt
PARK 6	1p35-p36	<i>PINK1</i>	AR	YOPD	bestätigt
PARK 7	1p36	<i>DJ1</i>	AR	YOPD	bestätigt
PARK 8	12q12	<i>LRRK2</i>	AD	klassisches PD	bestätigt

PARK 9	1p36	<i>ATP13A2</i>	AR	Kufor-Rakeb-Syndrom	bestätigt
PARK 10	1p32	unbekannt	Risikofaktor	klassisches PD	bestätigt
PARK 11	2q36.27	unbekannt	AD	Late onset PD	nicht abschließend bestätigt
PARK 12	Xq21-q25	unbekannt	Risikofaktor	klassisches PD	als Suszeptibilitäts-locus bestätigt
PARK 13	2p12	<i>HTRA1</i>	AD oder Risikofaktor	Klassisches PD	Nicht bestätigt
PARK 14	22q13.1	<i>PLA2G6</i>	AD	früh auftretendes Dystonie-PS	bestätigt
PARK 15	22q12-q13	<i>FBXO7</i>	AD	Pallido-pyramidales Syndrom	bestätigt
PARK 16	1q32	unbekannt	Risikofaktor	klassisches PD	als Suszeptibilitäts-locus bestätigt
PARK 17	16q11.2	<i>VPS35</i>	AD	klassisches PD	bestätigt
PARK 18	3q27.1	<i>EIF4G1</i>	AD	Klassisches PD	nicht bestätigt

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 2-1: Amplitudenhöhe und Latenzzeit der sympathischen Hautantwort in gesunden Individuen aus Kucera, Goldenberg (131)	50
Tabelle 2-2: Risikogenorte zur Berechnung des genetischen Risikoscores	51
Tabelle 3-1: genetischer Risikoscore eingeteilt in Quintile	55
Tabelle 3-2: Epidemiologische Daten mit p-Werten	56
Tabelle 3-3: Medikation als absolute Werte mit p-Werten	57
Tabelle 3-4: Erkrankungen als absolute Werte mit p-Werten	58
Tabelle 3-5: kardiale autonome Daten	59
Tabelle 3-6: autonome Daten zur sympathischen Hautantwort	62
Tabelle 3-7: Epidemiologische Daten mit p-Werten	63
Tabelle 3-8: Medikation als absolute Werte mit p-Werten	64
Tabelle 3-9: Erkrankungen als absolute Werte mit p-Werten	65
Tabelle 3-10: kardiale autonome Daten	66
Tabelle 3-11: autonome Daten zur sympathischen Hautantwort	68
Tabelle 3-12: Epidemiologische Daten mit p-Werten	70
Tabelle 3-13: Medikation als absolute Werte mit p-Werten	71
Tabelle 3-14: Erkrankungen als absolute Werte mit p-Werten	72
Tabelle 3-15: kardiale autonome Daten	74
Tabelle 3-16: autonome Daten zur sympathischen Hautantwort	76
Tabelle 6-1: Normwerte der HRV-Parameter aus (Malik, 1996)	101
Tabelle 6-2: Diagnosekriterien für das idiopathische Parkinson-Syndrom aus den S3-Leitlinien Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Idiopathisches Parkinson-Syndrom (3)	101
Tabelle 6-3: Gene in Zusammenhang mit monogenetischen Parkinson-Syndromen (PS) aus Cherian and Divya (88)	103

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1: motorische Parkinson-Symptomatik aus https://theconversation.com/parkinsons-four-unusual-signs-you-may-be-at-risk-112035 [Zugriff 14.05.22]	5
Abbildung 1-2: RR-Intervalle im EKG aus https://www.firstbeat.com/en/blog/what-is-heart-rate-variability-hrv/ [Zugriff 14.05.22]	17
Abbildung 2-1: oben: triphasische Kurve, unten: biphasische Kurve der sympathischen Hautantwort als mögliche Reizantworten auf akustische Signale aus Kucera et al. (2004)	49
Abbildung 2-2: P- und N-Typ-Kurven der sympathischen Hautantwort als mögliche Reizantworten auf akustische Signale aus Kucera et al. (2004)	49
Abbildung 3-1: Altersverteilung des ersten und fünften Quintils	56
Abbildung 3-2: kardiale autonome Daten mit Mittelwert und Standardabweichung der Quintile 1 und 5	61
Abbildung 3-3: autonome Daten der sympathischen Hautantwort mit Mittelwert und Standardabweichung der Quintile 1 und 5	62
Abbildung 3-4: kardiale autonome Daten mit Mittelwert und Standardabweichung der Probanden ohne und mit GBA-Mutation	67
Abbildung 3-5: autonome Daten der sympathischen Hautantwort mit Mittelwert und Standardabweichung der Probanden mit und ohne GBA-Mutation	68
Abbildung 3-6: Altersverteilung der Probanden mit und ohne Risikokonstellation aus RDB und Hyposmie	70
Abbildung 3-7: kardiale autonome Daten mit Mittelwert und Standardabweichung der Probanden mit und ohne Risikokonstellation aus RBD und Hyposmie	75
Abbildung 3-8: autonome Daten der sympathischen Hautantwort mit Mittelwert und Standardabweichung der Probanden mit und ohne Risikokonstellation aus RBD und Hyposmie	77

9 Literaturverzeichnis

- ABHISHEKH, H. A., NISARGA, P., KISAN, R., MEGHANA, A., CHANDRAN, S., TRICHUR, R. & SATHYAPRABHA, T. N. 2013. Influence of age and gender on autonomic regulation of heart. *J Clin Monit Comput*, 27, 259-64.
- AL-QASSABI, A., PELLETIER, A., FERESHTEHNEJAD, S. M. & POSTUMA, R. B. 2018. Autonomic Sweat Responses in REM Sleep Behavior Disorder and Parkinsonism. *J Parkinsons Dis*, 8, 463-468.
- ANSARI, K. A. & JOHNSON, A. 1975. Olfactory function in patients with Parkinson's disease. *J Chronic Dis*, 28, 493-7.
- ARUNODAYA, G. R. & TALY, A. B. 1995. Sympathetic skin response: a decade later. *J Neurol Sci*, 129, 81-9.
- AWERBUCH, G. I. & SANDYK, R. 1994. Autonomic Functions in the Early Stages of Parkinson's Disease. *International Journal of Neuroscience*, 74, 9-16.
- BALDERESCHI, M., DI CARLO, A., ROCCA, W. A., VANNI, P., MAGGI, S., PERISSINOTTO, E., GRIGOLETTO, F., AMADUCCI, L. & INZITARI, D. 2000. Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study: two-fold higher incidence in men. ILSA Working Group. Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurology*, 55, 1358-63.
- BAUM, P., PETROFF, D., CLASSEN, J., KIESS, W. & BLÜHER, S. 2013. Dysfunction of autonomic nervous system in childhood obesity: a cross-sectional study. *PLoS One*, 8, e54546.
- BERG, D. 2008. Biomarkers for the Early Detection of Parkinson's and Alzheimer's Disease. *Neurodegenerative Diseases*, 5, 133-136.
- BERG, D. 2011. Substantia nigra hyperechogenicity is a risk marker of Parkinson's disease: yes. *J Neural Transm (Vienna)* [Online], 118. [Accessed Apr].
- BERG, D., GODAU, J., SEPPI, K., BEHNKE, S., LIEPELT-SCARFONE, I., LERCHE, S., STOCKNER, H., GAENSLEN, A., MAHLKNECHT, P., HUBER, H., SRULIJES, K., KLENK, J., FASSBENDER, K., MAETZLER, W. & POEWE, W. 2013. The PRIPS study: screening battery for subjects at risk for Parkinson's disease. *Eur J Neurol* [Online], 20. [Accessed Jan].
- BERG, D., HOCHSTRASSER, H., SCHWEITZER, K. & RIESS, O. 2006. Disturbance of iron metabolism in Parkinson's disease - Ultrasonography as a biomarker. *Neurotoxicity research*, 9, 1-13.
- BERGE-SEIDL, V., PIHLSTRØM, L., MAPLE-GRØDEM, J., FORSGREN, L., LINDER, J., LARSEN, J. P., TYSNES, O.-B. & TOFT, M. 2017. The GBA variant E326K is associated with Parkinson's disease and explains a genome-wide association signal. *Neuroscience Letters*, 658, 48-52.
- BLAUWENDRAAT, C., HEILBRON, K., VALLERGA, C. L., BANDRES-CIGA, S., VON COELLN, R., PIHLSTRØM, L., SIMÓN-SÁNCHEZ, J., SCHULTE, C., SHARMA, M., KROHN, L., SIITONEN, A., IWAKI, H., LEONARD, H., NOYCE, A. J., TAN, M., GIBBS, J. R., HERNANDEZ, D. G., SCHOLZ, S. W., JANKOVIC, J., SHULMAN, L. M., LESAGE, S., CORVOL, J.-C., BRICE, A., VAN HILTEN, J. J., MARINUS, J., ANDME RESEARCH, T., EEROLA-RAUTIO, J., TIENARI, P., MAJAMAA, K., TOFT, M., GROSSET, D. G., GASSER, T., HEUTINK, P., SHULMAN, J. M., WOOD, N., HARDY,

