

**Aus der
Klinik für Neurologie
(Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Faßbender)**

**Quantitative Analyse von neuroendokrinen
Peptiden als potentielle Biomarker im Liquor
und Plasma von Parkinson Patienten und
Kontrollpersonen**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
(Dr. med.)
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von:
Gerald Kraft Max Ernst Giebel
aus Bonn

Homburg 2017

Dekan:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Datum der Promotion:

Diese Arbeit ist meinem Großvater, meinem Urgroßvater, meinem Firmpaten sowie
allen weiteren Parkinson Patienten gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	1
1.1	Zusammenfassung	1
1.2	Abstract	2
2	Einleitung	3
2.1	Morbus Parkinson	3
2.1.1	Epidemiologie	3
2.1.2	Ätiologie und Pathogenese.....	4
2.1.3	Symptomatik	6
2.1.4	Diagnostik	8
2.1.5	Therapie	9
2.1.6	Verlauf und Prognose	10
2.1.7	Parkinson Tiermodelle	10
2.2	Neuroendokrine Peptide	11
2.2.1	Ghrelin	11
2.2.2	Leptin	12
2.2.3	Pankreatisches Polypeptid.....	12
2.2.4	Glukoseabhängiges-insulinotropes Peptid	13
2.2.5	Glucagon-like-peptide-1	13
2.2.6	Insulin	14
2.2.7	Peptid YY.....	14
2.3	Blut-Liquor-Schranke.....	14
2.3.1	Blut-Liquor-Schranke	14
2.3.2	Störung der Blut-Liquor-Schranke.....	15
2.4	Fragestellung	16
3	Material und Methodik	17
3.0	Ethikantrag	17
3.1	Studienkollektiv	17
3.1.1	Einschlusskriterien	17
3.1.2	Ausschlusskriterien	17

3.1.3	Abbruchkriterien	18
3.2	Studiendesign.....	18
3.2.1	Ablauf.....	18
3.2.2	Anamnese, körperliche Untersuchung, Fragebögen	19
3.2.3	Liquorpunktion.....	21
3.2.4	Bestimmung der Plasma- / Liquorkonzentrationen	23
3.3	Statistische Auswertung.....	27
3.3.1	t-Test.....	27
3.3.2	Mann-Whitney-U-Test	27
3.3.3	Exakter Test nach Fisher	27
3.3.4	Signifikanz	27
3.3.5	Korrektur für multiples Testen	28
3.3.6	Fehlende Werte.....	28
3.3.7	Korrelationskoeffizient nach Pearson	28
3.3.8	Boxplot Diagramm.....	28
4	Ergebnisse	30
4.1	Studienpopulation	30
4.1.1	Geschlecht.....	31
4.1.2	Alter	31
4.1.3	Body-Mass-Index.....	32
4.2	Fragebögen / Skalen	34
4.2.1	Mini-Mental-Status-Test	34
4.2.2	REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire	35
4.2.3	Non-Motor Symptoms Questionnaire	37
4.2.4	Beck Depressions Inventar.....	38
4.2.5	Unified Parkinson Disease Rating Scale.....	40
4.3	Konzentrationen der neuroendokrinen Peptide.....	44
4.3.1	Plasmakonzentrationen	44
4.3.2	Liquorkonzentrationen	46
4.3.3	Plasma / Liquor Quotient	51
4.4	Sonstige Daten	54
4.4.1	Zusammenhang Geschlecht und neuroendokrine Peptide	54

4.4.2	Zusammenhang Alter und neuroendokrine Peptide	56
4.4.3	Zusammenhang Body-Mass-Index und neuroendokrine Peptide	59
5	Diskussion.....	61
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	61
5.2	Methodendiskussion	62
5.3	Einflussfaktoren auf Konzentrationen neuroendokriner Peptide	63
5.3.1	Body-Mass-Index.....	63
5.3.2	Alter	63
5.3.3	Geschlecht.....	64
5.3.4	Erkrankungen und Operationen	64
5.3.5	Medikamente.....	65
5.3.6	Nahrungsaufnahme	65
5.3.7	Zeitpunkt der Bestimmung.....	66
5.3.8	Schrankenstörung.....	66
5.4	Ergebnisdiskussion	67
5.4.1	Ghrelin	67
5.4.2	Ghrelin Liquorgängigkeit.....	68
5.4.3	Leptin	71
5.4.4	Leptin Liquorgängigkeit	72
5.4.5	Insulin	74
5.4.6	Insulin Liquorgängigkeit.....	75
5.4.7	GLP-1.....	77
5.4.8	GLP-1 Liquorgängigkeit	78
5.4.9	Pankreatisches Polypeptid.....	80
5.4.10	Pankreatisches Polypeptid Liquorgängigkeit.....	81
5.4.11	Peptid YY.....	82
5.4.12	Peptid YY Liquorgängigkeit	83
5.4.13	GIP	84
5.4.14	GIP Liquorgängigkeit.....	84
5.5	Fazit	86
5.6	Ausblick	88
6	Literaturverzeichnis	89

7	Abkürzungsverzeichnis	120
8	Abbildungsverzeichnis	122
9	Tabellenverzeichnis	124
10	Anhang.....	125
10.1	Probandenaufklärung	125
10.2	Anamnesebogen.....	129
10.3	Mini-Mental-Status-Test.....	133
10.4	Beck Depressions Inventar	135
10.5	REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire	137
10.6	Non-Motor Symptoms Questionnaire	138
10.7	Unified Parkinson Disease Rating Scale	139
10.8	Pipettierschema	144
10.9	Danksagung	145

1 Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung

Neuroendokrine Peptide sind eine Gruppe von Hormonen, welche zahlreiche Funktionen sowohl im Gastrointestinaltrakt als auch im (zentralen) Nervensystem ausüben. Neben ihrer Beteiligung an der Energiehomöostase und der Motilität des Gastrointestinaltrakts nehmen sie auch Einfluss auf höhere Hirnfunktionen (wie z.B. Gedächtnis oder Stimmung). Bei der Betrachtung des Morbus Parkinson sind neuroprotektive Eigenschaften dieser Peptide von Bedeutung.

In dieser als Pilotstudie angelegten Arbeit wurde untersucht, ob sich Parkinson Patienten hinsichtlich ihrer Plasma- sowie Liquorkonzentrationen bestimmter neuroendokriner Peptide von Kontrollpersonen unterscheiden. Ziel der durchgeführten Untersuchung war es, erste Hinweise zu erhalten, ob sich eines der Peptide - oder eine Kombination verschiedener Peptide - als Biomarker zur Parkinson-Diagnostik erweisen könnte. Außerdem können mögliche Unterschiede im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv Hinweise auf die zugrundeliegende Pathophysiologie liefern.

Zu diesem Zweck wurden die Konzentrationen neuroendokriner Peptide in Plasma- sowie Liquorproben von Parkinson Patienten und Kontrollpersonen bestimmt. Die Analyse erfolgte mittels eines kommerziell erhältlichen, Bead-basierten Multiplex-Assays.

Insgesamt konnten 10 Parkinson Patienten sowie 15 Kontrollpersonen in die Studie eingeschlossen werden. Für keines der untersuchten Peptide wurden signifikant unterschiedliche Konzentrationen zwischen den beiden Gruppen beobachtet. Insbesondere im Liquor zeigten sich jedoch rein deskriptiv niedrigere Konzentrationen der untersuchten Peptide bei den Parkinson Patienten. Auffälligkeiten zeigten sich auch bezüglich unterschiedlicher Plasma / Liquor Quotienten der neuroendokrinen Peptide zwischen Parkinson Patienten und Kontrollpersonen. Es bestand eine Korrelation zwischen Liquor- / Plasmakonzentrationen mit dem Alter bei Parkinson Patienten, nicht jedoch bei Kontrollpersonen.

Somit lässt sich schließen, dass sich die untersuchten neuroendokrinen Peptide derzeit nicht als Biomarker zur Diagnostik des Morbus Parkinsons eignen. In zukünftigen Studien sollte eine mögliche Beteiligung veränderter Konzentrationen einzelner Peptidhormone an der Pathophysiologie des Morbus Parkinson näher untersucht werden. Diese Studie weist Pilotcharakter auf, da die Konzentrationen der

neuroendokrinen Peptide bei Parkinson Patienten in der Literatur bisher kaum beschrieben wurden.

1.2 Abstract

Neuroendocrine peptides are a group of hormones which fulfill numerous tasks in the gastrointestinal tract as well as in the central nervous system. Besides their involvement in the energy homeostasis and motility in the gastrointestinal tract, they also influence higher brain functions (e.g. memory or mood). When regarding Parkinson's disease, the neuroprotective properties of these peptides are of particular importance.

In this paper, that was designed as a pilot study it was investigated, whether Parkinson patients differ from control persons regarding their plasma concentration as well as their cerebrospinal fluid concentration of certain neuroendocrine peptides. The aim of this study was to get first references as to whether one of the peptides or a combination of different peptides could prove to be biomarkers for Parkinson diagnostics. Furthermore, possible differences in comparison to a control collective could provide information on the underlying pathophysiology.

For this purpose, the concentrations of neuroendocrine peptides in plasma as well as cerebrospinal fluid samples from Parkinson patients and control subjects were determined. The analysis was carried out by means of a commercially available, bead-based multiplex-assay.

A total of 10 Parkinson patients and 15 control subjects were included in the study. For none of the peptides tested, significantly different concentrations between the two groups were observed. In the cerebrospinal fluid, however, only descriptively lower concentrations of the investigated peptides were found in Parkinson patients. There were also differences in the plasma / CSF ratios of the neuroendocrine peptides between Parkinson patients and control subjects as well as a correlation between CSF concentrations and age in Parkinson patients but not in control subjects.

Thus, the investigated neuroendocrine peptides are currently not suitable as biomarkers for the diagnosis of Parkinson's disease. In future studies, a possible involvement of altered concentrations of individual peptide hormones in the pathophysiology of Parkinson's disease should be investigated more closely.

This study shows pilot characteristics as the concentrations of the neuroendocrine peptides in patients with Parkinson's disease have so far hardly been described in literature.

2 Einleitung

2.1 Morbus Parkinson

Bei der von James Parkinson 1817 in seiner Arbeit „An Essay on the Shaking Palsey“ [Parkinson1817] erstmals beschriebenen Krankheit handelt es sich um eine kontinuierlich fortschreitende, neurodegenerative Erkrankung, welche sich durch die Kardinalsymptome Rigor, Tremor, Akinese sowie posturale Instabilität (Störung der aufrechten Haltung) auszeichnet.

2.1.1 Epidemiologie

Für Betroffene sowie deren Umfeld [Schrag2000], aber auch für das Gesundheitssystem [Walbert2007] stellt der Morbus Parkinson aufgrund seines chronischen Verlaufs eine Belastung dar. Exakte Daten zur Prävalenz der Erkrankung sind spärlich, die veröffentlichten Ergebnisse teils widersprüchlich. Unter Berücksichtigung qualitativ hochwertiger Studien ergibt sich in Europa eine altersabhängige Prävalenz von etwa 108 bis 257 Erkrankte / 100.000 Einwohner [vonCampenhausen2005]. Die Erkrankung manifestiert sich selten vor dem 50. Lebensjahr, mit zunehmendem Alter hingegen steigt die Prävalenz stetig an [deLau2006]. Insbesondere vor dem Hintergrund der weltweit steigenden Lebenserwartung kann davon ausgegangen werden, dass die Anzahl der an Parkinson erkrankten Menschen kontinuierlich ansteigen wird [Dorsey2007].

Ob ein Geschlecht häufiger an Parkinson erkrankt, ist aktuell nicht abschließend geklärt. Während in einigen Studien Hinweise für ein erhöhtes Erkrankungsrisiko bei Männern gefunden wurden [VanDenEeden2003], existieren ebenso Studien, in denen kein signifikanter Unterschied nachweisbar war [deRijk1997].

2.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Ursache des idiopathischen Parkinson Syndroms ist - wie es der Begriff idiopathisch ausdrückt - weitgehend unklar. Es existieren zahlreiche Hypothesen zu krankheitsauslösenden Vorgängen. Man nimmt derzeit ein multifaktorielles Geschehen an. Es konnte gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen erhöhtem oxidativem Stress und Parkinson existiert [Pearce1997]. Weiterhin scheint auch eine mitochondriale Dysfunktion eine Rolle in der Pathogenese der Erkrankung zu spielen. Nach Einnahme von 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridin (MPTP), einem Inhibitor der mitochondrialen Kaskade wurden Parkinson Symptome beobachtet, was einen Zusammenhang nahe legte [Langston1983]. In daraufhin durchgeführten Studien zeigte sich bei Parkinson Erkrankten eine reduzierte Aktivität des Komplex I der Mitochondrien (NADH-Dehydrogenase), was den Verdacht erhärtet, eine mitochondriale Dysfunktion könne an der Pathogenese ursächlich beteiligt sein [Mizuno1989]. Histopathologisches Korrelat des Morbus Parkinson sind zytoplasmatische Einschlusskörperchen. Diese als Lewy-Körper („lewy bodies“) bezeichneten Strukturen wurden erstmals 1912 von Friedrich Lewy beschrieben [Lewy1912].

Nach Braak werden anhand dieser Lewy-Körper in unterschiedlichen Regionen des Nervensystems verschiedene Stadien (I-VI) unterschieden und eine präsymptomatische von einer symptomatischen Phase abgegrenzt [Braak2004].

In den ersten beiden Stadien finden sich pathologische Veränderungen lediglich in einigen wenigen Kerngebieten des unteren Hirnstamms sowie Teilen des enterischen Nervensystems. Zu diesem Zeitpunkt lassen sich klinisch noch keine (motorischen) Auffälligkeiten eruieren, weshalb man von der präsymptomatischen Phase spricht.

Im dritten und vierten Stadium entstehen erste Veränderungen in der Hirnrinde sowie schwere Schäden in basalen Teilen des Mittel- und Vorderhirns. Zu diesem Zeitpunkt wird die Krankheit erstmals klinisch apparent.

In den letzten beiden Stadien wird das Vollbild der Schädigung erreicht, und es kommt letztendlich zu Beeinträchtigungen der Hirnrinde (vgl. Abb. 2.1) [Braak2006].

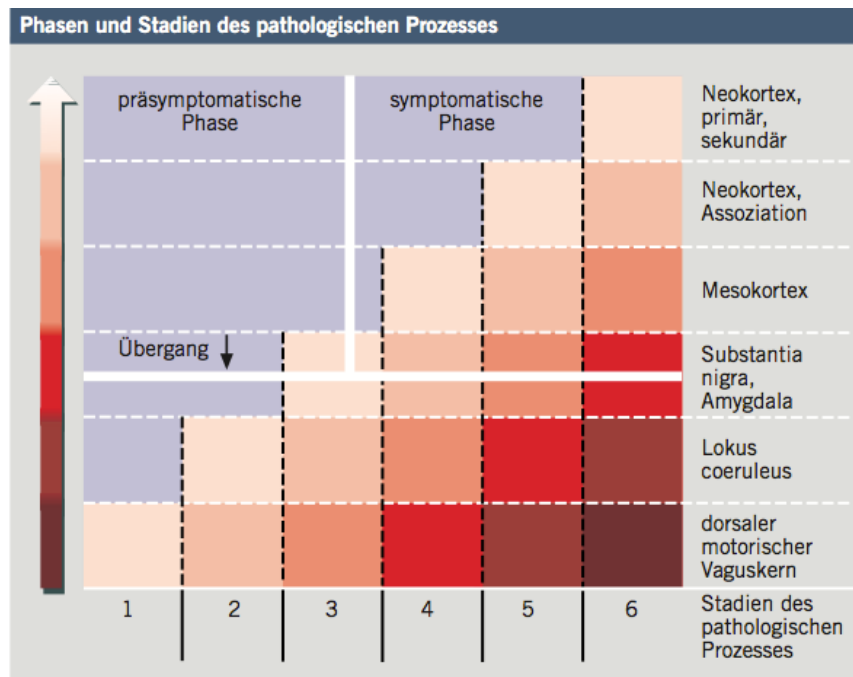


Abb. 2.1 Histopathologische Stadieneinteilung des Morbus Parkinsons [Braak2006]

Die Tatsache, dass bereits vor der Schädigung der *Substantia nigra* andere Hirnstrukturen geschädigt werden, legt den Verdacht nahe, dass diese Schädigungen für die prämotorischen Symptome des Morbus Parkinson verantwortlich sein könnten.