- J., MORRIS, H. R., HINDS, D. A., GRATTEN, J., VISSCHER, P. M., GANOR, Z., NALLS, M. A., SINGLETON, A. B. & INTERNATIONAL PARKINSON'S DISEASE GENOMICS, C. 2019. Parkinson's disease age at onset genome-wide association study: Defining heritability, genetic loci, and α -synuclein mechanisms. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 34, 866-875.
- BOHNEN, N. I. & CHAM, R. 2006. Postural control, gait, and dopamine functions in parkinsonian movement disorders. *Clin Geriatr Med*, 22, 797-812, vi.
- BRAAK, H., TREDICI, K. D., RÜB, U., DE VOS, R. A. I., JANSEN STEUR, E. N. H. & BRAAK, E. 2003. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 24, 197-211.
- BRAUNE, H. J., KORCHOUNOV, A. M. & SCHIPPER, H. I. 1997. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease assessed by sympathetic skin response: a prospective clinical and neurophysiological trial on 50 patients. *Acta Neurologica Scandinavica*, 95, 293-297.
- BRISINDA, D., SORBO, A. R., DI GIACOPO, R., VENUTI, A., BENTIVOGLIO, A. R. & FENICI, R. 2014. Cardiovascular autonomic nervous system evaluation in Parkinson disease and multiple system atrophy. *Journal of the Neurological Sciences*, 336, 197-202.
- BROCKMANN, K., GRÖGER, A., DI SANTO, A., LIEPELT, I., SCHULTE, C., KLOSE, U., MAETZLER, W., HAUSER, A. K., HILKER, R., GOMEZ-MANCILLA, B., BERG, D. & GASSER, T. 2011a. Clinical and brain imaging characteristics in leucine-rich repeat kinase 2-associated PD and asymptomatic mutation carriers. *Mov Disord*, 26, 2335-42.
- BROCKMANN, K., SRULIJES, K., HAUSER, A.-K., SCHULTE, C., CSOTI, I., GASSER, T. & BERG, D. 2011b. GBA-associated PD presents with nonmotor characteristics. *Neurology*, 77, 276-280.
- BROWN, R., DUMA, S., PIGUET, O., BROE, G. A. & MACEFIELD, V. G. 2012. Cardiovascular variability in Parkinson's disease and extrapyramidal motor slowing. *Clinical Autonomic Research*, 22, 191-196.
- CHANG, D., NALLS, M. A., HALLGRÍMSDÓTTIR, I. B., HUNKAPILLER, J., VAN DER BRUG, M., CAI, F., KERCHNER, G. A., AYALON, G., BINGOL, B., SHENG, M., HINDS, D., BEHRENS, T. W., SINGLETON, A. B., BHANGALE, T. R. & GRAHAM, R. R. 2017. A meta-analysis of genome-wide association studies identifies 17 new Parkinson's disease risk loci. *Nat Genet*, 49, 1511-1516.
- CHARTIER-HARLIN, M. C., KACHERGUS, J., ROUMIER, C., MOUROUX, V., DOUAY, X., LINCOLN, S., LEVECQUE, C., LARVOR, L., ANDRIEUX, J., HULIHAN, M., WAUCQUIER, N., DEFEBVRE, L., AMOUYEL, P., FARRER, M. & DESTÉE, A. 2004. Alpha-synuclein locus duplication as a cause of familial Parkinson's disease. *Lancet*, 364, 1167-9.
- CHAUDHURI, K. R., HEALY, D. G. & SCHAPIRA, A. H. V. 2006. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *The Lancet Neurology*, 5, 235-245.
- CHERIAN, A. & DIVYA, K. P. 2020. Genetics of Parkinson's disease. *Acta Neurol Belg*, 120, 1297-1305.

- CHIU, H. F., WING, Y. K., LAM, L. C., LI, S. W., LUM, C. M., LEUNG, T. & HO, C. K. 2000. Sleep-related injury in the elderly--an epidemiological study in Hong Kong. *Sleep*, 23, 513-7.
- CHOI, B. O., BANG, O. Y., SOHN, Y. H. & SUNWOO, I. N. 1998. Sympathetic skin response and cardiovascular autonomic function tests in Parkinson's disease. *Yonsei Med J*, 39, 439-45.
- COHEN, H., MATAR, M. A., KAPLAN, Z. & KOTLER, M. 1999. Power spectral analysis of heart rate variability in psychiatry. *Psychother Psychosom*, 68, 59-66.
- CROUSE, J. J., PHILLIPS, J. R., JAHANSHAH, M. & MOUSTAFA, A. A. 2016. Postural instability and falls in Parkinson's disease. *Reviews in the Neurosciences*, 27, 549-555.
- CUMMINGS, J. L. 1992. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry*, 149, 443-54.
- DAWSON, T. M. & DAWSON, V. L. 2010. The role of parkin in familial and sporadic Parkinson's disease. *Mov Disord*, 25 Suppl 1, S32-9.
- DE LAU, L. M., GIESBERGEN, P. C., DE RIJK, M. C., HOFMAN, A., KOUDSTAAL, P. J. & BRETELER, M. M. 2004. Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: the Rotterdam Study. *Neurology* [Online], 63. [Accessed Oct 12].
- DE LAU, L. M., KOUDSTAAL, P. J., HOFMAN, A. & BRETELER, M. M. 2006. Subjective complaints precede Parkinson disease: the rotterdam study. *Arch Neurol*, 63, 362-5.
- DEEB, J., SHAH, M., MUHAMMED, N., GUNASEKERA, R., GANNON, K., FINDLEY, L. J. & HAWKES, C. H. 2010. A basic smell test is as sensitive as a dopamine transporter scan: comparison of olfaction, taste and DaTSCAN in the diagnosis of Parkinson's disease. *Qjm* [Online], 103. [Accessed Dec].
- DEPAOLO, J., GOKER-ALPAN, O., SAMADDAR, T., LOPEZ, G. & SIDRANSKY, E. 2009. The association between mutations in the lysosomal protein glucocerebrosidase and parkinsonism. *Mov Disord*, 24, 1571-8.
- DISSANAYAKA, N. N., SELLBACH, A., MATHESON, S., O'SULLIVAN, J. D., SILBURN, P. A., BYRNE, G. J., MARSH, R. & MELLICK, G. D. 2010. Anxiety disorders in Parkinson's disease: prevalence and risk factors. *Mov Disord*, 25, 838-45.
- DORSEY, E. R., CONSTANTINESCU, R., THOMPSON, J. P., BIGLAN, K. M., HOLLOWAY, R. G., KIEBURTZ, K., MARSHALL, F. J., RAVINA, B. M., SCHIFFITTO, G., SIDEROWF, A. & TANNER, C. M. 2007. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*, 68, 384-6.
- DOTY, R. L. 2018. Age-Related Deficits in Taste and Smell. *Otolaryngol Clin North Am*, 51, 815-825.
- DRORY, V. & KORCZYN, A. 1993. Sympathetic skin response: Age effect. *Neurology*, 43, 1818-20.
- ELIE, B. & GUIHENEUC, P. 1990. Sympathetic skin response: normal results in different experimental conditions. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 76, 258-267.

- ESCOTT-PRICE, V., INTERNATIONAL PARKINSON'S DISEASE GENOMICS, C., NALLS, M. A., MORRIS, H. R., LUBBE, S., BRICE, A., GASSER, T., HEUTINK, P., WOOD, N. W., HARDY, J., SINGLETON, A. B., WILLIAMS, N. M. & MEMBERS, I. C. 2015. Polygenic risk of Parkinson disease is correlated with disease age at onset. *Annals of neurology*, 77, 582-591.
- FLEGAL, K. M., CARROLL, M. D., OGDEN, C. L. & CURTIN, L. R. 2010. Prevalence and trends in obesity among us adults, 1999-2008. *JAMA*, 303, 235-241.
- FRANCIOSI, S., PERRY, F. K. G., ROSTON, T. M., ARMSTRONG, K. R., CLAYDON, V. E. & SANATANI, S. 2017. The role of the autonomic nervous system in arrhythmias and sudden cardiac death. *Auton Neurosci*, 205, 1-11.
- FUNG, H. C., SCHOLZ, S., MATARIN, M., SIMÓN-SÁNCHEZ, J., HERNANDEZ, D., BRITTON, A., GIBBS, J. R., LANGEFELD, C., STIEGERT, M. L., SCHYMICK, J., OKUN, M. S., MANDEL, R. J., FERNANDEZ, H. H., FOOTE, K. D., RODRÍGUEZ, R. L., PECKHAM, E., DE VRIEZE, F. W., GWINN-HARDY, K., HARDY, J. A. & SINGLETON, A. 2006. Genome-wide genotyping in Parkinson's disease and neurologically normal controls: first stage analysis and public release of data. *Lancet Neurol*, 5, 911-6.
- GAENSLER, A., SWID, I., LIEPELT-SCARFONE, I., GODAU, J. & BERG, D. 2011. The patients' perception of prodromal symptoms before the initial diagnosis of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 26, 653-8.
- GAENSLER, A., WURSTER, I., BROCKMANN, K., HUBER, H., GODAU, J., FAUST, B., LERCHE, S., ESCHWEILER, G. W., MAETZLER, W. & BERG, D. 2014. Prodromal features for Parkinson's disease--baseline data from the TREND study. *Eur J Neurol* [Online], 21. [Accessed May].
- GALVAN, A. & WICHMANN, T. 2008. Pathophysiology of parkinsonism. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 119, 1459-1474.
- GAN-OR, Z., GILADI, N. & ORR-URTREGER, A. 2009. Differential phenotype in Parkinson's disease patients with severe versus mild GBA mutations. *Brain*, 132, e125.
- GAN-OR, Z., GILADI, N., ROZOVSKI, U., SHIFRIN, C., ROSNER, S., GUREVICH, T., BAR-SHIRA, A. & ORR-URTREGER, A. 2008. Genotype-phenotype correlations between GBA mutations and Parkinson disease risk and onset. *Neurology*, 70, 2277-83.
- GASSER, T. 2007. Update on the genetics of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22, S343-S350.
- GASSER, T., HARDY, J. & MIZUNO, Y. 2011. Milestones in PD genetics. *Mov Disord*, 26, 1042-8.
- GIALLUISI, A., RECCIA, M. G., TIROZZI, A., NUTILE, T., LOMBARDI, A., DE SANCTIS, C., I. P. S. D. G. C., VARANESE, S., PIETRACUPA, S., MODUGNO, N., SIMEONE, A., CIULLO, M. & ESPOSITO, T. 2020. Whole Exome Sequencing Study of Parkinson Disease and Related Endophenotypes in the Italian Population. *Frontiers in Neurology*, 10.

- GIBB, W. R. & LEES, A. J. 1988. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 51, 745-52.
- GIZA, E., KATSAROU, Z., GEORGIADIS, G. & BOSTANTJOPOULOU, S. 2012. Sympathetic skin response in Parkinson's disease before and after mental stress. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 42, 125-131.
- GOKER-ALPAN, O., SCHIFFMANN, R., LAMARCA, M. E., NUSSBAUM, R. L., MCINERNEY-LEO, A. & SIDRANSKY, E. 2004. Parkinsonism among Gaucher disease carriers. *Journal of Medical Genetics*, 41, 937-940.
- GOLBE, L. I., DI IORIO, G., BONAVITA, V., MILLER, D. C. & DUVOISIN, R. C. 1990. A large kindred with autosomal dominant Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 27, 276-282.
- GOLDSTEIN, D. S. 2003. Dysautonomia in Parkinson's disease: neurocardiological abnormalities. *Lancet Neurol*, 2, 669-76.
- GONERA, E. G., VAN'T HOF, M., BERGER, H. J., VAN WEEL, C. & HORSTINK, M. W. 1997. Symptoms and duration of the prodromal phase in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 12, 871-6.
- GUINJOAN, S. M., BERNABÓ, J. L. & CARDINALI, D. P. 1995. Cardiovascular tests of autonomic function and sympathetic skin responses in patients with major depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 59, 299-302.
- GUTRECHT, J. A., SUAREZ, G. A. & DENNY, B. E. 1993. Sympathetic skin response in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 118, 88-91.
- HAAXMA, C. A., BLOEM, B. R., BORM, G. F., OYEN, W. J., LEENDERS, K. L., ESHUIS, S., BOOIJ, J., DLUZEN, D. E. & HORSTINK, M. W. 2007. Gender differences in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78, 819-24.
- HAEHNER, A., HUMMEL, T. & REICHMANN, H. 2011. Olfactory Loss in Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease* [Online], 2011. Available: <http://dx.doi.org/10.4061/2011/450939>.
- HARDY, J., COOKSON, M. R. & SINGLETON, A. 2003. Genes and parkinsonism. *The Lancet Neurology*, 2, 221-228.
- HEINZEL, S., BERG, D., BINDER, S., EBERSBACH, G., HICKSTEIN, L., HERBST, H., LORRAIN, M., WELLACH, I., MAETZLER, W., PETERSEN, G., SCHMEDT, N., VOLKMANN, J., WOITALLA, D. & AMELUNG, V. 2018. Do We Need to Rethink the Epidemiology and Healthcare Utilization of Parkinson's Disease in Germany? *Front Neurol*, 9, 500.
- HEINZEL, S., BERG, D., GASSER, T., CHEN, H., YAO, C. & POSTUMA, R. B. 2019. Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord*, 34, 1464-1470.
- HIRSCH, L., JETTE, N., FROLKIS, A., STEEVES, T. & PRINGSHEIM, T. 2016. The Incidence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*, 46, 292-300.
- HU, M. T. 2020. REM sleep behavior disorder (RBD). *Neurobiology of Disease*, 143, 104996.
- IBANEZ, L., DUBE, U., SAEF, B., BUDDE, J., BLACK, K., MEDVEDEVA, A., DEL-AGUILA, J. L., DAVIS, A. A., PERLMUTTER, J. S., HARARI, O., BENITEZ, B. A. & CRUCHAGA, C. 2017. Parkinson disease polygenic risk