Als gesichert gilt, dass es zu einem Verlust der dopaminergen, melaninhaltigen Zellen in der *Substantia nigra* kommt, was bereits 1919 von Trétiakoff postuliert wurde [Trétiakoff1919]. Der daraus resultierende Dopaminmangel wird als ursächlich für die motorische Symptomatik angesehen, wobei davon auszugehen ist, dass bei Erstmanifestation bereits ein nigraler Zellverlust von mindestens 50% vorliegt [Fearnley1991].

Es existieren Hypothesen, die das enterische Nervensystem als Ausgangspunkt des Morbus Parkinson vermuten. Demzufolge könnte ein derzeit noch unbekanntes Pathogen retrograd über das enterische Nervensystem und den *Nervus vagus* die beobachteten zentralnervösen Schädigungen hervorrufen [Hawkes2007]. Charakteristische Veränderungen des enterischen Nervensystems (Lewy-Körper) sind bereits in frühen Stadien nachweisbar [Lebouvier2010] [Shannon2012].

2.1.3 Symptomatik

Allgemein spricht man von einem Parkinsonsyndrom, bei Vorliegen einer Bradykinese / Akinese sowie einem weiteren der Kardinalsyndrome: Rigor, Ruhetremor, posturale Instabilität [DGN2012].

Vom Morbus Parkinson, welcher auch als idiopathisches Parkinsonsyndrom bezeichnet wird und 75 % aller Parkinsonsyndrome ausmacht, müssen andere Parkinsonsyndrome abgegrenzt werden (genetische Formen, Parkinsonsyndrome im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen sowie symptomatische Parkinsonsyndrome bei denen eine Ursache ersichtlich ist).

Als Bradykinese werden verlangsamte willkürliche Bewegungen bezeichnet, welche sich häufig bereits im Frühstadium des Morbus Parkinson zeigen. Akinese bezeichnet den Zustand der Bewegungsarmut bis hin zur völligen Bewegungslosigkeit. Zeichen der Bewegungsarmut äußern sich klinisch zum Beispiel über ein vermindertes Mitschwingen eines Armes beim Gehen, die Abnahme des Sprachvolumens (Hypophonie) [Critchley1981], eine Verarmung der Mimik (Hypomimie, Salbengesicht) [Bologna2013] oder eine kleiner werdende Schrift (Mikrographie) [McLennan1972]. Auch ist es möglich, dass es durch die Erkrankung zu einer verminderten Schluckfrequenz und dann in der Folge zur Hypersalivation kommt [Nóbrega2008].

Ein als sehr störend empfundenenes charakteristisches Phänomen ist das so genannte „Freezing of gait“. Hierbei kommt es zum plötzlichen, unerwarteten Erstarren während eines Bewegungsablaufes [Giladi2001].

Beim charakteristischen Tremor des Morbus Parkinsons handelt es sich um einen Ruhetremor mit einer Frequenz zwischen 4 und 7 Herz. Typischerweise sind die oberen Extremitäten bevorzugt betroffen und die Amplitude nimmt bei Nervosität zu [Raethjen2008].

Rigor bezeichnet einen erhöhten Muskeltonus, welchen der Untersucher während der Untersuchung durch passive Bewegung eines Gelenkes bei entspannter Muskulatur verspürt.

Von posturaler Instabilität spricht man, wenn Halte- und Stellreflexe vermindert sind und es somit zu einer Störung der aufrechten Körperhaltung kommt. Klinisch äußert

sich dies in einer Fallneigung und einem kleinschrittigen Gangbild, mit - typischerweise - nach vorne gebeugter Haltung.

Neben den Kardinalsymptomen treten regulär weitere nicht-motorische (sensible, vegetative, psychische) Symptome auf, welche bereits vor Auftreten der motorischen Symptomatik klinisch apparent werden können (insbesondere Depressionen, Hyposmie, REM-Schlafstörungen).

Als besonders charakteristisches, nicht-motorisches Symptom, gilt die Hyposmie, also die Einschränkung des Geruchssinnes, welche bei bis zu 90% der Patienten auftritt [Doty2007].

Im Vergleich zur gesunden Bevölkerung finden sich bei Parkinson Patienten deutlich häufiger Anzeichen für eine Depressionen und auch Symptome wie Angst, Pessimismus und Panikattacken scheinen gehäuft aufzutreten [Shulman2001].

Weitere neuropsychiatrische Störungen, welche sich häufig im Rahmen der Erkrankung manifestieren sind die Demenz [Cummings1988] oder leichtere kognitive Beeinträchtigungen, welche sich besonders bei Erkrankungsbeginn in fortgeschrittenem Alter häufen [Muslimovic2005].

Andere nicht-motorische Störungen betreffen autonome / vegetative Funktionen. So konnte bei Parkinson Patienten eine verlangsamte Motilität des oberen Gastrointestinaltraktes nachgewiesen werden. Insbesondere Störungen der Motilität des Magens, welche zu einer Verlängerung der Magenpassage führen [Djaldetti1996] können sich als Völlegefühl, Aufstoßen, Übelkeit oder Sodbrennen äußern [Parkman2004]. Ein Phänomen, welches häufig auch bereits vor Ausbruch der motorischen Symptomatik beobachtet wird ist die Obstipation, deren Ursache jedoch nicht abschließend geklärt ist [Schrag2015].

Beim Morbus Parkinson treten häufig Schlafstörungen auf, besonders die Rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD, REM-Schlaf-Verhaltensstörung) kann bei einigen Patienten bereits Jahre vor Auftreten der motorischen Symptomatik beobachtet werden. Patienten mit idiopathischer RBD haben ein erhöhtes Risiko im Laufe ihres Lebens an Morbus Parkinson zu erkranken [Schenck1996].

2.1.4 Diagnostik

Nach wie vor wird der Morbus Parkinson überwiegend anhand seiner klinischen Erscheinung diagnostiziert, weshalb eine ausführliche Anamnese und eine umfassende neurologische Untersuchung die Basis der Diagnostik darstellen. Zur Diagnose eines Morbus Parkinsons wird neben dem Vorliegen eines Parkinsonsyndroms, der Ausschluss symptomatischer Parkinsonsyndrome, häufiger Differentialdiagnosen sowie genetischer Formen des Parkinsonsyndroms gefordert. Zu den Differentialdiagnosen zählen neben den atypischen Parkinsonsyndromen (Multisystematrophie, Demenz vom Lewy-Körper-Typ, progressive supranukleäre Blickparese, kortikobasale Degeneration) der Normaldruckhydrozephalus, der essentielle Tremor, Depressionen oder vaskuläre Erkrankungen, wie die subkortikale vaskuläre Enzephalopathie.

Des Weiteren wird im Verlauf der Erkrankung auf Symptome geachtet, welche die Diagnose des Morbus Parkinson untermauern. Ein einseitiger Beginn, Asymmetrie im Verlauf sowie ein eindeutiges Ansprechen auf Levodopa, deuten auf die idiopathische Form hin. Im Verlauf sollten Warnsymptome beachtet werden, welche auf ein atypisches Parkinsonsyndrom hinweisen und insbesondere bei frühem Krankheitsbeginn sollte das Vorliegen einer familiären Variante ausgeschlossen werden.

Zum Ausschluss von Differentialdiagnosen (z.B. Normaldruckhydrozephalus), empfiehlt es sich, im Verlauf der Erkrankung zumindest einmalig eine cerebrale Bildgebung (Computertomographie, Magnetresonanztomographie) durchzuführen. Weitere bildgebende Verfahren (z.B. SPECT und PET-Techniken) bleiben derzeit aufgrund verhältnismäßig hoher Kosten sowie eingeschränkter Verfügbarkeit lediglich einem kleinen Kollektiv komplizierter Fälle oder Probanden im Rahmen klinischer Studien vorbehalten [DGN2012].

Zur Stadieneinteilung sowie zur Verlaufskontrolle sind folgende Rating-Skalen gebräuchlich, welche auch im Rahmen dieser Doktorarbeit erhoben wurden:

- Hoehn & Yahr [Hoehn1967]
- Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) [Fahn1987]
- Non Motor Symptoms Assessment Scale for Parkinson's Disease [Chaudhuri2006]

2.1.5 Therapie

Nach wie vor ist das von George Cotzias eingeführte Levodopa [Cotzias1969] das wirksamste zur symptomatischen Behandlung des Morbus Parkinsons eingesetzte Medikament [Fahn2015]. Um den peripheren Abbau von L-Dopa zu verhindern sowie zur Minimierung peripherer Nebenwirkungen (Opstipation, orthostatische Hypotension, Übelkeit) wird es stets in Kombination mit einem Decarboxylase-Inhibitor (Benserazid, Carbidopa) kombiniert. Insbesondere unter länger andauernder Levodopa Therapie kann es zu Fluktuationen (Wirkungsschwankungen) und Dyskinesien, also unwillkürlichen, teils schmerzhaften Überbeweglichkeiten kommen [Jankovic2005].

Bei jüngeren Patienten (<70 Jahren) wird für gewöhnlich die Therapie mit einem Non-Ergot-Dopaminagonisten (z.B. Pramipexol, Ropinirol) begonnen. Dadurch kann das Auftreten von Fluktuationen und Dyskinesien möglicherweise hinausgezögert werden [Rascol2000].

Als Monotherapie oder in Kombinationstherapie mit Levodopa stehen Monoamino-Oxidase-B-Hemmer (MAO-B Hemmer: Selegilin, Rasagiline) insbesondere in frühen Krankheitsstadien zur Verfügung [Reichmann2010].

Mithilfe der Gruppe der Catechol-O-Methyl-Transferase-Inhibitoren (COMT-Inhibitoren: Tolcapon, Entacapon) lässt sich eine Reduktion der Levodopa Dosis erreichen, da durch die Hemmung des Levodopa Abbaus eine höhere Bioverfügbarkeit erreicht wird und sich somit die Wirkungsdauer verlängert [Rajput1997].

Für Patienten mit Levodopa assoziierten motorischen Komplikationen kommen neben den medikamentösen Behandlungskonzepten auch operative Behandlungsoptionen, wie die tiefe Hirnstimulation, bei der Elektroden - vor allem in den *Nucleus subthalamicus* oder den *Globus pallidus internus* - implantiert werden, in Betracht [Limousin1995] [Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group2001].

Zur Therapieergänzung eignen sich diätische Maßnahmen (Levodopa konkurriert bei der Aufnahme ins Blut mit Aminosäuren, weshalb es zeitversetzt zu proteinreicher Nahrung eingenommen werden sollte [Camargo2014]), Krankengymnastik (Sturzprophylaxe, Vermeidung von Gelenkkontrakturen) sowie Logopädie (Verbesserung der Schluck- / Sprechstörung) [DGN2012].

Bei allen Fortschritten die in den letzten Jahrzehnten auf dem Gebiet der Parkinsonbehandlung gemacht wurden, sind bislang lediglich symptomatische Behandlungsansätze verfügbar, eine kausale Therapie ist nach wie vor nicht möglich.

2.1.6 Verlauf und Prognose

Bisher ist der Morbus Parkinson eine unheilbare, kontinuierlich fortschreitende, neurodegenerative Krankheit. Zum Abschätzen des Krankheitsverlaufs ist es sinnvoll, drei verschiedene Verlaufsformen zu unterscheiden, welche mit unterschiedlichen Prognosen einhergehen:

- akinetisch-rigider Typ
- Äquivalenz-Typ
- Tremordominanz-Typ

Allgemein gilt jedoch, dass die Erkrankung sowohl das Risiko an einer Demenz zu erkranken, als auch das Mortalitätsrisiko erhöht [deLau2014]. Das Auftreten von Tremor als alleinigem Symptom der Erkrankung wird als eher günstig angesehen, da in diesen Fällen eine geringere Progression der Krankheit vorzuliegen scheint [Hoehn1967]. Demgegenüber haben Patienten mit akinetisch-rigidem Typ ein erhöhtes Risiko an einer Demenz zu erkranken und auch eine schnellere Progression sowie daraus resultierende Komplikationen scheinen häufiger [Rajput2009].

2.1.7 Parkinson Tiermodelle

Zur Erforschung der pathophysiologischen Mechanismen sowie der Erprobung therapeutischer Strategien beim Morbus Parkinson werden in der Forschung Parkinson-Tiermodelle verwendet. Die gängigsten Modelle sind die beiden durch Toxine induzierten Modelle, das 6-OHDA- (6-hydroxydopamine) [Ungerstedt1968] sowie das MPTP- (1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) Modell [Jackson-Lewis2007].

6-OHDA ist nicht in der Lage die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und muss intrazerebral injiziert werden, um den gewünschten Effekt der selektiven Degeneration der dopaminergen Neurone zu erzielen [Ungerstedt1968]. Ursächlich für die verursachte Neurotoxizität des 6-OHDA scheinen zum einen oxidativer Stress [Kumar1995] [Choi1999], zum anderen die Beeinträchtigung der mitochondrialen Funktion [Glinka1997] zu sein.

MPTP hingegen ist in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und führt nach systemischer Applikation zum Untergang der dopaminergen Neurone der *Substantia nigra* [Betarbet2002].

2.2 Neuroendokrine Peptide

Unter dem Begriff neuroendokrine Peptide fasst man eine Reihe gastrointestinaler Hormone sowie Neuropeptide zusammen [Schmidt2007]. Durch die Terminologie wird verdeutlicht, dass es sich um Peptide handelt, welche sowohl im Gastrointestinaltrakt, als auch im zentralen bzw. peripheren Nervensystem vorkommen und dort an zahlreichen Prozessen beteiligt sind. Da beim Morbus Parkinson autonome / vegetative Störungen auftreten, an welchen die neuroendokrinen Peptide beteiligt sein könnten, könnte eine nähere Betrachtung dieser Peptide einen wertvollen Beitrag zum Verständnis der Erkrankung liefern.

2.2.1 Ghrelin

Bei Ghrelin handelt es sich um ein 28 Aminosäuren langes Peptidhormon, welches erstmals 1999 von Kojima et al. als endogener Ligand des GHS-Rezeptors aus Zellen der Magenschleimhaut der Ratte extrahiert werden konnte [Kojima1999]. Der weitaus größte Teil wird in den „X/A like cells“ des Magens synthetisiert [Date2000]. Neben vielen weiteren Syntheseorten im Körper (z.B.: Pankreas [Volante2002], Nieren [Mori2000], Ovarien [Caminos2003]), wird auch im zentralen Nervensystem Ghrelin produziert [Lu2002].

Ghrelin scheint eine entscheidende Rolle im Energiehaushalt des Körpers zu spielen. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass es nach exogener Zuführung zur Stimulation des Appetits und somit zur Gewichtszunahme kommt [Tschöp2000]. Neben diesen Einflüssen auf die Energiehomöostase wurden in letzter Zeit weitere Eigenschaften identifiziert, welche von neurologischem Interesse sind. Es wird ein Zusammenhang mit höheren Hirnprozessen vermutet und Ghrelin vor allem eine Beteiligung an Lernprozessen zugeschrieben [Diano2006]. Außerdem werden für Ghrelin anxiolytische sowie antidepressive Effekte vermutet [Lutter2008].