- score is associated with Parkinson disease status and age at onset but not with alpha-synuclein cerebrospinal fluid levels. *BMC Neurol*, 17, 198.
- IRANZO, A., TOLOSA, E., GELPI, E., MOLINUEVO, J. L., VALLDEORIOLA, F., SERRADELL, M., SANCHEZ-VALLE, R., VILASECA, I., LOMENA, F., VILAS, D., LLADO, A., GAIG, C. & SANTAMARIA, J. 2013. Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: an observational cohort study. *Lancet Neurol* [Online], 12. [Accessed May].
- JANKOVIC, J. 2008. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79, 368-376.
- KALLIO, M., HAAPANIEMI, T., TURKKA, J., SUOMINEN, K., TOLONEN, U., SOTANIEMI, K., HEIKKILÄ, V. P. & MYLLYLÄ, V. 2000. Heart rate variability in patients with untreated Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 7, 667-672.
- KANG, S. H., YOON, I. Y., LEE, S. D., HAN, J. W., KIM, T. H. & KIM, K. W. 2013. REM sleep behavior disorder in the Korean elderly population: prevalence and clinical characteristics. *Sleep*, 36, 1147-52.
- KAWAZOE, M., ARIMA, H., MAEDA, T., TSUJI, M., MISHIMA, T., FUJIOKA, S., TSUGAWA, J. & TSUBOI, Y. 2019. Sensitivity and specificity of cardiac (123)I-MIBG scintigraphy for diagnosis of early-phase Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 407, 116409.
- KE, J. Q., SHAO, S. M., ZHENG, Y. Y., FU, F. W., ZHENG, G. Q. & LIU, C. F. 2017. Sympathetic skin response and heart rate variability in predicting autonomic disorders in patients with Parkinson disease. *Medicine (Baltimore)*, 96, e6523.
- KEMPSTER, P. A., HURWITZ, B. & LEES, A. J. 2007. A new look at James Parkinson's Essay on the Shaking Palsy. *Neurology*, 69, 482-5.
- KILARSKI, L. L., PEARSON, J. P., NEWSWAY, V., MAJOUNIE, E., KNIFE, M. D., MISBAHUDDIN, A., CHINNERY, P. F., BURN, D. J., CLARKE, C. E., MARION, M. H., LEWTHWAITE, A. J., NICHOLL, D. J., WOOD, N. W., MORRISON, K. E., WILLIAMS-GRAY, C. H., EVANS, J. R., SAWCER, S. J., BARKER, R. A., WICKREMARATCHI, M. M., BEN-SHLOMO, Y., WILLIAMS, N. M. & MORRIS, H. R. 2012. Systematic review and UK-based study of PARK2 (parkin), PINK1, PARK7 (DJ-1) and LRRK2 in early-onset Parkinson's disease. *Mov Disord*, 27, 1522-9.
- KUCERA, P., GOLDENBERG, Z. & KURCA, E. 2004. Sympathetic skin response: review of the method and its clinical use. *Bratisl Lek Listy*, 105, 108-16.
- LEENTJENS, A. F., VAN DEN AKKER, M., METSEMAKERS, J. F., LOUSBERG, R. & VERHEY, F. R. 2003. Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study. *Mov Disord* [Online], 18. [Accessed Apr].
- LEVY, D. M., REID, G., ROWLEY, D. A. & ABRAHAM, R. R. 1992. Quantitative measures of sympathetic skin response in diabetes: relation to sudomotor and neurological function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 55, 902-8.
- LI, Y., SEKINE, T., FUNAYAMA, M., LI, L., YOSHINO, H., NISHIOKA, K., TOMIYAMA, H. & HATTORI, N. 2014. Clinicogenetic study of GBA

- mutations in patients with familial Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 35, 935.e3-935.e8.
- LIEPELT, I., BEHNKE, S., SCHWEITZER, K., WOLF, B., GODAU, J., WOLLENWEBER, F., DILLMANN, U., GAENSLEN, A., DI SANTO, A., MAETZLER, W. & BERG, D. 2011. Pre-motor signs of PD are related to SN hyperechogenicity assessed by TCS in an elderly population. *Neurobiol Aging*, 32, 1599-606.
- LILL, C. M., ROEHR, J. T., MCQUEEN, M. B., KAVVOURA, F. K., BAGADE, S., SCHJEIDE, B. M., SCHJEIDE, L. M., MEISSNER, E., ZAUFT, U., ALLEN, N. C., LIU, T., SCHILLING, M., ANDERSON, K. J., BEECHAM, G., BERG, D., BIERNACKA, J. M., BRICE, A., DESTEFANO, A. L., DO, C. B., ERIKSSON, N., FACTOR, S. A., FARRER, M. J., FOROUD, T., GASSER, T., HAMZA, T., HARDY, J. A., HEUTINK, P., HILL-BURNS, E. M., KLEIN, C., LATOURELLE, J. C., MARAGANORE, D. M., MARTIN, E. R., MARTINEZ, M., MYERS, R. H., NALLS, M. A., PANKRATZ, N., PAYAMI, H., SATAKE, W., SCOTT, W. K., SHARMA, M., SINGLETON, A. B., STEFANSSON, K., TODA, T., TUNG, J. Y., VANCE, J., WOOD, N. W., ZABETIAN, C. P., YOUNG, P., TANZI, R. E., KHOURY, M. J., ZIPP, F., LEHRACH, H., IOANNIDIS, J. P. & BERTRAM, L. 2012. Comprehensive research synopsis and systematic meta-analyses in Parkinson's disease genetics: The PDGene database. *PLoS Genet*, 8, e1002548.
- LINDEN, D., DIEHL, R. R. & BERLIT, P. 1997. Sympathetic cardiovascular dysfunction in long-standing idiopathic Parkinson's disease. *Clinical Autonomic Research*, 7, 311-314.
- LOHMANN, K. & BROCKMANN, K. 2013. Genetik von Bewegungsstörungen. *Der Nervenarzt*, 84, 143-150.
- LUPPA, M., SIKORSKI, C., LUCK, T., EHREKE, L., KONNOPKA, A., WIESE, B., WEYERER, S., KÖNIG, H. H. & RIEDEL-HELLER, S. G. 2012. Age- and gender-specific prevalence of depression in latest-life--systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*, 136, 212-21.
- MAETZLER, W., KARAM, M., BERGER, M. F., HEGER, T., MAETZLER, C., RUEDIGER, H., BRONZOVA, J., LOBO, P. P., FERREIRA, J. J., ZIEMSEN, T. & BERG, D. 2015. Time- and frequency-domain parameters of heart rate variability and sympathetic skin response in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*, 122, 419-25.
- MAHOWALD, M. W. & SCHENCK, C. H. REM sleep behaviour disorder: a marker of synucleinopathy. *The Lancet Neurology* [Online], 12. Available: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70078-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70078-4).
- MALIK, M. 1996. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*, 93, 1043-1065.
- MANO, Y., NAKAMURO, T., TAKAYANAGI, T. & MAYER, R. F. 1994. Sweat function in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 241, 573-576.
- MARDER, K., TANG, M. X., MEJIA, H., ALFARO, B., CÔTÉ, L., LOUIS, E., GROVES, J. & MAYEUX, R. 1996. Risk of Parkinson's disease among first-degree relatives: A community-based study. *Neurology*, 47, 155-60.
- MCNEILL, A., DURAN, R., HUGHES, D. A., MEHTA, A. & SCHAPIRA, A. H. V. 2012. A clinical and family history study of Parkinson's disease in

- heterozygous glucocerebrosidase mutation carriers. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 83, 853-854.
- MESEC, A., EGA, S. & KIAUTA, T. 2005. The influence of the type, duration, severity and levodopa treatment of Parkinson's disease on cardiovascular autonomic responses. *Clinical Autonomic Research*, 3, 339-344.
- MOLLENHAUER, B., TRAUTMANN, E., SIXEL-DÖRING, F., WICKE, T., EBENTHEUER, J., SCHAUMBURG, M., LANG, E., FOCKE, N. K., KUMAR, K. R., LOHMANN, K., KLEIN, C., SCHLOSSMACHER, M. G., KOHNEN, R., FRIEDE, T. & TRENKWALDER, C. 2013. Nonmotor and diagnostic findings in subjects with de novo Parkinson disease of the DeNoPa cohort. *Neurology*, 81, 1226-34.
- MONTFORT, M., CHABÁS, A., VILAGELIU, L. & GRINBERG, D. 2004. Functional analysis of 13 GBA mutant alleles identified in Gaucher disease patients: Pathogenic changes and "modifier" polymorphisms. *Hum Mutat*, 23, 567-75.
- MOON, E., LEE, S. H., KIM, D. H. & HWANG, B. 2013. Comparative Study of Heart Rate Variability in Patients with Schizophrenia, Bipolar Disorder, Post-traumatic Stress Disorder, or Major Depressive Disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 11, 137-43.
- MOUSTAFA, A. A., CHAKRAVARTHY, S., PHILLIPS, J. R., GUPTA, A., KERI, S., POLNER, B., FRANK, M. J. & JAHANSHAH, M. 2016. Motor symptoms in Parkinson's disease: A unified framework. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 68, 727-740.
- NAGAYAMA, H., HAMAMOTO, M., UEDA, M., NAGASHIMA, J. & KATAYAMA, Y. 2005. Reliability of MIBG myocardial scintigraphy in the diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76, 249-51.
- NALLS, M. A., BLAUWENDRAAT, C., VALLERGA, C. L., HEILBRON, K., BANDRES-CIGA, S., CHANG, D., TAN, M., KIA, D. A., NOYCE, A. J., XUE, A., BRAS, J., YOUNG, E., VON COELLN, R., SIMÓN-SÁNCHEZ, J., SCHULTE, C., SHARMA, M., KROHN, L., PIHLSTRØM, L., SIITONEN, A., IWAKI, H., LEONARD, H., FAGHRI, F., GIBBS, J. R., HERNANDEZ, D. G., SCHOLZ, S. W., BOTIA, J. A., MARTINEZ, M., CORVOL, J. C., LESAGE, S., JANKOVIC, J., SHULMAN, L. M., SUTHERLAND, M., TIENARI, P., MAJAMAA, K., TOFT, M., ANDREASSEN, O. A., BANGALE, T., BRICE, A., YANG, J., GAN-OR, Z., GASSER, T., HEUTINK, P., SHULMAN, J. M., WOOD, N. W., HINDS, D. A., HARDY, J. A., MORRIS, H. R., GRATTEN, J., VISSCHER, P. M., GRAHAM, R. R. & SINGLETON, A. B. 2019a. Identification of novel risk loci, causal insights, and heritable risk for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet Neurol*, 18, 1091-1102.
- NALLS, M. A., BLAUWENDRAAT, C., VALLERGA, C. L., HEILBRON, K., BANDRES-CIGA, S., CHANG, D., TAN, M., KIA, D. A., NOYCE, A. J., XUE, A., BRAS, J., YOUNG, E., VON COELLN, R., SIMÓN-SÁNCHEZ, J., SCHULTE, C., SHARMA, M., KROHN, L., PIHLSTROM, L., SIITONEN, A., IWAKI, H., LEONARD, H., FAGHRI, F., RAPHAEL GIBBS, J., HERNANDEZ, D. G., SCHOLZ, S. W., BOTIA, J. A., MARTINEZ, M., CORVOL, J.-C., LESAGE, S., JANKOVIC, J., SHULMAN, L. M., TEAM, T. A. R., CONSORTIUM, S. G. O. P. S. D., SUTHERLAND, M., TIENARI, P.,