Besonders interessant im Bezug auf Morbus Parkinson ist die Tatsache, dass gezeigt werden konnte, dass sich das postprandiale Ausschüttungsmuster des Hormons Ghrelin

zwischen Parkinson Patienten und Kontrollpersonen signifikant unterscheidet [Unger2011]. Auch schützt Ghrelin nach exogener Zuführung im MPTP-Parkinson-Mausmodell dopaminerge Neurone der *Substantia nigra* [Jiang2008] und es konnte eine Verbesserung der Parkinsonsymptomatik beobachtet werden [Moon2009]. Diese Beobachtungen könnten darauf zurückzuführen sein, dass Ghrelin sowohl die Dopaminverfügbarkeit im Striatum erhöht, als auch den dopaminergen Neuronen der *Substantia nigra* erhöhte Resistenz gegenüber oxidativem Stress verleiht und somit dem Zellverlust entgegenwirkt [Andrews2009].

2.2.2 Leptin

Leptin ist ein 167 Aminosäuren langes Peptidhormon, welches durch das „obese“-Gen kodiert wird und hauptsächlich im Fettgewebe synthetisiert wird [Zhang1994] [Maffei1995].

Es fungiert als Sättigungssignal und führt zu einer verminderten Nahrungsaufnahme [Weigle1995]. Die Blutkonzentration von Leptin korreliert mit dem Körperfettanteil. Beim Morbus Parkinson, welcher mit Gewichtsverlust einhergehen kann, beobachtet man niedrige Leptinkonzentrationen im Blut [Lorefält2009].

Im Tierversuch zeigten sich unter Stress fallende Leptinkonzentrationen im Blut und umgekehrt führte die exogene Zufuhr von Leptin zu einer verbesserten Stressresistenz [Lu2006].

2.2.3 Pankreatisches Polypeptid

Das aus 36 Aminosäuren bestehende Pankreatisches Polypeptid (PP) entstammt hauptsächlich den PP-Zellen der Langerhans-Inseln des Pankreas [Kimmel1975].

Nach Nahrungsaufnahme steigt dessen Blutkonzentration an [Adrian1977] und eine erhöhte Konzentration scheint zu einer verminderten Nahrungsaufnahme zu führen [Asakawa2003]. Die Freisetzung des Peptids scheint eng mit dem *Nervus vagus* verknüpft zu sein [Rudnicki1991], jedoch müssen weitere Faktoren (z.B. lokale humorale Faktoren) eine Rolle spielen, da eine selektive Denervierung des Pankreas zu einer unbeeinträchtigten Ausschüttung von Pankreatischem Polypeptid führt [Köhler1987]. Da bei Parkinson Patienten die Funktion des *Nervus vagus* ebenfalls gestört ist, wurde vermutet, dass bei Erkrankten ein verändertes postprandiales

Ausschüttungsmuster des Hormons vorliegen könnte; diesbezüglich konnten jedoch bislang keine eindeutigen Ergebnisse erzielt werden [Unger2013a].

2.2.4 Glukoseabhängiges-insulinotropes Peptid

Ursprünglich wurde das Glukoseabhängige-insulinotrope Peptid unter gleichem Akronym als „Gastric Inhibitory Polypeptide“ (GIP) bezeichnet. Es besteht aus 42 Aminosäuren und entstammt hauptsächlich den K-Zellen des Duodenums [Inagaki1989]. Als Hauptaufgabe wird die Stimulation der Insulinausschüttung nach Nahrungsaufnahme angesehen [Dupre1973].

Kürzlich konnten erstmals neuroprotektive Eigenschaften für Glukoseabhängiges-insulinotropes Peptid in der MPTP-Parkinson-Mausmodell (ein Tiermodell bei welchem mit Hilfe von MPTP - einem Neurotoxin - Parkinson Symptome ausgelöst werden [Jackson-Lewis2007]) beobachtet werden [Li2016].

2.2.5 Glucagon-like-peptide-1

Neben dem Glukoseabhängigem-insulinotropen Peptid ist Glucagon-like-peptide-1 (GLP-1) ein anderes Inkretin. Es handelt sich um ein 31 Aminosäuren langes Hormon, welches den L-Zellen des unteren Dünndarms sowie des Kolons entstammt [Bell1983]. Es stimuliert ebenfalls die Insulinausschüttung [Kreymann1987].

Bezüglich des Morbus Parkinson sind die Einflüsse des Glucagon-like-peptide-1 auf Vorgänge des zentralen Nervensystems von Bedeutung. GLP-1 nimmt Einfluss auf Stimmung, Gedächtnis und Belohnungsverhalten, also Prozesse, die bei Parkinson Patienten oftmals gestört sind [Isacson2011]. Bemerkenswerterweise finden sich Glucagon-like-peptide-1 Rezeptoren in Arealen des Zentralen Nervensystems, welche beim Morbus Parkinson neurodegenerativ verändert sind, wie der *Substantia nigra* oder dem *Bulbus olfactorius* [Merchenthaler1999] [Braak2004]. Weiterhin wurden Glucagon-like-peptide-1-Agonisten (Exenatid) bereits experimentell zur Behandlung des Morbus Parkinson eingesetzt [Aviles-Olmos2013], da in vorherigen Versuchen die neuroprotektiven Eigenschaften des Peptids im Tierversuch belegt wurden [Bertilsson2008].

2.2.6 Insulin

Insulin ist ein aus 51 Aminosäuren bestehendes Peptidhormon, welches am rauen endoplasmatischen Retikulum der β -Zellen des Pankreas synthetisiert wird [Nicol1960]. Der Reiz für die Synthese und konsekutive Sekretion sind erhöhte extrazelluläre Glukosespiegel. Insulin ist aufgrund seiner weitreichenden Beteiligung an metabolischen Prozessen von immenser physiologischer Bedeutung. So ist Insulin über den Glut-4-Glukosetransporter für die insulinabhängige Glukoseaufnahme in Muskel sowie Fettgewebe verantwortlich. Des Weiteren hemmt Insulin die Glukosefreisetzung aus der Leber und trägt über diese Mechanismen zu einem stabilen Blutglukosespiegel bei. Weiterhin stimuliert es die Speicherung von Aminosäuren und Fettsäuren und hemmt deren Abbau (Proteolyse bzw. Lipolyse).

Im Parkinson-Tiermodell konnte mittels intranasal verabreichtem Insulin kürzlich eine neuroprotektive Wirkung sowie eine Besserung der Parkinson Symptomatik beobachtet werden [Pang2016].

2.2.7 Peptid YY

Peptid YY (PYY) ist ebenfalls ein Peptidhormon, bestehend aus 36 Aminosäuren [Tatemoto1980]. Vorwiegend entstammt es den endokrinen Zellen des Ileums sowie des Kolons. Peptid YY nimmt Einfluss auf die Regulation des Sättigungsgefühls und es konnte nachgewiesen werden, dass exogen verabreichtes Peptid YY zu einer verringerten Nahrungsaufnahme sowie zu Gewichtsreduktion führt [Batterham2002].

2.3 Blut-Liquor-Schranke

2.3.1 Blut-Liquor-Schranke

Bei der Betrachtung von Peptidkonzentrationen im Liquor ist es von grundlegender Bedeutung, die Blut-Liquor-Schranke (auch als Blut-Hirn-Schranke bezeichnet) zu betrachten, da der überwiegende Anteil der Peptide peripher und nicht im zentralen Nervensystem synthetisiert und ausgeschüttet wird. Die Blut-Hirn-Schranke fungiert als physiologische Barriere zwischen dem Blutkreislauf und dem Liquorsystem. Unter anderem ist diese Barriere maßgeblich an der Regulation des Übertritts von Peptiden aus dem Blut in den Liquor beteiligt.

2.3.2 Störung der Blut-Liquor-Schranke

Im Rahmen krankhafter Prozesse wie Infektionen [Chaudhuri2000], Autoimmunkrankheiten (z.B. Multiple Sklerose) [Minagar2003] oder Diabetes mellitus [Huber2008] [Horani2003] kann es zu veränderten Proteinkonzentrationen im Liquor kommen. Zu diesen veränderten Liquorkonzentrationen kommt es durch drei Mechanismen:

1. Eine beeinträchtigte Funktion der Blut-Hirn-Schranke bedingt einen erhöhten Übertritt von Proteinen aus dem Blut in den Liquor. Um eine sogenannte Schrankenstörung quantifizieren zu können, betrachtet man den sogenannten Albumin-Quotienten (Q_{Alb}).
2. Weiterhin kann es durch einen krankhaften Prozess zur Proteinsynthese im Liquorsystem selbst kommen, was ebenfalls zu erhöhten Proteinkonzentrationen im Liquor führt. Hier steht die Synthese der Immunglobuline, insbesondere des IgGs im Vordergrund. Auch hierbei wird ein Quotient zwischen IgG-Konzentrationen im Liquor und IgG-Konzentrationen im Blut gebildet (Q_{IgG}). Ein ähnlicher Mechanismus kommt bei den untersuchten Peptidhormonen zum Tragen, da auch diese zum Teil in bestimmten Regionen des zentralen Nervensystems synthetisiert und ausgeschüttet werden.
3. Letztendlich besteht auch die Möglichkeit, dass eine Kombination beider Störungen vorliegt, also die intrathekale Proteinsynthese zusammen mit einer Schrankenstörung.

2.4 Fragestellung

Bei Morbus Parkinson Patienten treten bereits früh gastrointestinale Störungen auf, also Störungen in - von neuroendokrinen Peptiden regulierten - Prozessen.

Des Weiteren wurden zahlreiche Effekte der neuroendokrinen Peptide bei zentralnervösen Vorgängen identifiziert. Dabei sind die neuroprotektiven Eigenschaften hervorzuheben, welche im Parkinson-Tiermodell nachvollzogen werden konnten [Li2016] [Pang2016].

Hinweise darauf, dass sich die Konzentrationen der neuroendokrinen Peptide zwischen Parkinson Patienten und gesunden Personen unterscheiden, liegen ebenfalls vor. Häufig kommt es im Verlauf der Krankheit durch Abschwächung des Geruchssinnes, medikamentöse Nebenwirkungen, Kau- sowie Schluckprobleme und Tremor zu Gewichtsverlust. Insbesondere für Leptin ist der Zusammenhang zwischen Körperfettanteil und Blutkonzentration belegt und gleiches konnte bereits für Parkinson Patienten gezeigt werden [Lorefält2009]. Für Ghrelin konnte gezeigt werden, dass sich das postprandiale Ausschüttungsmuster zwischen Parkinson Patienten und Kontrollpersonen signifikant unterscheidet [Unger2011]. Unter Zusammenschau dieser Erkenntnisse ergeben sich Hinweise darauf, dass den neuroendokrinen Peptiden eine bisher nicht ausreichend erforschte Bedeutung bei der Parkinson Erkrankung zukommt. Möglicherweise lässt sich in ihnen ein Biomarker finden, der die klinische Diagnosestellung unterstützen könnte, beispielsweise in der Abgrenzung zu wichtigen Differenzialdiagnosen. Ebenso ist es von Interesse, weitergehende Erkenntnisse bezüglich Konzentrationen der neuroendokrinen Peptide im Liquor zu erhalten, da Daten diesbezüglich nicht existieren.

Durch die beschriebenen neuroprotektiven Eigenschaften besteht die Möglichkeit, dass die betrachteten Peptide langfristig gesehen als Therapeutika zur Behandlung des Morbus Parkinson in Frage kommen könnten.

3 Material und Methodik

3.0 Ethikantrag

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes genehmigt.

3.1 Studienkollektiv

Es handelt sich bei der vorliegenden Studie um eine Fall-Kontroll-Studie mit 25 Probanden (10 Parkinson Patienten / 15 Kontrollpersonen). Zum Zeitpunkt der Teilnahme an dieser Studie (zwischen Januar 2013 und März 2015) befanden sich alle Patienten in stationärer Behandlung der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums des Saarlandes. Ziel der Studie war, Unterschiede in den Plasma- sowie Liquorkonzentrationen neuroendokriner Peptide zwischen den beiden Studiengruppen (Parkinson Patienten / Kontrollpersonen) zu eruieren.

3.1.1 Einschlusskriterien

- Männliche und weibliche Personen zwischen 18 und 75 Jahren
- Vorliegen einer schriftlichen Einwilligung zur freiwilligen Teilnahme an der Studie
- Die Fähigkeit, Risiken sowie Komplikationen der Untersuchung zu verstehen
- Zusätzlich für Parkinson Patienten:

Die Diagnose eines idiopathischen Parkinsonsyndroms gemäß den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie [DGN2012]

3.1.2 Ausschlusskriterien

- Vorliegen einer Schwangerschaft
- Vorliegen einer chronisch-aktiven Erkrankung sowie Z.n. Operationen des Gastrointestinaltraktes
- Bestehen einer Kontraindikation für die Durchführung einer Liquorpunktion
- Zusätzlich für Kontrollpersonen:
Vorliegen einer neurodegenerativen Erkrankung

3.1.3 Abbruchkriterien

Ein Abbruch der Studie war jederzeit, ohne Angabe von Gründen auf Wunsch des Patienten möglich. Weitere Kriterien zum Abbruch der Studie waren das Auftreten von gesundheitlichen Risiken oder Nicht-Durchführbarkeit der Liquorpunktion.

3.2 Studiendesign

3.2.1 Ablauf

In Frage kommende Probanden wurden durch Ärzte der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums des Saarlandes ausführlich über die Teilnahme an der Studie aufgeklärt. Bei Einwilligung zur Teilnahme erfolgte die Überprüfung der Ein- / Ausschlusskriterien und bei Eignung wurde das schriftliche Einverständnis zur freiwilligen Teilnahme des Probanden eingeholt.

Anschließend erfolgte eine umfassende Aufklärung über den Ablauf der Studie sowie über mögliche Risiken bei der Durchführung einer Liquorpunktion. Weiterhin wurde eine detaillierte Anamnese erhoben, der sich eine körperliche und ausführliche neurologische Untersuchung anschloss. Dazu gehörte auch das Erheben folgender Skalen bzw. Scores: UPDRS [Fahn1987], MMST [Folstein1975]. Fragebögen zur eigenen Bearbeitung (BDI [Beck1961], NMSQuest [Chaudhuri2006], RBDSQ [Stiasny-Kolster2007]) verblieben beim Patienten und wurden nach Bearbeitung und Erläuterung unklarer Items wieder eingesammelt.

Am darauffolgenden Tag erfolgte morgens, gegen 7.00 Uhr in nüchternem Zustand eine Liquorpunktion (vgl. Kap. 3.2.3) sowie eine periphere venöse Blutentnahme. Anschließend war die Teilnahme an der Studie für die Probanden beendet.

Es bestand zu jedem Zeitpunkt die Möglichkeit für Rückfragen seitens der Patienten sowie die Möglichkeit die Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen abubrechen.

3.2.2 Anamnese, körperliche Untersuchung, Fragebögen

Die Anamnese orientierte sich an einem zuvor erstellten Fragebogen (siehe Anhang), welcher neben der aktuellen Anamnese besonderen Wert auf Familienanamnese (vor allem neurodegenerative Erkrankungen), vegetative Funktionen sowie für den Morbus Parkinson typische nicht-motorische Symptome legte. Bezüglich Vorerkrankungen wurde detailliert auf Erkrankungen sowie Operationen des Gastrointestinaltraktes geachtet und gezielt nach dem Vorliegen eines Diabetes mellitus gefragt. Außerdem wurde die aktuelle (Parkinson-) Medikation vermerkt.

Die körperliche Untersuchung gliederte sich in eine umfassende neurologische Untersuchung (Hirnnervenstatus, Motorik, Sensibilität, Koordination, Sprechen / Sprache) sowie eine internistische Untersuchung (Herz, Lunge, Abdomen, Extremitäten), bei welcher auf vorhandene Narben geachtet wurde, welche Hinweise auf eine stattgehabte Operation hätten geben können. Der Schweregrad der Parkinsonsymptomatik wurde mithilfe der UPDRS evaluiert und ein MMST sollte mögliche kognitive Defizite aufdecken.

Unified Parkinson Disease Rating Scale

Die Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) ist die in Studien am häufigsten eingesetzte Skala zur Beurteilung des Morbus Parkinson [Mitchell2000]. Die 42 abzufragenden bzw. zu untersuchenden Items sind in 4 Unterskalen zusammengefasst.

Im ersten Teil werden kognitive Funktionen, Verhalten sowie Stimmung in 4 Unterpunkten abgefragt (maximal 16 Punkte). Der zweite Teil beschäftigt sich mit den Aktivitäten des täglichen Lebens und der Autonomie des Probanden (maximal 52 Punkte). Der mit 18 Unterpunkten größte Teil beinhaltet die Untersuchung auf parkinsontypische motorische Symptomatik (maximal 108 Punkte). Im vierten Teil werden Komplikationen der Behandlung abgefragt (maximal 23 Punkte).

Der maximal erreichbare Punktescore beträgt somit 199 Punkte, was den schwersten Grad der Beeinträchtigung bedeutet, ein Score von 0 hingegen entspricht keinerlei Einschränkungen durch eine Erkrankung an Morbus Parkinson.

Mini-Mental-Status-Test

Der Mini-Mental-Status-Test (MMST bzw. englisch Mini-Mental State Examination MMSE) ist ein aus 30 Fragen bestehender Fragenkatalog, welcher sowohl im klinischen Alltag, als auch in Studien gebräuchlich ist [Nilsson2007], um kognitive Defizite aufzudecken. Der Test ist in zwei Teile gegliedert: der erste Teil testet Orientierung, Erinnerungsvermögen, sowie Aufmerksamkeit (maximal erreichbare Punktzahl 21), wohingegen im zweiten Teil erfasst wird, inwieweit Dinge benannt werden können, verbale und geschriebene Aufforderungen befolgt werden, ob es dem Probanden möglich ist, spontan einen Satz zu schreiben, und inwieweit es gelingt, ein Gebilde aus zwei Vielecken nachzuzeichnen (maximal erreichbare Punktzahl 9). Hieraus ergibt sich eine mögliche Gesamtpunktzahl von 30, die benötigte Zeit ist kein Kriterium. Bezüglich der Auswertung der erreichten Punkte besteht Uneinigkeit [Mitchell2009], jedoch kann insbesondere bei Werten unter 20 davon ausgegangen werden, dass eine schwere kognitive Beeinträchtigung vorliegt [Folstein1975].

Die weiteren Fragebögen, welche vom Patienten selbstständig zu bearbeiten waren, sind im Folgenden kurz vorgestellt. Dazu gehörten:

- Beck Depressions Inventar [Beck1961]
- REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire [Stiasny-Kolster2007]
- Non-Motor Symptoms Questionnaire [Chaudhuri2006]

Beck Depressions Inventar

Das Beck Depressions Inventar (BDI), welches 1961 von Aaron Beck entwickelt wurde [Beck1961], dient im klinischen Alltag dazu, die Schwere einer depressiven Symptomatik zu quantifizieren. Es handelt sich um einen Fragebogen mit 21 Items mit je vier Aussagen, aus denen der Proband jeweils die für ihn in dieser Woche - einschließlich des Untersuchungstages - am ehesten zutreffende Aussage wählt. Dabei bedeutet 0 die Abwesenheit des Symptoms, drei die stärkste Ausprägung. Insgesamt sind somit zwischen 0 Punkten, was keinerlei depressiver Symptomatik entspricht und 63 Punkten, was die maximale Ausprägung einer depressiven Symptomatik bedeutet möglich. Die Auswertung erfolgt anhand der erreichten Punktezahl: < 10 Pkt.: keine

Depression, 10-19 Pkt.: leichtes depressives Syndrom, 20-29 Pkt.: mittelgradiges depressives Syndrom, ≥ 30 Pkt.: schweres depressives Syndrom [DGPPN2015].

REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire

Der REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire (RBDSQ) ist ein Screeningtest, welcher Hinweise auf das Vorliegen einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD) erfasst. Der Fragebogen beinhaltet 13 Entscheidungsfragen, die in 10 Unterpunkte aufgegliedert sind, sodass sich eine maximale Gesamtpunktzahl von 13 ergibt. Bei einem Wert ≥ 5 gilt der Test als hinweisend auf das Vorliegen einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung [Stiasny-Kolster2007].

Non-Motor Symptoms Questionnaire

Der Non-Motor Symptoms Questionnaire (NMSQuest) ist ein Test um nicht-motorische Symptome beim Morbus Parkinson zu erfassen. Er umfasst 30 Fragen zu nicht-motorischen Symptomen des Gastrointestinal- / Urogenitaltraktes, des kardiovaskulären Systems sowie zu Störungen der Aufmerksamkeit, der Sexualität, dem Bestehen von Halluzinationen, Depressionen, Müdigkeit oder Schmerzen, welche eigenständig vom Probanden auszufüllen sind [Chaudhuri2006].

3.2.3 Liquorpunktion

Im Rahmen dieser Studie handelte es sich in allen Fällen um lumbale Liquorpunktionen, welche man auch als Lumbalpunktionen bezeichnet.

Im Vorfeld der Punktion wurden Kontraindikationen (erhöhter Hirndruck, Gerinnungsstörungen, Entzündung im Bereich der Punktionsstelle) ausgeschlossen. Ein erhöhter Hirndruck wurde in allen Fällen durch eine cerebrale Bildgebung ausgeschlossen. Weiterhin wurde - um Blutungskomplikationen zu verhindern - die Punktion nur durchgeführt, wenn ein entsprechender maximal 1 Tag alter Gerinnungsstatus vorlag (Thrombozyten $> 50.000 / \mu\text{l}$, INR $< 1,5$, PTT < 50 sek.).

Lagen keine Kontraindikationen vor und hatte der Patient der Untersuchung zugestimmt, wurde er gebeten sich möglichst entspannt mit gekrümmten Rücken sowie gebeugtem Nacken und leicht erhöhten Füßen an die Bettkante zu setzen.

Die Lumbalpunktion wurde unterhalb der Lendenwirbelkörper (LWK) 2 / 3 durchgeführt, damit man bei der Punktion nicht Gefahr lief den *Conus medullaris* zu verletzen. Zum Auffinden der geeigneten Höhe tastete man beiderseits die Beckenkämme, die auf einer gedachten Verbindungslinie ausgehend von LWK 4 / 5 liegen. Anschließend wurde die geplante Einstichstelle zwischen den beiden Dornfortsätzen der LWK 4 und 5 identifiziert und diese großflächig mit Desinfektionsmittel sowie sterilen Tupfern desinfiziert. Hierbei wurde auf eine ausreichende Einwirkzeit geachtet. Nun wurde durch das Tragen von sterilen Einmalhandschuhen sowie das sterile Anreichen aller zu verwendenden Utensilien das Risiko einer Kontamination minimiert.

Im Rahmen dieser Studie wurden atraumatische Nadeln verwendet (SPROTTE® cannula, 21 G x 120 mm, Pajunk #031151-31A). Die Punktionsnadel wurde zwischen den Dornfortsätzen im 30° Winkel nach kranial so tief eingestochen, bis ein federnder Widerstand fühlbar wurde (Durchstechen des *Ligamentum interspinale* / Widerstand der *Dura* wird überwunden vgl. Abb. 3.1) und anschließend der Mandrin entfernt. Bei erfolgreicher Punktion tropfte nun der Liquor aus der Punktionsnadel und wurde mithilfe von „Liquorröhrchen“ aufgefangen (Urin-Monovette® 10 ml, 102 x 15 mm, PP, Sarstedt #10.252.027). Wurde ausreichend Material gewonnen, wurde der Mandrin wieder eingeführt und der Introducer zusammen mit der Punktionsnadel entfernt. Die Punktionsstelle wurde für einige Minuten komprimiert und anschließend mit einem Pflaster versorgt [Hengesbach2013].

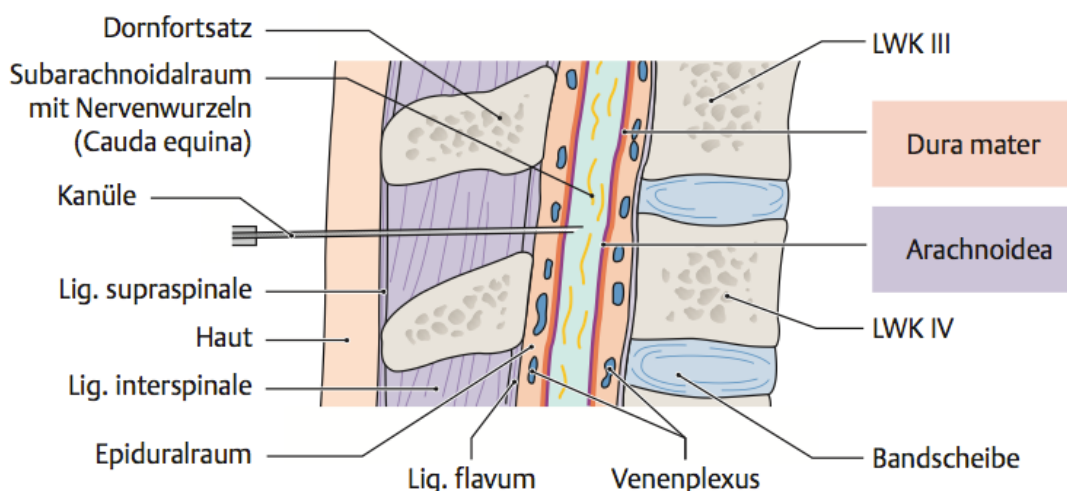


Abb. 3.1 Anatomische Hintergründe der Lumbalpunktion [Hengesbach2013]

3.2.4 Bestimmung der Plasma- / Liquorkonzentrationen

Zwei Blutentnahmeröhrchen (S-Monovette® 4,9 ml, K3 EDTA, 90 x 13 mm, PP, Sarstedt #04.1931), welche 10 Minuten vor der peripheren Blutabnahme mit 250 µl eines Proteaseinhibitorengemisches (siehe Tabelle 3.1) versetzt worden waren, wurden bei 3000 rpm und 20 °C für 10 Minuten zentrifugiert. Anschließend wurden jeweils 500 µl des Überstandes (Plasma) abpipettiert, welcher auf Mikroreaktionsgefäße mit 1,5 ml Fassungsvermögen verteilt wurde. Die Lagerung der mit der Patienten-ID gekennzeichneten Proben erfolgte bis zur weiteren Analyse bei - 20 °C.

Tab. 3.1 Proteaseinhibitoren

Proteaseinhibitor	Prod. #	Volumen
DPP IV INHIB	DPP4 (Millipore)	100 µl
Protease Inhibitor Cocktail powder ^a	2714 (Sigma-Aldrich)	100 µl
Pefabloc® SC ^b	76307 (Sigma-Aldrich)	50 µl

Legende: Prod. # = Produktnummer, DPP IV INHIB = Dipeptidylpeptidase 4 Inhibitor

^a Inhaltsstoffe: AEBSF, Aprotinin, Bestatin, E-64, EDTA, Leupeptin

^b Inhaltsstoff: AEBSF

Die Liquorproben wurden ebenfalls bei 20 °C für 10 Minuten zentrifugiert (1600 rpm) und anschließend jeweils 1000 µl in 2 Gefäße (Röhre 15 ml, 120 x 17 mm, PP, Sarstedt #62.554.001) und weitere Mikroreaktionsgefäße abpipettiert. Die anschließende Lagerung erfolgte analog der Serumproben bei - 20 °C in den Gefäßen, welche mit der Patienten-ID gekennzeichnet wurden.

Da die neuroendokrinen Peptide lediglich in sehr geringer Konzentration im Liquor auftreten, erfolgte vor der Analyse der Peptidkonzentrationen im Liquor die Lyophilisierung. Zu diesem Zwecke wurden die Proben in Trockeneis (festes Kohlendioxid, sublimiert bei - 78°C [Riedel2013]) eingebettet an die Fachhochschule Zweibrücken gebracht. Dort erfolgte die Lyophilisierung mittels der Gefriertrocknungsanlage Alpha 1-2 LDplus (Martin Christ, Osterode am Harz).

Lyophilisierung oder Gefriertrocknung bezeichnet ein schonendes Trocknungsverfahren, bei welcher das Lösungsmittel durch Sublimation entfernt wird. Dabei bleiben die biologischen Eigenschaften der lyophilisierten Substanzen erhalten [Bock2014].

Die abschließende quantitative Analyse der Peptide (Ghrelin, GIP, GLP-1, Insulin, Leptin, PP, PYY) erfolgte im neurobiologischen Labor der Universität des Saarlandes unter Verwendung des MAGPIX® Systems der Firma Luminex und einem Milliplex® Map Kit (Cat. # HMMHAG-34K) der Firma Merck Millipore.

Das Analyseverfahren basiert auf der Luminex® xMap® Technologie. Grundlage hierbei ist die Verwendung von Polystyrolkugeln (= Beads). Es können durch Mischung zweier unterschiedlicher Fluoreszenzfarbstoffe (rot sowie Infrarot), 100 verschiedene Beadsgruppen geschaffen werden (vgl. Abb. 3.2), welche mit einer bestimmten Nachweisreagenz auf der Oberfläche versehen sind. Diese bindet nach Zugabe zur Probe an den spezifischen Analyten. Die an der Oberfläche gebundenen Analyten werden mittels eines Detektionsmoleküls, welches mit einem Fluoreszenzfarbstoff gekoppelt ist (Streptavidin-Phycoerythrin) sowie eine hohe Affinität zum Analyten aufweist, nachgewiesen (vgl. Abb. 3.3).

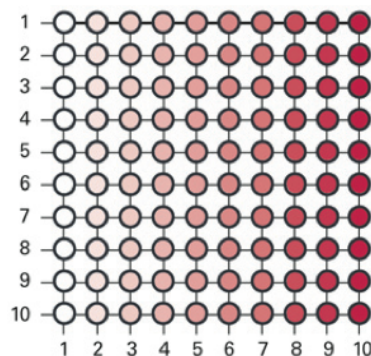


Abb. 3.2 *Beadpopulationen [Progen2013]*

Legende: Die verschiedenen Beadpopulationen durch die verschiedenen Farbstoffe kodiert

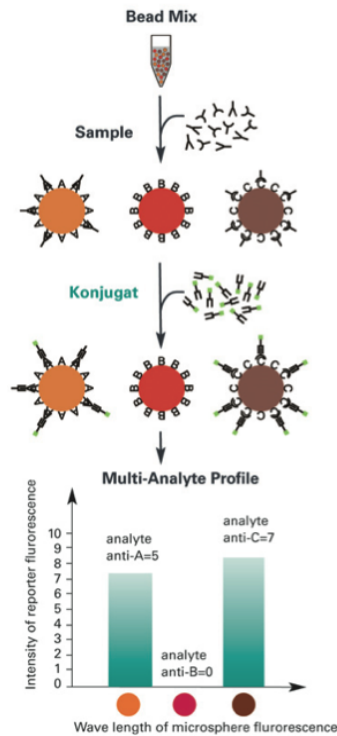


Abb. 3.3 *Kopplung der Beads [Progen2013]*

Legende: Im ersten Schritt wird der Analyt gebunden, um anschließend in einem zweiten Schritt mittels des fluoreszenzmarkiertem Detektormolekül gekoppelt zu werden

Die Auswertung erfolgt mittels Durchflusszytometrie. Die Beads passieren zwei Laser, die zum einen die Zuordnung zur Beadpopulation (Färbung der Beads = rote Fluoreszenz), zum anderen einen quantitativen Nachweis (Streptavidin-Phycoerythrin = grüne Fluoreszenz) erlauben, da die Intensität der Lichtemission proportional der gebundenen Menge des Analyten steigt [Elshal2006] [MerckMillipore2015].