- MAJAMAA, K., TOFT, M., ANDREASSEN, O. A., BANGALE, T., BRICE, A., YANG, J., GAN-OR, Z., GASSER, T., HEUTINK, P., SHULMAN, J. M., WOOD, N., HINDS, D. A., HARDY, J. A., MORRIS, H. R., GRATTEN, J., VISSCHER, P. M., GRAHAM, R. R., SINGLETON, A. B. & CONSORTIUM, F. T. I. P. S. D. G. 2019b. Expanding Parkinson's disease genetics: novel risk loci, genomic context, causal insights and heritable risk. *bioRxiv*, 388165.
- NALLS, M. A., ESCOTT-PRICE, V., WILLIAMS, N. M., LUBBE, S., KELLER, M. F., MORRIS, H. R., SINGLETON, A. B. & INTERNATIONAL PARKINSON'S DISEASE GENOMICS, C. 2015a. Genetic risk and age in Parkinson's disease: Continuum not stratum. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 30, 850-854.
- NALLS, M. A., MCLEAN, C. Y., RICK, J., EBERLY, S., HUTTEN, S. J., GWINN, K., SUTHERLAND, M., MARTINEZ, M., HEUTINK, P., WILLIAMS, N. M., HARDY, J., GASSER, T., BRICE, A., PRICE, T. R., NICOLAS, A., KELLER, M. F., MOLONY, C., GIBBS, J. R., CHEN-PLOTKIN, A., SUH, E., LETSON, C., FIANDACA, M. S., MAPSTONE, M., FEDEROFF, H. J., NOYCE, A. J., MORRIS, H., VAN DEERLIN, V. M., WEINTRAUB, D., ZABETIAN, C., HERNANDEZ, D. G., LESAGE, S., MULLINS, M., CONLEY, E. D., NORTHOVER, C. A., FRASIER, M., MAREK, K., DAY-WILLIAMS, A. G., STONE, D. J., IOANNIDIS, J. P. & SINGLETON, A. B. 2015b. Diagnosis of Parkinson's disease on the basis of clinical and genetic classification: a population-based modelling study. *Lancet Neurol*, 14, 1002-9.
- NALLS, M. A., PANKRATZ, N., LILL, C. M., DO, C. B., HERNANDEZ, D. G., SAAD, M., DESTEFANO, A. L., KARA, E., BRAS, J., SHARMA, M., SCHULTE, C., KELLER, M. F., AREPALLI, S., LETSON, C., EDSALL, C., STEFANSSON, H., LIU, X., PLINER, H., LEE, J. H., CHENG, R., IKRAM, M. A., IOANNIDIS, J. P., HADJIGEORGIOU, G. M., BIS, J. C., MARTINEZ, M., PERLMUTTER, J. S., GOATE, A., MARDER, K., FISKE, B., SUTHERLAND, M., XIROMERISIOU, G., MYERS, R. H., CLARK, L. N., STEFANSSON, K., HARDY, J. A., HEUTINK, P., CHEN, H., WOOD, N. W., HOULDEN, H., PAYAMI, H., BRICE, A., SCOTT, W. K., GASSER, T., BERTRAM, L., ERIKSSON, N., FOROUD, T. & SINGLETON, A. B. 2014. Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease. *Nat Genet*, 46, 989-93.
- NALLS, M. A., PLAGNOL, V., HERNANDEZ, D. G., SHARMA, M., SHEERIN, U. M., SAAD, M., SIMÓN-SÁNCHEZ, J., SCHULTE, C., LESAGE, S., SVEINBJÖRNSDÓTTIR, S., STEFÁNSSON, K., MARTINEZ, M., HARDY, J., HEUTINK, P., BRICE, A., GASSER, T., SINGLETON, A. B. & WOOD, N. W. 2011. Imputation of sequence variants for identification of genetic risks for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet*, 377, 641-9.
- NEELAND, I. J., ROSS, R., DESPRÉS, J. P., MATSUZAWA, Y., YAMASHITA, S., SHAI, I., SEIDELL, J., MAGNI, P., SANTOS, R. D., ARSENAULT, B., CUEVAS, A., HU, F. B., GRIFFIN, B., ZAMBON, A., BARTER, P., FRUCHART, J. C. & ECKEL, R. H. 2019. Visceral and ectopic fat,

- atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 7, 715-725.
- NEUDORFER, O., GILADI, N., ELSTEIN, D., ABRAHAMOV, A., TUREZKITE, T., AGHAI, E., RECHES, A., BEMBI, B. & ZIMRAN, A. 1996. Occurrence of Parkinson's syndrome in type 1 Gaucher disease. *QJM: An International Journal of Medicine*, 89, 691-694.
- NEUMANN, J., BRAS, J., DEAS, E., O'SULLIVAN, S. S., PARKKINEN, L., LACHMANN, R. H., LI, A., HOLTON, J., GUERREIRO, R., PAUDEL, R., SEGARANE, B., SINGLETON, A., LEES, A., HARDY, J., HOULDEN, H., REVESZ, T. & WOOD, N. W. 2009. Glucocerebrosidase mutations in clinical and pathologically proven Parkinson's disease. *Brain*, 132, 1783-94.
- NEUROLOGIE. 2016. *Idiopathisches Parkinson-Syndrom S3-Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie* [Online]. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Available: https://dgn.org/wp-content/uploads/2013/01/030010_LL_kurzfassung_ips_2016.pdf [Accessed 14.05.2022].
- NIAKAN, E. & HARATI, Y. 1988. Sympathetic skin response in diabetic peripheral neuropathy. *Muscle Nerve*, 11, 261-4.
- NILSSON, F. M., KESSING, L. V. & BOLWIG, T. G. 2001. Increased risk of developing Parkinson's disease for patients with major affective disorder: a register study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 104, 380-386.
- PANKRATZ, N., BEECHAM, G. W., DESTEFANO, A. L., DAWSON, T. M., DOHENY, K. F., FACTOR, S. A., HAMZA, T. H., HUNG, A. Y., HYMAN, B. T., IVINSON, A. J., KRAINIC, D., LATOURELLE, J. C., CLARK, L. N., MARDER, K., MARTIN, E. R., MAYEUX, R., ROSS, O. A., SCHERZER, C. R., SIMON, D. K., TANNER, C., VANCE, J. M., WSZOLEK, Z. K., ZABETIAN, C. P., MYERS, R. H., PAYAMI, H., SCOTT, W. K. & FOROUD, T. 2012. Meta-analysis of Parkinson's disease: identification of a novel locus, RIT2. *Ann Neurol*, 71, 370-84.
- PARK, K., JO, S., KIM, M., JEON, S., RYU, H.-S., KIM, J., PARK, Y.-M., KOH, S.-B., LEE, J.-H. & CHUNG, S. 2021. Genomic Association Study for Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Frontiers in Neurology*, 11.
- PAUL, K., SCHULZ, J., BRONSTEIN, J., LILL, C. & RITZ, B. 2018. Association of Polygenic Risk Score With Cognitive Decline and Motor Progression in Parkinson Disease. *JAMA Neurology*, 75.
- PIHA, S. J., RINNE, J. O., RINNE, U. K. & SEPPÄNEN, A. 1988. Autonomic dysfunction in recent onset and advanced Parkinson's disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 90, 221-226.
- PONSEN, M. M., STOFFERS, D., BOOIJ, J., VAN ECK-SMIT, B. L., WOLTERS, E. & BERENDSE, H. W. 2004. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 56, 173-81.
- POSTUMA, R. B., BERG, D., STERN, M., POEWE, W., OLANOW, C. W., OERTEL, W., OBESO, J., MAREK, K., LITVAN, I., LANG, A. E., HALLIDAY, G., GOETZ, C. G., GASSER, T., DUBOIS, B., CHAN, P., BLOEM, B. R., ADLER, C. H. & DEUSCHL, G. 2015. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 30, 1591-601.