Messung

Die Messung wurde gemäß der beiliegenden Herstellerempfehlungen durchgeführt und die Proben, wie empfohlen, doppelt bestimmt. Als Ergebnis wurde der Mittelwert beider Messungen verwendet.

In einem ersten Schritt wurden alle zu verwendenden Reagenzien auf Raumtemperatur (20 - 25 °C) erwärmt.

Die 96-Well-Mikrotiterplatte wurde mit jeweils 200 µl Assay Puffer pro Well versetzt. Anschließend wurde die Platte versiegelt und für 10 Minuten mit einem Plattenschüttler bei Raumtemperatur geschüttelt, um anschließend den Puffer wieder zu entfernen. Nun

wurden 25 µl des Assaypuffers in die „Background“-Wells, 25 µl des Standards sowie 25 µl der Kontrollen in die entsprechenden Wells pipettiert (vgl. Pipettierschema 10.8). Die Wells, welche zur Probenmessung vorgesehen waren, wurden jeweils mit 25 µl Assay Puffer sowie mit 25 µl Liquor beziehungsweise Serum befüllt. Die zuvor lyophilisierten Liquorproben wurden unmittelbar vor der Messung mit 100 µl Aquadest rekonstituiert, was einer Aufkonzentrierung um den Faktor 10 entspricht. Die „Background“-, Standard- sowie Qualitätskontrollen-Wells wurden zusätzlich mit 25 µl Matrixlösung versehen. Die verschiedenen Beadpopulationen wurden in einer Mischflasche mittels Vortexmischer gemischt und anschließend in 25 µl Portionen in alle Wells pipettiert. Die Mikropipettierplatte wurde versiegelt und über Nacht (ungefähr 16 bis 18 Stunden) bei 4 °C unter kontinuierlichem Schütteln auf einem Plattenschüttler inkubiert.

Am darauf folgenden Tag wurde der Inhalt der Wells entfernt und die Mikropipettierplatte drei Mal mit 200 µl Waschpuffer pro Well gewaschen. Hierzu wurde gemäß den Herstellerempfehlungen ein Magnetblock (Handheld Magnetic Separator Block, #40-285, Merk Millipore) verwendet. In jedes Well wurden 50 µl des Detektionsantikörpers pipettiert, welcher vorher auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Die Mikropipettierplatte wurde erneut versiegelt und auf einem Plattenschüttler für 30 Minuten bei Raumtemperatur unter kontinuierlichem Schütteln inkubiert. Nach Zugabe von 50 µl Streptavidin-Phycoerythrin pro Well erfolgte die erneute Inkubation für 30 Minuten unter kontinuierlichem Schütteln bei Raumtemperatur. Nach vorsichtigem Entfernen des Well Inhalts erfolgte eine weitere Waschung analog der Ersten. Nun wurde jedem Well 100 µl einer Antriebsflüssigkeit (Drive Fluid, #MPXDF-4PK, Merk Millipore) zugeführt. Um die Beads zu resuspendieren wurde die Platte für weitere 5 Minuten geschüttelt. Die anschließende Messung erfolgte mit dem Magpix® Systems [MerckMillipore2015].

3.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung, der demographischen Daten, der Laborparameter sowie der erhobenen Fragebögen / Skalen der beiden Studiengruppen erfolgte mittels der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics Version 23.0.0.2 (Armonk, NY: IBM Corp.) und der im folgenden kurz erläuterten Tests.

3.3.1 t-Test

Der t-Test [Student1908] findet Anwendung, wenn Unterschiede zweier Gruppen hinsichtlich eines annähernd normalverteilten, quantitativen Merkmals analysiert werden sollen. Voraussetzung hierbei ist, dass es sich um intervallskalierte Daten handelt [Bortz2010a]. Er wurde verwendet, um die Parkinson Patienten altersmäßig mit den Kontrollpersonen vergleichen zu können.

3.3.2 Mann-Whitney-U-Test

Der Mann-Whitney-U-Test [Mann1947] ist ein nicht-parametrischer Signifikanztest, welcher verwendet wird, um zwei unabhängige Stichproben hinsichtlich nicht annähernd normalverteilter Merkmale zu vergleichen [Bortz2010a]. Im Rahmen dieser Studie fand er Verwendung, um die Gruppen bezüglich BMI, Blut- sowie Liquorparametern zu vergleichen.

3.3.3 Exakter Test nach Fisher

Der exakte Test nach Fisher [Fisher1922] ist ein nicht-parametrischer Signifikanztest und findet hier Anwendung, um Gruppenunterschiede bezüglich qualitativer Merkmale zu ermitteln. Voraussetzung ist, dass es sich um unverbundene Stichproben handelt [duPrel2010]. In dieser Studie wurde der exakte Test nach Fisher verwendet, um die beiden Studiengruppen bezüglich ihrer Geschlechterverteilung vergleichen zu können.

3.3.4 Signifikanz

Bei einem p-Wert von $\leq 0,05$ wurde von einem statistisch signifikanten Unterschied ausgegangen.

3.3.5 Korrektur für multiples Testen

Zur Korrektur des Fehlers 1. Art beim multiplen Testen, wurde mittels der Statistiksoftware „R“ Version 3.2.3. (R Foundation for Statistical Computing 2014), die Holm-Korrektur [Holm1979] vorgenommen.

3.3.6 Fehlende Werte

Bezüglich der deskriptiven Daten der Liquor-, beziehungsweise Plasmakonzentrationen wurde der paarweise Fallausschluss verwendet. Dies bedeutete, dass bei fehlenden Werten nur die für die Analyse relevanten fehlenden Werte nicht verwendet werden. Es werden somit alle Fälle berücksichtigt, die für das zu analysierende Variablenpaar gültige Werte aufweisen [Raithel2008].

3.3.7 Korrelationskoeffizient nach Pearson

Der Korrelationskoeffizient nach Pearson gibt den Grad des linearen Zusammenhanges zwischen zwei mindestens intervallskalierten Merkmalen an. Es handelt sich um ein dimensionsloses Maß, welches Werte zwischen - 1 und + 1 annehmen kann. Werte nahe + 1 symbolisieren einen positiven linearen Zusammenhang, Werte nahe - 1 hingegen negativen linearen Zusammenhang. Werte nahe 0 zeigen keine lineare Abhängigkeit der Merkmale an [Bortz2010b]. In dieser Studie wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson verwendet, um mögliche Korrelationen zwischen Plasma- und Liquorkonzentrationen zu ermitteln. Auch wurden Korrelationen zwischen BMI sowie Alter und Konzentrationen der neuroendokrinen Peptide ermittelt.

3.3.8 Boxplot Diagramm

In dieser Arbeit erfolgt die Darstellung der mindestens ordinalskalierten Daten mittels Boxplot Diagrammen. Die Box stellt den Bereich der 50 % mittleren Werte dar, also die Werte zwischen dem 25 %- und dem 75 %- Perzentil. Der schwarze Strich innerhalb der Box symbolisiert den Median, also das 50 %- Perzentil. Horizontale Striche über sowie unter der Box kennzeichnen den größten, beziehungsweise kleinsten Wert, welcher nicht als Ausreißer oder extremer Wert klassifiziert wird. Als Ausreißer werden Werte bezeichnet, deren Abstand vom 25 %- Perzentil nach unten beziehungsweise vom 75 %- Perzentil nach oben zwischen dem 1,5 fachen und dem dreifachen der Boxhöhe beträgt. Diese Werte werden als Kreis dargestellt (○). Werte, deren Abstand vom 25 %- Perzentil,

beziehungsweise vom 75 %- Perzentil mehr als das Dreifache der Boxhöhe beträgt, werden als extreme Werte bezeichnet und als Stern symbolisiert (*).

4 Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

Es wurden insgesamt 25 Probanden in die Studie eingeschlossen. In die Gruppe der Kontrollpersonen wurden 15 Probanden eingeschlossen, darunter befanden sich 10 Frauen sowie 5 Männer. Die Kontrollpersonen hatten ein durchschnittliches Alter von $63,9 \pm 15,5$ Jahren und der Median für den BMI lag bei $25,0 \pm 6,0$ kg/m². In die Gruppe der Parkinson Patienten wurden 10 Probanden eingeschlossen, darunter befanden sich 4 Frauen sowie 6 Männer. Das durchschnittliche Alter der Parkinson Patienten lag bei $70,8 \pm 7,6$ Jahren und der mediane BMI betrug $23,2 \pm 6,4$ kg/m².

Die demographischen Daten der beiden Studiengruppen sind in der Tabelle 4.1 zusammengefasst. Eine graphische Darstellung ist den Abbildungen 4.1 bis 4.3 zu entnehmen.

Tab. 4.1 Demographische Daten

Daten	Kontrollpersonen	Parkinson Patienten	p-Wert
Anzahl	15	10	
Geschlecht m/w	m: 4 w: 11 (26,6 % / 73,3 %)	m: 6 w: 4 (60 % / 40 %)	p = 0,122 (p* = 1,000)
Alter (in Jahren)	$63,9 \pm 15,5$ [41 – 87]	$70,8 \pm 7,6$ [57 – 78]	p = 0,157 (p* = 1,000)
BMI (in kg/m²)	$25,0 \pm 6,0$ [18,4 – 30,3]	$23,2 \pm 6,4$ [18,7 – 34,3]	p = 0,374 (p* = 1,000)

Legende: m = männlich, w = weiblich, BMI = Body mass index

Geschlecht: absolute Zahlen und Prozentangaben ()

Alter (in Jahren): Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (SD) und Spannweite []

BMI (in kg/m²): Median (M) \pm Interquartilsabstand (IQR) und Spannweite []

p* = nach Holm korrigierter p – Wert

4.1.1 Geschlecht

Es zeigte sich nach der Durchführung des Exakten Tests nach Fisher [Fisher1922] kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Geschlechterverteilung in den beiden Gruppen ($p^* = 1,000$). Deskriptiv überwog jedoch in der Gruppe der Kontrollpersonen das weibliche und in der Gruppe der Parkinson Patienten das männliche Geschlecht.

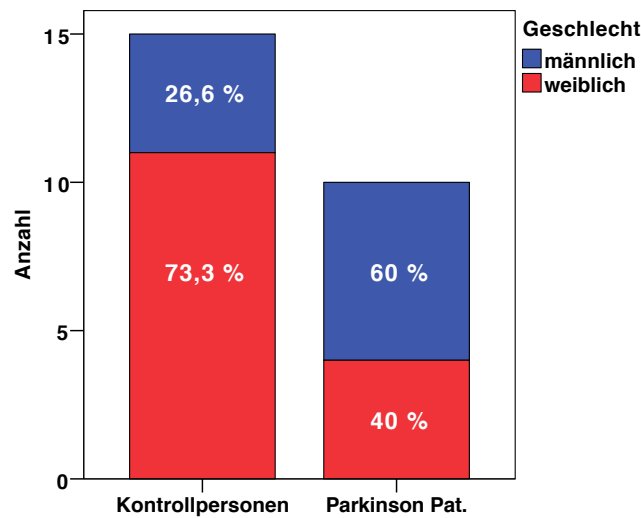


Abb. 4.1 Geschlechterverteilung der beiden Gruppen

Legende: die Geschlechterverteilung der Kontrollpersonen sowie der Parkinson Patienten als Balkendiagramm dargestellt
männliches Geschlecht in blau / weibliches Geschlecht in rot dargestellt

4.1.2 Alter

Bezüglich des Alters ergab sich nach der Durchführung des t-Tests für unverbundene Stichproben [Student1908] kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Parkinson Patienten und den Kontrollpersonen ($p^* = 1,000$). Deskriptiv waren die Parkinson Patienten im Durchschnitt etwas älter.

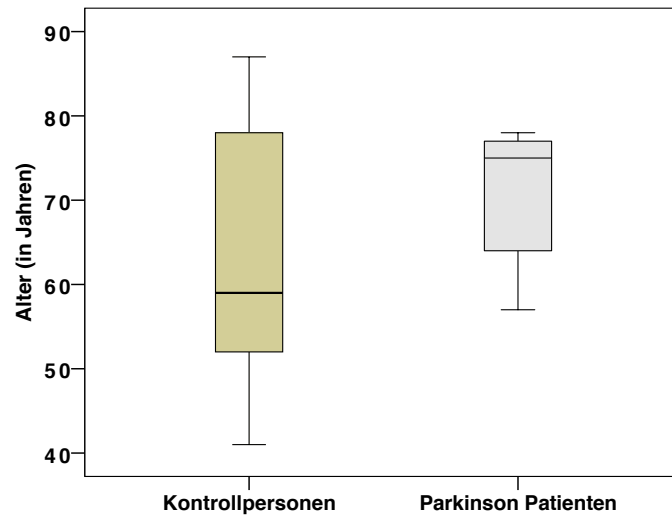


Abb. 4.2 Altersvergleich der beiden Gruppen

Legende: das Alter der Kontrollpersonen (beige) sowie der Parkinson Patienten (grau) als Boxplotdiagramm dargestellt

Boxplotdiagramm mit Box (= Interquartilsabstand), Median und größtem sowie kleinstem nicht-extremen Wert

4.1.3 Body-Mass-Index

Nach der Durchführung des Mann-Whitney-U-Tests für unverbundene Stichproben [Mann1947] ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Body-Mass-Index zwischen den Parkinson Patienten und den Kontrollpersonen ($p^* = 1,000$).

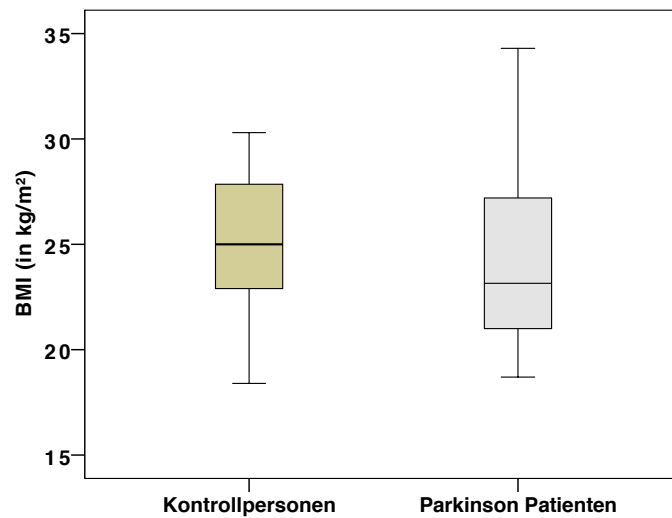


Abb. 4.3 BMI Vergleich der beiden Gruppen

Legende: BMI der Kontrollpersonen (beige) sowie der Parkinson Patienten (grau) als Boxplotdiagramm dargestellt

BMI = Body-Mass-Index

Boxplotdiagramm mit Box (= Interquartilsabstand), Median und größtem sowie kleinstem nicht-extremen Wert

4.2 Fragebögen / Skalen

Die mittels Fragebögen und Skalen erhobenen Daten sind in den Tabellen 4.2 bis 4.6 zusammengestellt. Eine graphische Darstellung erfolgt in den Abbildungen 4.4 bis 4.10.

4.2.1 Mini-Mental-Status-Test

Mittels des Mini-Mental-Status-Tests [Folstein1975] wurde die kognitive Leistung der Probanden zum Ausschluss einer relevanten kognitiven Beeinträchtigung untersucht. Die Ergebnisse des Mini-Mental-Status-Tests gibt Tabelle 4.2 wieder.

Die Durchführung des Mann-Whitney-U-Tests erbrachte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen bezüglich der erreichten Punktezahl im Mini-Mental-Status Test ($p^* = 1,000$). Auffällig war hingegen, dass in der Gruppe der Parkinson Patienten zwei Probanden lediglich einen Score von < 20 Punkten erreichten (17 Pkt. bzw. 18 Pkt.), was Anhalt auf das Vorliegen einer relevanten kognitiven Beeinträchtigung gibt.

Tab. 4.2 Mini-Mental-Status-Test

	Kontrollpersonen	Parkinson Patienten	p-Wert
MMST	28 ± 5	$25,5 \pm 6$	$p = 0,758$
0 - <u>30</u>	[21 – 30]	[17 – 30]	($p^* = 1,000$)

Legende: MMST = Mini-Mental-Status-Test (mit Range – maximal erreichbare Punktezahl unterstrichen)

Median (M) \pm Interquartilsabstand (IQR) und Spannweite []

p^* = nach Holm korrigierter p – Wert

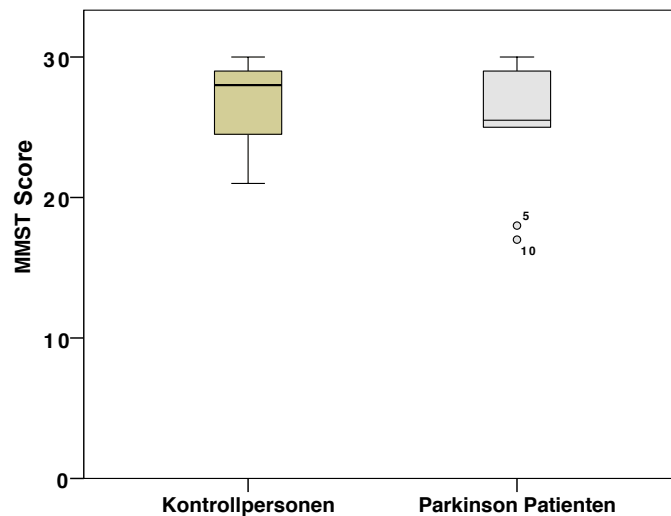


Abb. 4.4 Vergleich der Ergebnisse im MMST

Legende: die Ergebnisse der Kontrollpersonen (beige) sowie der Parkinson Patienten (grau) im MMST als Boxplotdiagramm dargestellt

Boxplotdiagramm mit Box (= Interquartilsabstand), Median, größtem sowie kleinstem nicht-extremen Wert und Ausreißern (○)

MMST = Mini-Mental-Status-Test

4.2.2 REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire

Mittels des RBDSQ [Stiasny-Kolster2007] wurden die Patienten auf möglicherweise vorliegende REM-Schlaf-Verhaltensstörungen hin untersucht. Die Ergebnisse des RBDSQ sind in Tabelle 4.3 gezeigt, eine graphische Darstellung erfolgt in Abb. 4.5.

Bei der Auswertung der Daten des RBDSQ ergaben sich, nach Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests und anschließender Holm-Korrektur [Holm1979], keine signifikanten Unterschiede bezüglich der erreichten Punktzahlen beider Gruppen ($p^* = 1,000$).

Deskriptiv zeigte sich jedoch ein höherer Wert in der Gruppe der Parkinson Patienten. In der Gruppe der Parkinson Patienten lagen 8 Probanden über dem definierten Cut-off-Wert von ≥ 5 Punkten. In der Gruppe der Kontrollpersonen erreichten lediglich 4 Probanden einen Wert ≥ 5 .

Tab. 4.3 REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire

	Kontrollpersonen	Parkinson Patienten	p-Wert
RBDSQ Score 0 - <u>13</u>	3 ± 5 [0 – 9]	5,5 ± 4 [1 – 11]	p = 0,022 (p* = 1,000)

Legende: RBDSQ = REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire (mit Range – maximal erreichbare Punktezahl unterstrichen)

Median (MW) ± Interquartilsabstand (IQR) und Spannweite [], p* = nach Holm korrigierter p – Wert

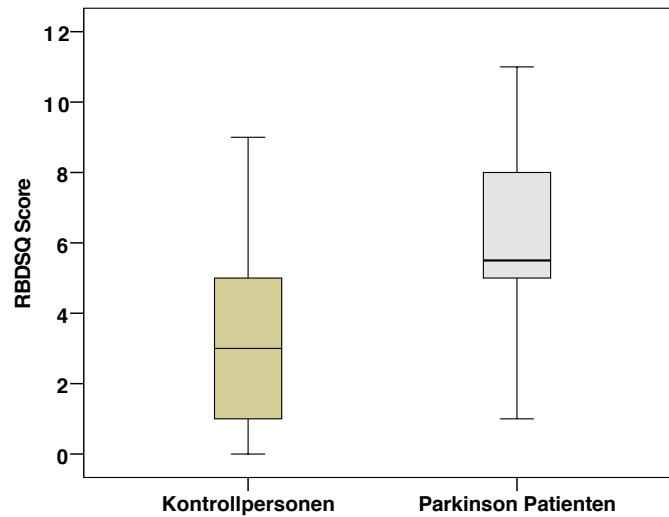


Abb. 4.5 Vergleich der Ergebnisse im RBDSQ

Legende: die Ergebnisse der Kontrollpersonen (beige) sowie der Parkinson Patienten (grau) im RBDSQ als Boxplotdiagramm dargestellt

Boxplotdiagramm mit Box (= Interquartilsabstand), Median und größtem sowie kleinstem nicht-extremen Wert

RBDSQ = REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire

4.2.3 Non-Motor Symptoms Questionnaire

Mittels des NMSQ [Chaudhuri2006] wurden nicht-motorische Symptome der Parkinson Erkrankung identifiziert. Die Ergebnisse des NMSQ sind in Tabelle 4.4 gezeigt sowie in Abb. 4.6 graphisch dargestellt.

Nach der Auswertung der Daten mittels Mann-Whitney-U-Tests und anschließender Korrektur mittels Holm Korrektur, ergaben sich für Parkinson Patienten signifikant höhere Punktwerte ($p^* = 0,025$).

Tab. 4.4 *Non-Motor Symptoms Questionnaire*

	Kontrollpersonen	Parkinson Patienten	p-Wert
NMSQuest	5 ± 1	12,5 ± 7	P < 0,001
0 - <u>30</u>	[0 – 13]	[5 – 22]	($p^* = 0,025$)

Legende: NMSQ = Non-Motor Symptoms Questionnaire (mit Range – maximal erreichbare Punktezahl unterstrichen)

Median (MW) ± Interquartilsabstand (IQR) und Spannbreite [], p^* = nach Holm korrigierter p – Wert

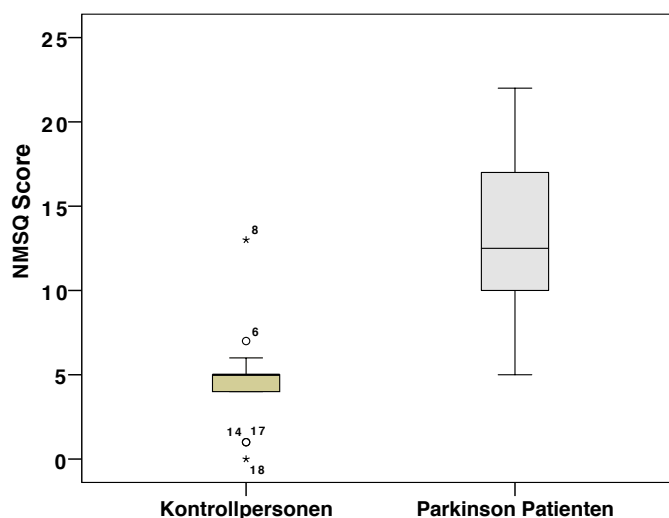


Abb. 4.6 Vergleich der Ergebnisse im NMSQ

Legende: die Ergebnisse der Kontrollpersonen (beige) sowie der Parkinson Patienten (grau) im NMSQ als Boxplotdiagramm dargestellt

Boxplotdiagramm mit Box (= Interquartilsabstand), Median, größtem sowie kleinstem nicht-extremen Wert, Ausreißern (○) und extremen Werten (*)

NMSQ = Non-Motor Symptoms Questionnaire

4.2.4 Beck Depressions Inventar

Mittels des BDI [Beck1961] wurden die Probanden hinsichtlich depressiver Symptomatik untersucht. Die Ergebnisse des BDI sind in Tabelle 4.5 gezeigt und in Abbildung 4.7 graphisch dargestellt.

Bei der Auswertung des Beck Depressions Inventar Scores, zeigte sich nach Ausführung des Mann-Whitney-U-Tests kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der erreichten Punktezahl zwischen den Gruppen ($p^* = 1,000$). Auffällig war jedoch, dass sich sowohl in der Gruppe der Parkinson Patienten (22 Pkt.), als auch bei den Kontrollpersonen (20 Pkt.), bei je einem Patienten Hinweise auf ein mittelgradiges depressives Symptom ergaben sowie bei einer Parkinson Patientin (15 Pkt.) und bei zwei Probanden aus der Gruppe der Kontrollpersonen (w: 17 Pkt., m: 18 Pkt.) ein Anhalt für ein leichtes depressives Syndrom eruiert werden konnte.

Tab. 4.5 Beck Depressions Inventar

	Kontrollpersonen	Parkinson Patienten	p-Wert
BDI Score 0 – <u>63</u>	7,5 ± 7 [1 – 20]	6 ± 12 [3 – 22]	p = 0,870 (p* = 1,000)

Legende: BDI = Beck Depressions Inventar (mit Range – maximal erreichbare Punktezahl unterstrichen)
 Median (M) ± Interquartilsabstand (IQR) und Spannweite []
 p* = nach Holm korrigierter p – Wert

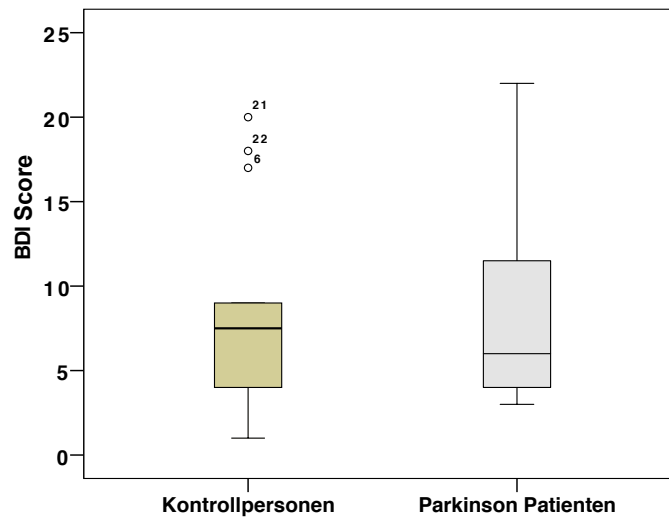


Abb. 4.7 Vergleich der Ergebnisse im BDI

Legende: die Ergebnisse der Kontrollpersonen (beige) sowie der Parkinson Patienten (grau) im BDI als Boxplotdiagramm dargestellt
 Boxplotdiagramm mit Box (= Interquartilsabstand), Median, größtem sowie kleinstem nicht-extremen Wert und Ausreißern (○)
 BDI = Beck Depressions Inventar

4.2.5 Unified Parkinson Disease Rating Scale

Mittels der UPDRS [Fahn1987] wurde die Beeinträchtigung durch Morbus Parkinson quantifiziert. Der erste Teil erfasst kognitive Funktionen, Verhalten sowie Stimmung. Der zweite Teil betrifft Aktivitäten des täglichen Lebens und Patienten-Autonomie. Der dritte Teil beinhaltet die Untersuchung auf eine für den Parkinson typische motorische Symptomatik. Die Ergebnisse gibt die Tabelle 4.6 wieder, eine graphische Darstellung erfolgt in den Abbildungen 4.8, 4.9 sowie 4.10.

Die Gruppe der Parkinson Patienten erreichte im zweiten ($p^* = 0,003$) sowie im dritten Teil ($p^* = 0,003$) der Skala nach Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests und anschließender Holms Korrektur statistisch signifikant höhere Werte als die Kontrollpersonen. Im ersten Teil der UPDRS zeigte sich nach Anwendung der gleichen Tests kein statistisch signifikanter Unterschied ($p^* = 1,000$).

Tab. 4.6 Unified Parkinson Disease Rating Scale

	Kontrollpersonen	Parkinson Patienten	p-Wert
UPDRS I 0 – <u>16</u>	1 ± 2 [0 – 3]	2,5 ± 4 [0 – 12]	p = 0,034 ($p^* = 1,000$)
UPDRS II 0 – <u>52</u>	2 ± 5 [0 – 8]	15,5 ± 8 [9 – 26]	p < 0,001 ($p^* = 0,003$)
UPDRS III 0 – <u>108</u>	4 ± 7 [0 – 10]	27 ± 15 [21 – 53]	p < 0,001 ($p^* = 0,003$)

Legende: UPDRS = Unified Parkinson Disease Rating Scale (mit Range – maximal erreichbare Punktezahl unterstrichen)

Median (M) ± Interquartilsabstand (IQR) und Spannbreite []

p^* = nach Holm korrigierter p – Wert

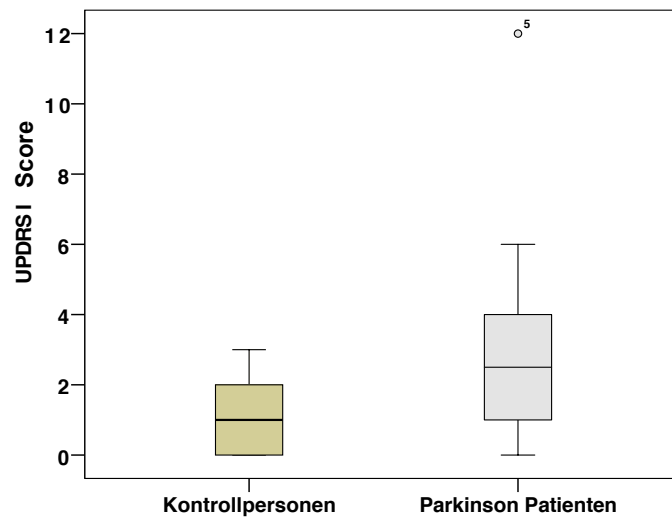


Abb. 4.8 Vergleich der Ergebnisse der UPDRS I

Legende: die Ergebnisse der Kontrollpersonen (beige) sowie der Parkinson Patienten (grau) in der UPDRS I als Boxplotdiagramm dargestellt

Boxplotdiagramm mit Box (= Interquartilsabstand), Median, größtem sowie kleinstem nicht-extremen Wert und Ausreißer (○)

UPDRS I = Unified Parkinson Disease Rating Scale I

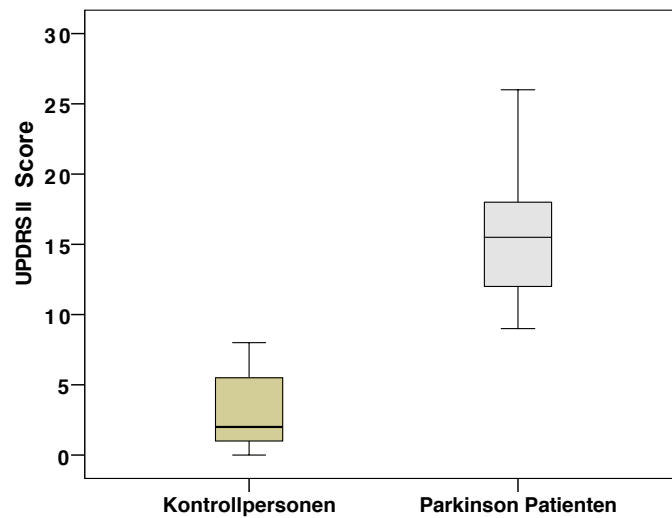


Abb. 4.9 Vergleich der Ergebnisse der UPDRS II

Legende: die Ergebnisse der Kontrollpersonen (beige) sowie der Parkinson Patienten (grau) in der UPDRS II als Boxplotdiagramm dargestellt

Boxplotdiagramm mit Box (= Interquartilsabstand), Median, größtem sowie kleinstem nicht-extremen Wert

UPDRS II = Unified Parkinson Disease Rating Scale II

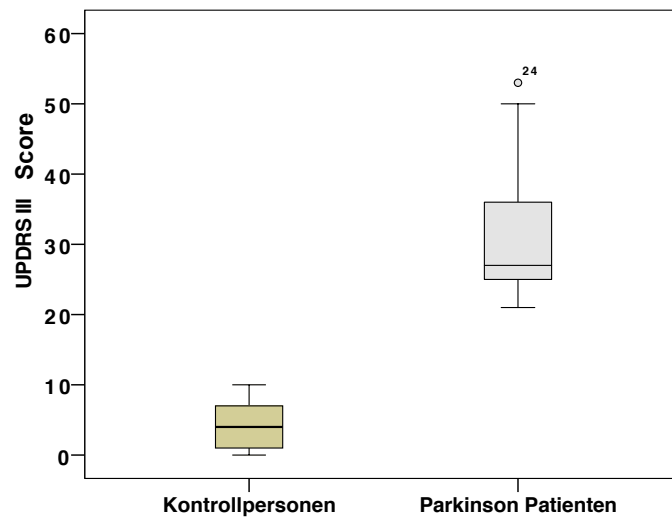


Abb. 4.10 Vergleich der Ergebnisse der UPDRS III

Legende: die Ergebnisse der Kontrollpersonen (beige) sowie der Parkinson Patienten (grau) in der UPDRS III als Boxplotdiagramm dargestellt

Boxplotdiagramm mit Box (= Interquartilsabstand), Median, größtem sowie kleinstem nicht-extremen Wert und Ausreißer (○)

UPDRS III = Unified Parkinson Disease Rating Scale III

4.3 Konzentrationen der neuroendokrinen Peptide

Die im Blut sowie im Liquor ermittelten Konzentrationen der neuroendokrinen Peptide geben die Tabellen 4.7 sowie 4.8 wieder. Die Abbildungen 4.11 bis 4.21 zeigen die Verteilung der erhobenen Messwerte in graphischer Darstellung.