- POSTUMA, R. B., GAGNON, J.-F., VENDETTE, M., DESJARDINS, C. & MONTPLAISIR, J. Y. 2011a. Olfaction and color vision identify impending neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Annals of Neurology*, 69, 811-818.
- POSTUMA, R. B., GAGNON, J. F. & MONTPLAISIR, J. 2010a. Clinical prediction of Parkinson's disease: planning for the age of neuroprotection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 81, 1008-13.
- POSTUMA, R. B., GAGNON, J. F., PELLETIER, A. & MONTPLAISIR, J. 2013. Prodromal autonomic symptoms and signs in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Mov Disord*, 28, 597-604.
- POSTUMA, R. B., GAGNON, J. F., VENDETTE, M., FANTINI, M. L., MASSICOTTE-MARQUEZ, J. & MONTPLAISIR, J. 2009. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* [Online], 72. [Accessed Apr 14].
- POSTUMA, R. B., LANFRANCHI, P. A., BLAIS, H., GAGNON, J. F. & MONTPLAISIR, J. Y. 2010b. Cardiac autonomic dysfunction in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov Disord*, 25, 2304-10.
- POSTUMA, R. B., LANG, A. E., MASSICOTTE-MARQUEZ, J. & MONTPLAISIR, J. 2006. Potential early markers of Parkinson disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 66, 845-51.
- POSTUMA, R. B. & MONTPLAISIR, J. 2009. Predicting Parkinson's disease - why, when, and how? *Parkinsonism Relat Disord* [Online], 15 Suppl 3. [Accessed Dec].
- POSTUMA, R. B., MONTPLAISIR, J., LANFRANCHI, P., BLAIS, H., ROMPRE, S., COLOMBO, R. & GAGNON, J. F. 2011b. Cardiac autonomic denervation in Parkinson's disease is linked to REM sleep behavior disorder. *Mov Disord*, 26, 1529-33.
- PRINGSHEIM, T., JETTE, N., FROLKIS, A. & STEEVES, T. D. 2014. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*, 29, 1583-90.
- RAJENDRA ACHARYA, U., PAUL JOSEPH, K., KANNATHAL, N., LIM, C. M. & SURI, J. S. 2006. Heart rate variability: a review. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 44, 1031-1051.
- REEVE, A., SIMCOX, E. & TURNBULL, D. 2014. Ageing and Parkinson's disease: why is advancing age the biggest risk factor? *Ageing Res Rev* [Online], 14. [Accessed Mar].
- REICHMANN, H. 2010. Clinical criteria for the diagnosis of Parkinson's disease. *Neurodegener Dis*, 7, 284-90.
- RIBOLDI, G. M. & DI FONZO, A. B. 2019. GBA, Gaucher Disease, and Parkinson's Disease: From Genetic to Clinic to New Therapeutic Approaches. *Cells*, 8.
- RODRIGUEZ-OROZ, M. C., JAHANSHAHI, M., KRACK, P., LITVAN, I., MACIAS, R., BEZARD, E. & OBESO, J. A. 2009. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *The Lancet Neurology*, 8, 1128-1139.
- ROMENETS, S. R., GAGNON, J. F., LATREILLE, V., PANNISET, M., CHOUINARD, S., MONTPLAISIR, J. & POSTUMA, R. B. 2012. Rapid eye

- movement sleep behavior disorder and subtypes of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 27, 996-1003.
- ROSS, G. W., ABBOTT, R. D., PETROVITCH, H., TANNER, C. M. & WHITE, L. R. 2012. Pre-motor features of Parkinson's disease: the Honolulu-Asia Aging Study experience. *Parkinsonism Relat Disord* [Online], 18 Suppl 1. [Accessed Jan].
- ROSS, G. W., PETROVITCH, H., ABBOTT, R. D., TANNER, C. M., POPPER, J., MASAKI, K., LAUNER, L. & WHITE, L. R. 2008. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 63, 167-73.
- RUPRECHT-DORFLER, P., BERG, D., TUCHA, O., BENZ, P., MEIER-MEITINGER, M., ALDERS, G. L., LANGE, K. W. & BECKER, G. 2003. Echogenicity of the substantia nigra in relatives of patients with sporadic Parkinson's disease. *Neuroimage* [Online], 18. [Accessed Feb].
- SAMMITO, S. & BÖCKELMANN, I. 2015. [Analysis of heart rate variability. Mathematical description and practical application]. *Herz*, 40 Suppl 1, 76-84.
- SATEIA, M. J. 2014. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*, 146, 1387-1394.
- SCHENCK, C. H., BUNDLIE, S. R. & MAHOWALD, M. W. 1996. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology* [Online], 46. [Accessed Feb].
- SCHENCK, C. H., HURWITZ, T. D. & MAHOWALD, M. W. 1993. Symposium: Normal and abnormal REM sleep regulation: REM sleep behaviour disorder: an update on a series of 96 patients and a review of the world literature. *J Sleep Res*, 2, 224-231.
- SCHESTATSKY, P., EHLERS, J. A., RIEDER, C. R. & GOMES, I. 2006. Evaluation of sympathetic skin response in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 12, 486-91.
- SCHUURMAN, A. G., VAN DEN AKKER, M., ENSINCK, K. T., METSEMAKERS, J. F., KNOTTNERUS, J. A., LEENTJENS, A. F. & BUNTINX, F. 2002. Increased risk of Parkinson's disease after depression: a retrospective cohort study. *Neurology*, 58, 1501-4.
- SENARD, J.-M., BREFEL-COURBON, C., RASCOL, O. & MONTASTRUC, J.-L. 2001. Orthostatic Hypotension in Patients with Parkinson's Disease. *Drugs & Aging*, 18, 495-505.
- SENARD, J. M., RAÏ, S., LAPEYRE-MESTRE, M., BREFEL, C., RASCOL, O., RASCOL, A. & MONTASTRUC, J. L. 1997. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 63, 584-9.
- SIDEROWF, A., JENNINGS, D., EBERLY, S., OAKES, D., HAWKINS, K. A., ASCHERIO, A., STERN, M. B. & MAREK, K. 2012. Impaired olfaction and other prodromal features in the Parkinson At-Risk Syndrome Study. *Mov Disord* [Online], 27. [Accessed Mar].
- SIDRANSKY, E. 2004. Gaucher disease: complexity in a "simple" disorder. *Molecular Genetics and Metabolism*, 83, 6-15.