4.3.1 Plasmakonzentrationen

Für die Plasmakonzentrationen der gemessenen Peptide ergaben sich mittels des Mann-Whitney-U-Tests für unabhängige Stichproben keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Kontrollpersonen und den Parkinson Patienten (GLP-1: $p^* = 1,000$; PYY: $p^* = 1,000$; GIP: $p^* = 1,000$; Ghrelin: $p^* = 1,000$; Insulin: $p^* = 1,000$; Leptin: $p^* = 1,000$; PP: $p^* = 1,000$).

Für Leptin wurden bei den Parkinson Patienten mittels Mann-Whitney-U-Tests und anschließender Holm Korrektur tendenziell niedrigere Plasmakonzentrationen gefunden, wobei jedoch kein statistisch signifikantes Niveau erreicht wurde ($p = 0,076$ | $p^* = 1,000$). Auch für GLP-1 zeigte sich nach Durchführung der gleichen Tests ein deskriptiver Unterschied der Mittelwerte ohne statistische Signifikanz ($p = 0,137$ | $p^* = 1,000$). Weiterhin fiel auf, dass die Plasmakonzentrationen der neuroendokrinen Peptide großen interindividuellen Schwankungen unterlagen.

Tab. 4.7 Konzentrationen neuroendokriner Peptide im Plasma

	Kontrollpersonen	Parkinson Patienten	p-Wert
Leptin (in pg/ml)	10380,1 ± 19007,9 [1139,9 – 37785,1]	4897,1 ± 9607,2 [921,3 – 21839,5]	p = 0,076 (p* = 1,000)
Insulin (in pg/ml)	465,4 ± 331,8 [58,2 – 1367,6]	412,8 ± 301,2 [244,4 – 743,7]	p = 0,267 (p* = 1,000)
PP (in pg/ml)	79,4 ± 134,7 [13,2 – 507,2]	83 ± 132 [26,2 – 430]	p = 0,912 (p* = 1,000)
GIP (in pg/ml)	31,1 ± 41,7 [10,82 – 145,9]	28,9 ± 32,1 [13,5 – 80,4]	p = 0,698 (p* = 1,000)
GLP-1 (in pg/ml)	60,8 ± 56,5 [13,6 – 202,7]	31,2 ± 26,7 [7,3 – 83,9]	p = 0,137 (p* = 1,000)
PYY (in pg/ml)	91,3 ± 77,3 [18,2 – 282,5]	90,4 ± 57,4 [45 – 135,3]	p = 0,698 (p* = 1,000)
Ghrelin (in pg/ml)	125,5 ± 151,9 [15,3 – 492,5]	154,5 ± 260,9 [20 – 440]	p = 0,782 (p* = 1,000)

Legende: GLP-1 = Glucagon like peptide-1, PYY = Peptid YY, GIP = Glukoseabhängiges insulinotropes Peptid, PP = Pankreatisches Polypeptid

Mittelwert (MW) ± Standardabweichung und Spannbreite []

p* = nach Holm korrigierter p – Wert

4.3.2 Liquorkonzentrationen

Nach Durchführung des Mann-Whitney-U-Tests für unabhängige Stichproben ergab sich für keines der im Liquor bestimmten Peptide ein statistisch signifikanter Konzentrationsunterschied zwischen den Parkinson Patienten und den Kontrollpersonen (Leptin: $p^* = 1,000$; Insulin: $p^* = 0,880$; PP: $p^* = 1,000$; GIP: $p^* = 1,000$).

Für Insulin wurden bei den Parkinson Patienten tendenziell niedrigere Liquorkonzentrationen als bei den Kontrollpersonen bestimmt ($p = 0,055$ | $p^* = 1,000$). Parkinson Patienten mit einem vorliegenden Diabetes mellitus Typ II (3 Parkinson Patienten) hatten im Vergleich zu den Parkinson Patienten ohne Diabetes (7 Parkinson Patienten) niedrigere Insulinkonzentrationen im Liquor, jedoch wurde auch hier kein statistisch signifikantes Niveau erreicht ($p = 0,040$ | $p^* = 1,000$). Trotz Fehlens einer statistischen Signifikanz waren die durchschnittlichen Liquorkonzentrationen aller untersuchten Peptide bei den Parkinson Patienten deskriptiv niedriger als bei den Kontrollpersonen.

Es fiel - ähnlich wie bei den Plasmakonzentrationen - auf, dass die gemessenen Konzentrationen großen interindividuellen Schwankungen unterlagen.

Tab. 4.8 Konzentrationen neuroendokriner Peptide im Liquor

	Kontrollpersonen	Parkinson Patienten	p-Wert
Leptin (in pg/ml)	106,5 ± 127,1 [7,4 – 257,3]	43,1 ± 65,1 [4,3 – 147,5]	p = 0,114 ($p^* = 1,000$)
Insulin (in pg/ml)	18,1 ± 23,8 [5,0 – 55,9]	8,2 ± 4,0 [2,9 – 11,3]	p = 0,055 ($p^* = 1,000$)
PP (in pg/ml)	4,4 ± 3,7 [0,02 – 22,5]	1,9 ± 3,8 [0,3 – 8,4]	p = 0,089 ($p^* = 1,000$)
GIP (in pg/ml)	21,2 ± 23,5 [4,3 – 54,0]	7,7 ± 22,0 [3,6 – 47,5]	p = 0,200 ($p^* = 1,000$)

Legende: GIP = Glukoseabhängiges insulinotropes Peptid, PP = Pankreatisches Polypeptid

Median (M) ± Interquartilsabstand (IQR) und Spannweite []

p^* = nach Holm korrigierter p - Wert

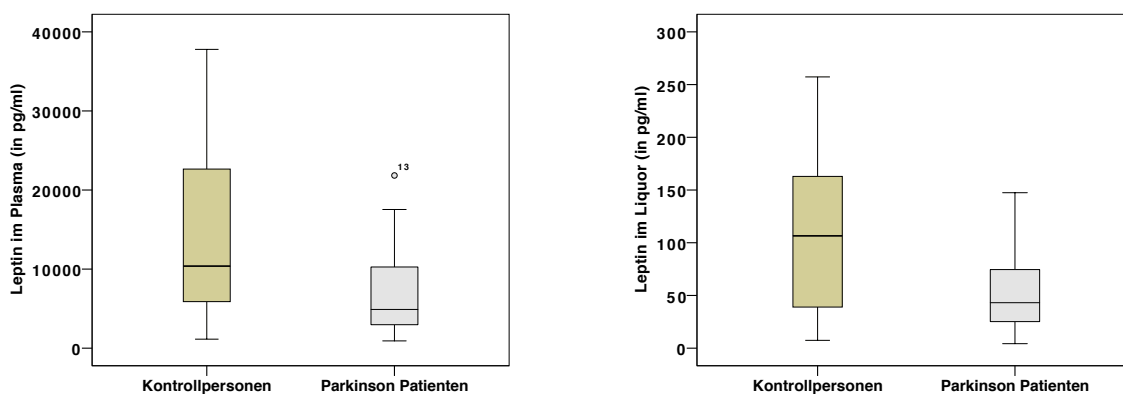


Abb. 4.11 & Abb. 4.12 Leptinkonzentrationen im Plasma / Liquor

Legende: links die Leptinplasmakonzentrationen der Kontrollpersonen (beige) im Vergleich zu den Plasmakonzentrationen der Parkinson Patienten (grau) als Boxplotdiagramm dargestellt, auf der rechten Seite die Leptinliquorkonzentrationen bei Kontrollpersonen (beige) und Parkinson Patienten (grau) Boxplotdiagramm mit Box (= Interquartilsabstand), Median, größtem sowie kleinstem nicht-extremen Wert und Ausreißer (○)

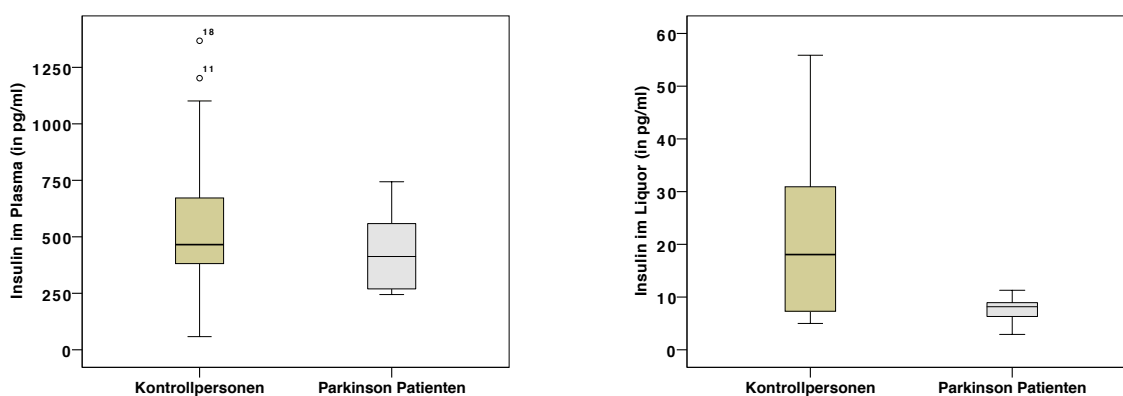


Abb. 4.13 & Abb.4.14 Insulinkonzentrationen im Plasma / Liquor

Legende: links die Insulinplasmakonzentrationen der Kontrollpersonen (beige) im Vergleich zu den Insulinplasmakonzentrationen der Parkinson Patienten (grau) als Boxplotdiagramm dargestellt, auf der rechten Seite die Insulinliquorkonzentrationen bei Kontrollpersonen (beige) und Parkinson Patienten (grau) Boxplotdiagramm mit Box (= Interquartilsabstand), Median, größtem sowie kleinstem nicht-extremen Wert und Ausreißern (○)

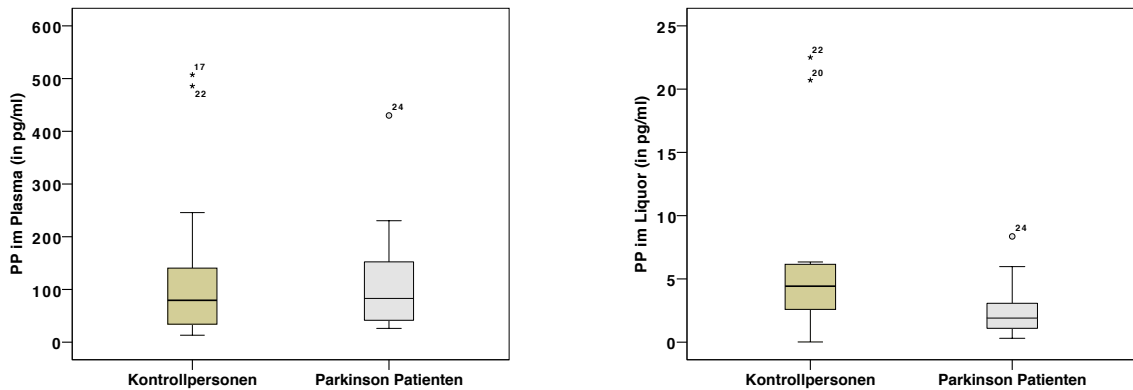


Abb. 4.15 & Abb. 4.16 PP-Konzentrationen im Plasma / Liquor

Legende: links die PP-Plasmakonzentrationen der Kontrollpersonen (beige) im Vergleich zu den PP-Plasmakonzentrationen der Parkinson Patienten (grau) als Boxplotdiagramm dargestellt, auf der rechten Seite die PP-Liquorkonzentrationen bei Kontrollpersonen (beige) und Parkinson Patienten (grau) Boxplotdiagramm mit Box (= Interquartilsabstand), Median, größtem sowie kleinstem nicht-extremen Wert, Ausreißern (○) und extremen Werten (*), PP = Pankreatisches Polypeptid

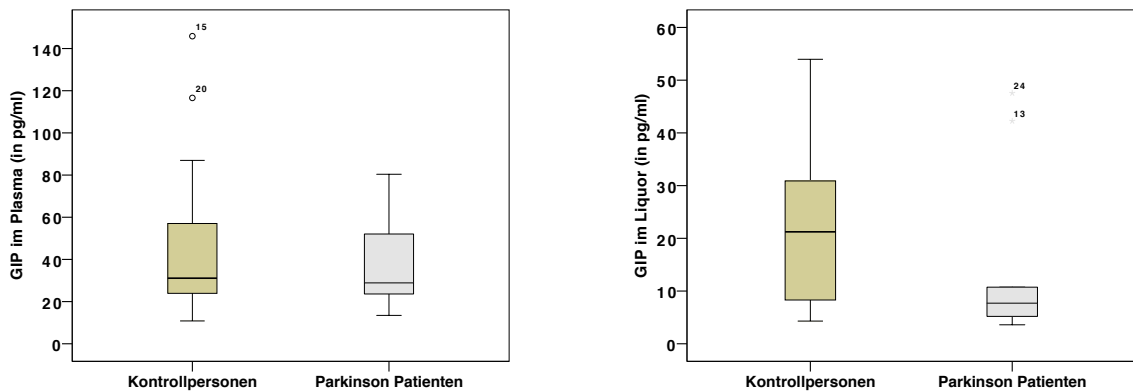


Abb. 4.17 & Abb. 4.18 GIP-Konzentrationen im Plasma/ Liquor

Legende: links die GIP-Plasmakonzentrationen der Kontrollpersonen (beige) im Vergleich zu den GIP-Plasmakonzentrationen der Parkinson Patienten (grau) als Boxplotdiagramm dargestellt, auf der rechten Seite die GIP-Liquorkonzentrationen bei Kontrollpersonen (beige) und Parkinson Patienten (grau) Boxplotdiagramm mit Box (= Interquartilsabstand), Median, größtem sowie kleinstem nicht-extremen Wert, Ausreißern (○) und extremen Werten (*), GIP = Glukoseabhängiges insulinotropes Peptid