- SIDRANSKY, E., NALLS, M. A., AASLY, J. O., AHARON-PERETZ, J., ANNESI, G., BARBOSA, E. R., BAR-SHIRA, A., BERG, D., BRAS, J., BRICE, A., CHEN, C. M., CLARK, L. N., CONDROYER, C., DE MARCO, E. V., DURR, A., EBLAN, M. J., FAHN, S., FARRER, M. J., FUNG, H. C., GANOR, Z., GASSER, T., GERSHONI-BARUCH, R., GILADI, N., GRIFFITH, A., GUREVICH, T., JANUARIO, C., KROPP, P., LANG, A. E., LEE-CHEN, G. J., LESAGE, S., MARDER, K., MATA, I. F., MIRELMAN, A., MITSUI, J., MIZUTA, I., NICOLETTI, G., OLIVEIRA, C., OTTMAN, R., ORR-URTREGER, A., PEREIRA, L. V., QUATTRONE, A., ROGAEVA, E., ROLFS, A., ROSENBAUM, H., ROZENBERG, R., SAMII, A., SAMADDAR, T., SCHULTE, C., SHARMA, M., SINGLETON, A., SPITZ, M., TAN, E. K., TAYEBI, N., TODA, T., TROIANO, A. R., TSUJI, S., WITTSTOCK, M., WOLFSBERG, T. G., WU, Y. R., ZABETIAN, C. P., ZHAO, Y. & ZIEGLER, S. G. 2009. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 361, 1651-61.
- SIMÓN-SÁNCHEZ, J., SCHULTE, C., BRAS, J. M., SHARMA, M., GIBBS, J. R., BERG, D., PAISAN-RUIZ, C., LICHTNER, P., SCHOLZ, S. W., HERNANDEZ, D. G., KRÜGER, R., FEDEROFF, M., KLEIN, C., GOATE, A., PERLMUTTER, J., BONIN, M., NALLS, M. A., ILLIG, T., GIEGER, C., HOULDEN, H., STEFFENS, M., OKUN, M. S., RACETTE, B. A., COOKSON, M. R., FOOTE, K. D., FERNANDEZ, H. H., TRAYNOR, B. J., SCHREIBER, S., AREPALLI, S., ZONOZI, R., GWINN, K., VAN DER BRUG, M., LOPEZ, G., CHANOCK, S. J., SCHATZKIN, A., PARK, Y., HOLLENBECK, A., GAO, J., HUANG, X., WOOD, N. W., LORENZ, D., DEUSCHL, G., CHEN, H., RIESS, O., HARDY, J. A., SINGLETON, A. B. & GASSER, T. 2009. Genome-wide association study reveals genetic risk underlying Parkinson's disease. *Nat Genet*, 41, 1308-12.
- SINGH, J. P., LARSON, M. G., TSUJI, H., EVANS, J. C., O'DONNELL, C. J. & LEVY, D. 1998. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study. *Hypertension*, 32, 293-7.
- SOLIVEN, B., MASELLI, R., JASPAN, J., GREEN, A., GRAZIANO, H., PETERSEN, M. & SPIRE, J. P. 1987. Sympathetic skin response in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve*, 10, 711-6.
- SPILLANTINI, M. G., SCHMIDT, M. L., LEE, V. M., TROJANOWSKI, J. Q., JAKES, R. & GOEDERT, M. 1997. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature*, 388, 839-40.
- STEIN, P. K., KLEIGER, R. E. & ROTTMAN, J. N. 1997. Differing Effects of Age on Heart Rate Variability in Men and Women. *The American Journal of Cardiology*, 80, 302-305.
- STIASNY-KOLSTER, K., DOERR, Y., MÖLLER, J. C., HÖFFKEN, H., BEHR, T. M., OERTEL, W. H. & MAYER, G. 2005. Combination of 'idiopathic' REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for alpha-synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT. *Brain*, 128, 126-37.

- SZTAJZEL, J. 2004. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly*, 134, 514-22.
- TAN, M. M. X., LAWTON, M. A., JABBARI, E., REYNOLDS, R. H., IWAKI, H., BLAUWENDRAAT, C., KANAVOU, S., POLLARD, M. I., HUBBARD, L., MALEK, N., GROSSET, K. A., MARRINAN, S. L., BAJAJ, N., BARKER, R. A., BURN, D. J., BRESNER, C., FOLTYNIE, T., WOOD, N. W., WILLIAMS-GRAY, C. H., HARDY, J., NALLS, M. A., SINGLETON, A. B., WILLIAMS, N. M., BEN-SHLOMO, Y., HU, M. T. M., GROSSET, D. G., SHOAI, M. & MORRIS, H. R. 2021. Genome-Wide Association Studies of Cognitive and Motor Progression in Parkinson's Disease. *Mov Disord*, 36, 424-433.
- TAYEBI, N., WALKER, J., STUBBLEFIELD, B., ORVISKY, E., LAMARCA, M. E., WONG, K., ROSENBAUM, H., SCHIFFMANN, R., BEMBI, B. & SIDRANSKY, E. 2003. Gaucher disease with parkinsonian manifestations: does glucocerebrosidase deficiency contribute to a vulnerability to parkinsonism? *Molecular Genetics and Metabolism*, 79, 104-109.
- TOYOKURA, M. 1999. Waveform variation and size of sympathetic skin response: regional difference between the sole and palm recordings. *Clinical Neurophysiology*, 110, 765-771.
- TRINH, J., ZELDENRUST, F. M. J., HUANG, J., KASTEN, M., SCHAAKE, S., PETKOVIC, S., MADDOEV, H., GRÜNEWALD, A., ALMUAMMAR, S., KÖNIG, I. R., LILL, C. M., LOHMANN, K., KLEIN, C. & MARRAS, C. 2018. Genotype-phenotype relations for the Parkinson's disease genes SNCA, LRRK2, VPS35: MDSGene systematic review. *Movement Disorders*, 33, 1857-1870.
- UMETANI, K., SINGER, D. H., MCCRATY, R. & ATKINSON, M. 1998. Twenty-Four Hour Time Domain Heart Rate Variability and Heart Rate: Relations to Age and Gender Over Nine Decades. *Journal of the American College of Cardiology*, 31, 593-601.
- VALAPPIL, R. A., BLACK, J. E., BRODERICK, M. J., CARRILLO, O., FRENETTE, E., SULLIVAN, S. S., GOLDMAN, S. M., TANNER, C. M. & LANGSTON, J. W. 2010. Exploring the electrocardiogram as a potential tool to screen for premotor Parkinson's disease. *Mov Disord*, 25, 2296-303.
- VAN DER VEGT, J. P. M., VAN NUENEN, B. F. L., BLOEM, B. R., KLEIN, C. & SIEBNER, H. R. 2009. Imaging the impact of genes on Parkinson's disease. *Neuroscience*, 164, 191-204.
- VEITH, R. C., LEWIS, N., LINARES, O. A., BARNES, R. F., RASKIND, M. A., VILLACRES, E. C., MURBURG, M. M., ASHLEIGH, E. A., CASTILLO, S., PESKIND, E. R., PASCUALY, M. & HALTER, J. B. 1994. Sympathetic Nervous System Activity in Major Depression: Basal and Desipramine-Induced Alterations in Plasma Norepinephrine Kinetics. *Archives of General Psychiatry*, 51, 411-422.
- VETRUGNO, R., LIGUORI, R., CORTELLI, P. & MONTAGNA, P. 2003. Sympathetic skin response: basic mechanisms and clinical applications. *Clin Auton Res*, 13, 256-70.

- VINIK, A. I., MASER, R. E., MITCHELL, B. D. & FREEMAN, R. 2003. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*, 26, 1553-79.
- VISSER, M., VAN ROODEN, S. M., VERBAAN, D., MARINUS, J., STIGGELBOUT, A. M. & VAN HILTEN, J. J. 2008. A comprehensive model of health-related quality of life in Parkinson's disease. *J Neurol*, 255, 1580-7.
- VOLKERT, J., SCHULZ, H., HÄRTER, M., WLODARCZYK, O. & ANDREAS, S. 2013. The prevalence of mental disorders in older people in Western countries - a meta-analysis. *Ageing Res Rev*, 12, 339-53.
- WALSH, K. & BENNETT, G. 2001. Parkinson's disease and anxiety. *Postgrad Med J*, 77, 89-93.
- WALTER, U., BEHNKE, S., EYDING, J., NIEHAUS, L., POSTERT, T., SEIDEL, G. & BERG, D. 2007. Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: State of the art. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 33, 15-25.
- WANG, C., CAI, Y., GU, Z., MA, J., ZHENG, Z., TANG, B. S., XU, Y., ZHOU, Y., FENG, T., WANG, T., CHEN, S. D. & CHAN, P. 2014. Clinical profiles of Parkinson's disease associated with common leucine-rich repeat kinase 2 and glucocerebrosidase genetic variants in Chinese individuals. *Neurobiol Aging*, 35, 725.e1-6.
- WEIMER, L. H. 2010. Autonomic testing: common techniques and clinical applications. *Neurologist*, 16, 215-22.
- WENNING, G. K., SCHERFLER, C., GRANATA, R., BÖSCH, S., VERNY, M., CHAUDHURI, K. R., JELLINGER, K., POEWE, W. & LITVAN, I. 1999. Time course of symptomatic orthostatic hypotension and urinary incontinence in patients with postmortem confirmed parkinsonian syndromes: a clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 67, 620-3.
- WIDER, C., VILARIÑO-GÜELL, C., JASINSKA-MYGA, B., HECKMAN, M. G., SOTO-ORTOLAZA, A. I., COBB, S. A., AASLY, J. O., GIBSON, J. M., LYNCH, T., UTTI, R. J., WSZOLEK, Z. K., FARRER, M. J. & ROSS, O. A. 2010. Association of the MAPT locus with Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, 17, 483-6.
- WINDER-RHODES, S. E., EVANS, J. R., BAN, M., MASON, S. L., WILLIAMS-GRAY, C. H., FOLTYNIE, T., DURAN, R., MENCACCI, N. E., SAWCER, S. J. & BARKER, R. A. 2013. Glucocerebrosidase mutations influence the natural history of Parkinson's disease in a community-based incident cohort. *Brain*, 136, 392-399.
- WORLD HEALTH, O. 1992. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders : clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization.
- YAP, T. L., VELAYATI, A., SIDRANSKY, E. & LEE, J. C. 2013. Membrane-bound α -synuclein interacts with glucocerebrosidase and inhibits enzyme activity. *Molecular Genetics and Metabolism*, 108, 56-64.
- YOKOTA, T., MATSUNAGA, T., OKIYAMA, R., HIROSE, K., TANABE, H., FURUKAWA, T. & TSUKAGOSHI, H. 1991. Sympathetic skin response in patients with multiple sclerosis compared with patients with spinal cord transection and normal controls. *Brain*, 114 (Pt 3), 1381-94.

- YUKSEL, R., YUKSEL, R. N., SENGEZER, T. & DANE, S. 2016. Autonomic Cardiac Activity in Patients with Smoking and Alcohol Addiction by Heart Rate Variability Analysis. *Clin Invest Med*, 39, 27519.
- ZABETIAN, C. P., YAMAMOTO, M., LOPEZ, A. N., UJIKE, H., MATA, I. F., IZUMI, Y., KAJI, R., MARUYAMA, H., MORINO, H., ODA, M., HUTTER, C. M., EDWARDS, K. L., SCHELLENBERG, G. D., TSUANG, D. W., YEAROUT, D., LARSON, E. B. & KAWAKAMI, H. 2009. LRRK2 mutations and risk variants in Japanese patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 24, 1034-41.
- ZESKIND, P. S. & GINGRAS, J. L. 2006. Maternal Cigarette-Smoking During Pregnancy Disrupts Rhythms in Fetal Heart Rate. *Journal of Pediatric Psychology*, 31, 5-14.
- ZIEMSEN, T., SCHMIDT, C., HERTING, B. & REICHMANN, H. 2006. Autonome Dysfunktion beim idiopathischen Parkinson-Syndrom und der Multisystematrophie. *Aktuelle Neurologie*, 33, 385-393.
- ZIMMERMANN, M., GAENSLEN, A., PRAHL, K., SRULIJES, K., HAUSER, A.-K., SCHULTE, C., CSOTI, I., BERG, D. & BROCKMANN, K. 2019. Patient's perception: shorter and more severe prodromal phase in GBA-associated PD. *European Journal of Neurology*, 26, 694-698.
- ZIMPRICH, A., BISKUP, S., LEITNER, P., LICHTNER, P., FARRER, M., LINCOLN, S., KACHERGUS, J., HULIHAN, M., UITTI, R. J., CALNE, D. B., STOESSL, A. J., PFEIFFER, R. F., PATENGE, N., CARBAJAL, I. C., VIEREGGE, P., ASMUS, F., MÜLLER-MYHSOK, B., DICKSON, D. W., MEITINGER, T., STROM, T. M., WSZOLEK, Z. K. & GASSER, T. 2004. Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron*, 44, 601-7.
- ZITSER, J., MUPPIDI, S., SINN, D. I., JARADEH, S. & MIGLIS, M. G. 2020. Quantitative sudomotor abnormalities in clinically isolated rapid eye movement sleep behavior disorder. *Auton Neurosci*, 224, 102645.
- ZULLI, R., NICOSIA, F., BORRONI, B., AGOSTI, C., PROMETTI, P., DONATI, P., DE VECCHI, M., ROMANELLI, G., GRASSI, V. & PADOVANI, A. 2005. QT Dispersion and Heart Rate Variability Abnormalities in Alzheimer's Disease and in Mild Cognitive Impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53, 2135-2139.

10 Erklärung zum Eigenanteil

Diese Arbeit wurde in der Universitätsklinik Tübingen, Abteilung Neurologie, mit Schwerpunkt neurodegenerative Erkrankungen, unter Betreuung von Professorin Dr. med. Daniela Berg durchgeführt.

Die Verfasserin der vorliegenden Arbeit, Greta Sofie Weiß, betreute während des 2. Follow-Up's der TREND-Studie in insgesamt drei Erhebungsrunden (Frühjahr 2013 bis Frühjahr 2014) 2 Stationen, wobei über den Gesamtzeitraum 1017 Probanden teilnahmen. Insgesamt waren 3 hierfür geschulte Untersucher/innen schichtweise für die Betreuung der 2 Stationen zuständig. Eine durch die Verfasserin eigenständige Durchführung der Messung und Auswertung der Daten erfolgte dabei an 649 Probanden.

Folgende Untersuchungen wurden an den zwei Stationen durchgeführt:

- Aufzeichnung der autonomen Daten (Herzfrequenzvariabilität, sympathische Hautantwort, metronomische Atmung)
- Riechtestung mittels Sniffin' Sticks
- Ultraschall-gesteuerte Messung der Intima-Media Dicke der rechten A. carotis communis
- Neuropsychologische Testung (CERAD-Plus)
- Ausschließlich während der 1. Erhebungsrunde: Blutentnahme und Speichelprobengewinnung

Alle drei Doktoranden/innen verfassten eine eigene Dissertation mit unterschiedlichen Fragestellungen, sowie selbstständiger Auswertung der Daten.

Die Betreuung der vorliegenden Arbeit erfolgte durch Dr. Isabel Wurster und Claudia Schulte.

Durch die Promovendin wurde mithilfe des Programms „Multiple Trigonometrisch regressive Spektralanalyse (MTRS)“ eine Auswertung der HRV-Daten des 1. Follow-Ups durchgeführt.

Die statistische Analyse und Auswertung sowie die Literaturrecherche wurden von der Promovendin selbst durchgeführt, ebenso die Verfassung der Dissertationsschrift. Ich versichere, keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Stuttgart, den 22.05.2022

A handwritten signature in black ink that reads "Greta Sofie Weiß". The script is cursive and somewhat informal.

Greta Sofie Weiß

11 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen herzlich bedanken, die mich auf dem Weg zur Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt haben:

Besonderen Dank gilt meiner Doktormutter Professorin Daniela Berg für die Möglichkeit der Mitarbeit an der TREND-Studie und die Überlassung des Themas für meine Doktorarbeit sowie die Motivation, wissenschaftlich tätig zu werden.

Meinen Betreuerinnen Dr. Isabel Wurster und Claudia Schulte danke ich für die gute Betreuung, ihre Hilfsbereitschaft, stete Erreichbarkeit und Geduld bei allen Fragen.

Ein großes Dankeschön gebührt darüber hinaus allen TREND-Probanden, die motiviert und tatkräftig am Gelingen der Studie den größten Anteil leisten. Ebenso dem gesamten Team der TREND-Studie, die immer für einen reibungslosen Ablauf sorgten.

Zuletzt bedanke ich mich von ganzem Herzen bei meiner Familie für die Unterstützung während des Studiums und während der Erstellung dieser Arbeit, vor allem aber generell im Leben.