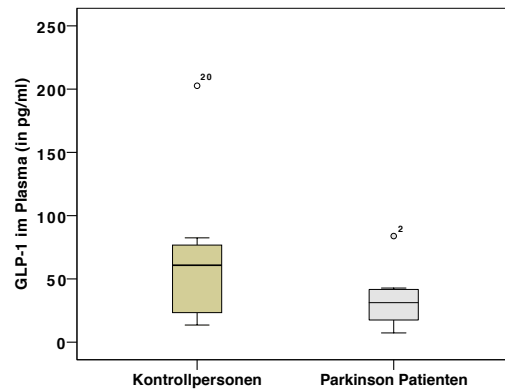


Abb. 4.19 *GLP-1-Konzentrationen im Plasma*

Legende: Die GLP-1-Plasmakonzentrationen der Kontrollpersonen (beige) im Vergleich zu den GLP-1-Plasmakonzentrationen der Parkinson Patienten (grau) als Boxplotdiagramm dargestellt
Boxplotdiagramm mit Box (= Interquartilsabstand), Median, größtem sowie kleinstem nicht-extremen Wert und Ausreißern (○), GLP-1 = Glucagon-like peptide-1

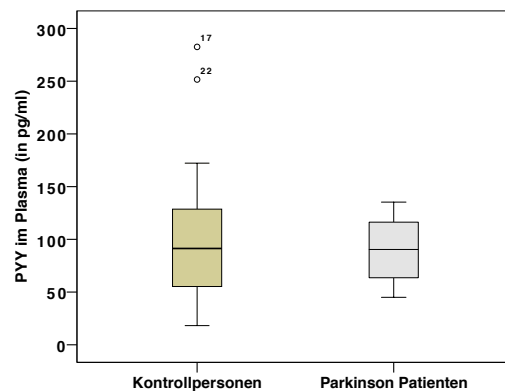


Abb. 4.20 *PYY-Konzentrationen im Plasma*

Legende: Die PYY-Plasmakonzentrationen der Kontrollpersonen (beige) im Vergleich zu den PYY-Plasmakonzentrationen der Parkinson Patienten (grau) als Boxplotdiagramm dargestellt
Boxplotdiagramm mit Box (= Interquartilsabstand), Median, größtem sowie kleinstem nicht-extremen Wert und Ausreißern (○), PYY = Peptid YY

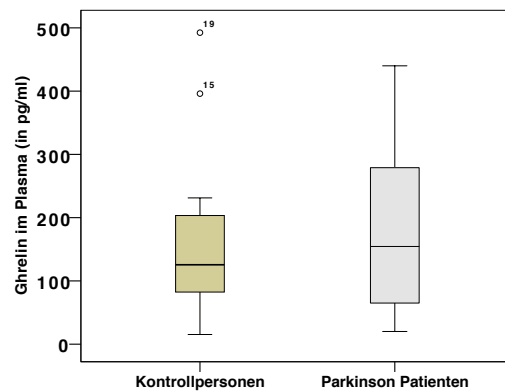


Abb. 4.21 Ghrelinkonzentrationen im Plasma

Legende: Die Ghrelinplasmakonzentrationen der Kontrollpersonen (beige) im Vergleich zu den Ghrelinplasmakonzentrationen der Parkinson Patienten (grau) als Boxplotdiagramm dargestellt. Boxplotdiagramm mit Box (= Interquartilsabstand), Median, größtem sowie kleinstem nicht-extremen Wert und Ausreißern (○).

4.3.3 Plasma / Liquor Quotient

Für die Peptide Leptin, Insulin, PP und GIP wurde anhand des Korrelationskoeffizienten nach Pearson bestimmt, ob eine Korrelation zwischen Plasma- und Liquorkonzentrationen besteht. Bei Parkinson Patienten wurde eine statistisch signifikante Korrelation zwischen GIP-Plasma- und Liquorkonzentrationen beobachtet ($r = 0,923$ | $p < 0,001$ | $p^* = 0,031$). Für Leptin ($r = 0,658$ | $p = 0,008$ | $p^* = 0,616$) und Insulin ($r = 0,650$ | $p = 0,022$ | $p^* = 1,000$) konnte bei Kontrollpersonen ein - wenn auch nach Holm Korrektur nicht statistisch signifikanter - Zusammenhang der Plasma- und Liquorkonzentrationen beobachtet werden, welcher sich bei Parkinson Patienten nicht beobachten ließ.

Die Daten sind Tabelle 4.9 zu entnehmen, eine graphische Darstellung erfolgt in den Abbildung 4.22 bis 4.25

Für die restlichen Peptide war es aufgrund der nicht vorliegenden Liquorkonzentrationen nicht möglich, einen Quotienten zu bilden.

Tab. 4.9 Plasma / Liquor Quotient der neuroendokrinen Peptide

	Kontrollpersonen	Parkinson Patienten
Leptin	$r = 0,658$ $p = 0,008$ ($p^* = 0,616$)	$r = 0,468$ $p = 0,204$ ($p^* = 1,000$)
Insulin	$r = 0,650$ $p = 0,022$ ($p^* = 1,000$)	$r = 0,271$ $p = 0,487$ ($p^* = 1,000$)
PP	$r = 0,521$ $p = 0,056$ ($p^* = 1,000$)	$r = 0,712$ $p = 0,031$ ($p^* = 1,000$)
GIP	$r = 0,405$ $p = 0,134$ ($p^* = 1,000$)	$r = 0,923$ $p < 0,001$ ($p^* = 0,031$)

Legende: GIP = Glukoseabhängiges insulinotropes Peptid, PP = Pankreatisches Polypeptid
 r = Korrelationskoeffizient nach Pearson, p^* = nach Holm korrigierter p -Wert

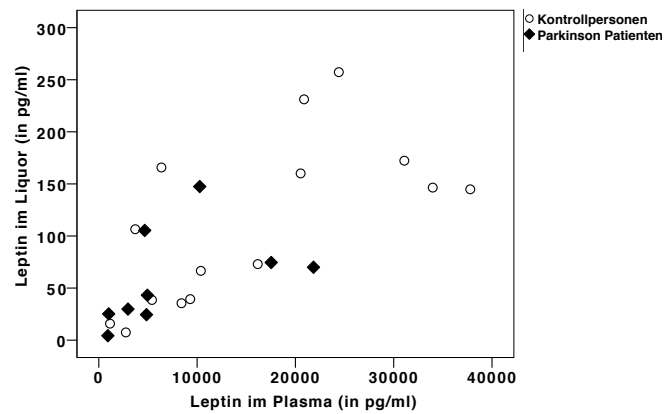


Abb. 4.22 Liquor- sowie korrespondierende Plasmakonzentrationen von Leptin

Legende: Die Liquor- sowie korrespondierende Plasmakonzentrationen von Leptin als Streudiagramm dargestellt

Punkte repräsentieren die Kontrollpersonen, Rauten stehen für die Parkinson Patienten

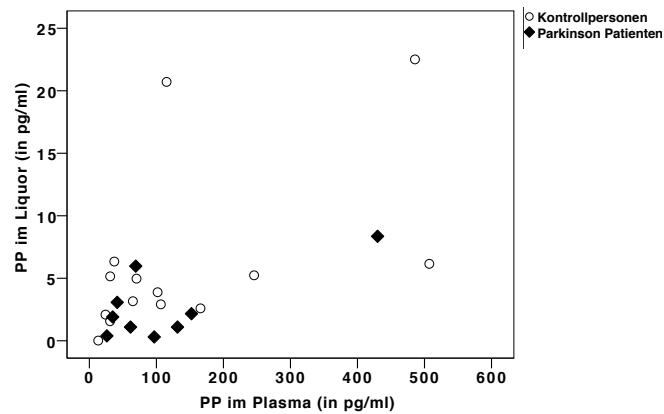


Abb. 4.23 Liquor- sowie korrespondierende Plasmakonzentrationen von PP

Legende: Die Liquor- sowie korrespondierende Plasmakonzentrationen von PP als Streudiagramm dargestellt

Punkte repräsentieren die Kontrollpersonen, Rauten stehen für die Parkinson Patienten, PP = Pankreatisches Polypeptid

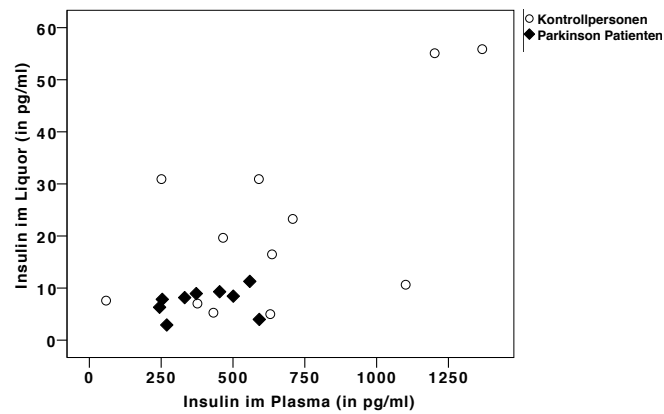


Abb. 4.24 Liquor- sowie korrespondierende Plasmakonzentrationen von Insulin

Legende: Die Liquor- sowie korrespondierende Plasmakonzentrationen von Insulin als Streudiagramm dargestellt

Punkte repräsentieren die Kontrollpersonen, Rauten stehen für die Parkinson Patienten

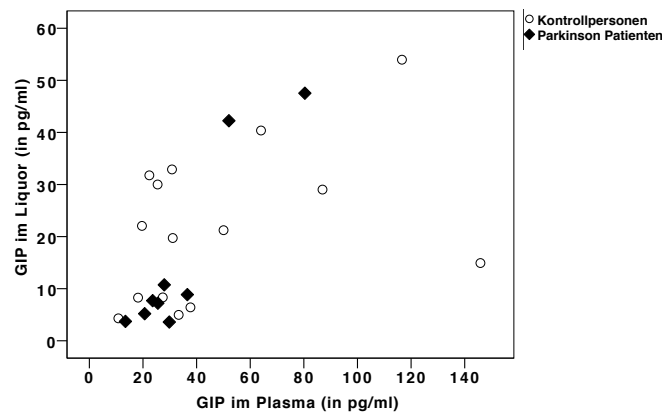


Abb. 4.25 Liquor- sowie korrespondierende Plasmakonzentrationen von GIP

Legende: Die Liquor- sowie korrespondierende Plasmakonzentrationen von GIP als Streudiagramm dargestellt

Punkte repräsentieren die Kontrollpersonen, Rauten stehen für die Parkinson Patienten, GIP = Glukoseabhängiges insulinotropes Peptid

4.4 Sonstige Daten

4.4.1 Zusammenhang Geschlecht und neuroendokrine Peptide

Nach Durchführung des Mann-Whitney-U-Tests und anschließender Holm Korrektur zeigten sich höhere Leptin Liquorkonzentrationen bei Frauen als bei Männern, jedoch ohne statistische Signifikanz ($p = 0,001$ | $p^* = 0,081$). Eine graphische Darstellung erfolgt in Abbildung 4.25.

Auch für Ghrelin zeigten sich nach Durchführung des Mann-Whitney-U-Tests und anschließender Holm Korrektur höhere Plasmakonzentrationen bei Frauen als bei Männern ($p = 0,009$ | $p^* = 0,684$), jedoch ebenfalls nicht statistisch signifikant. Die Daten sind graphisch in Abbildung 4.26 wiedergegeben.

Bezüglich der anderen neuroendokrinen Peptide wurde mittels Mann-Whitney-U-Test und anschließender Holm Korrektur kein eindeutiger Zusammenhang mit dem Geschlecht beobachtet. Weder für Liquor- noch für Plasmakonzentrationen ließ sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang bestimmen (GLP im Plasma $p = 0,943$ | $p^* = 1,000$; GIP im Plasma $p = 0,782$ | $p^* = 1,000$; Leptin im Plasma $p = 0,052$ | $p^* = 1,000$; Insulin im Plasma $p = 0,782$ | $p^* = 1,000$; PP im Plasma $p = 0,739$ | $p^* = 1,000$; PYY im Plasma $p = 0,222$ | $p^* = 1,000$; GIP im Liquor $p = 0,698$ | $p^* = 1,000$; Insulin im Liquor $p = 0,256$ | $p^* = 1,000$; PP im Liquor $p = 0,875$ | $p^* = 1,000$).

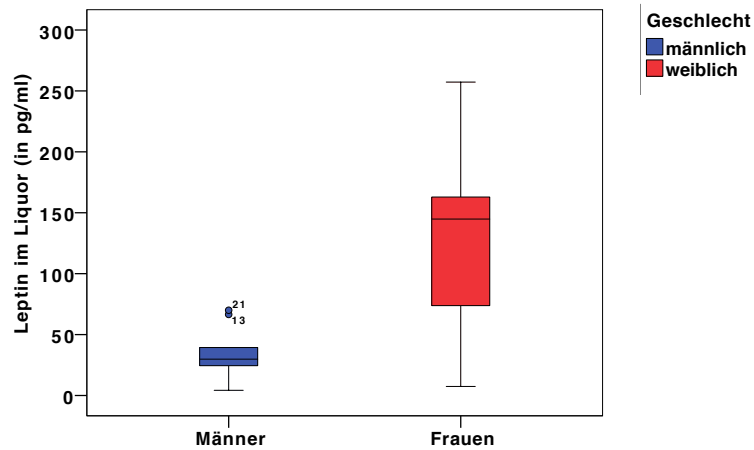


Abb. 4.26 *Leptin Liquorkonzentrationen der Männer und Frauen*

Legende: Die Leptinliquorkonzentrationen der Männer (blau) im Vergleich zu den Leptinliquorkonzentrationen der Frauen (rot) als Boxplotdiagramm dargestellt
 Boxplotdiagramm mit Box (= Interquartilsabstand), Median, größtem sowie kleinstem nicht-extremen Wert und Ausreißern (○)

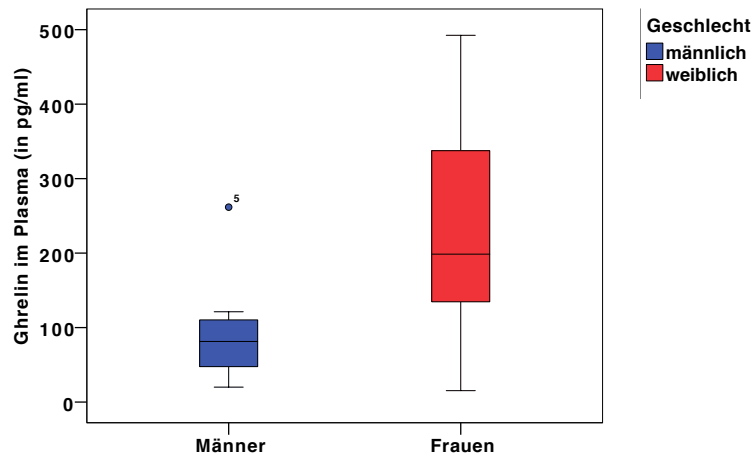


Abb. 4.27 *Ghrelinplasmakonzentrationen der Männer und Frauen*

Legende: Die Ghrelinliquorkonzentrationen der Männer (blau) im Vergleich zu den Ghrelinliquorkonzentrationen der Frauen (rot) als Boxplotdiagramm dargestellt
 Boxplotdiagramm mit Box (= Interquartilsabstand), Median, größtem sowie kleinstem nicht-extremen Wert und Ausreißer (○)

4.4.2 Zusammenhang Alter und neuroendokrine Peptide

Es wurde kein statistischer Zusammenhang zwischen dem Alter aller Probanden und den Konzentrationen einzelner neuroendokriner Peptide im Liquor oder Plasma gefunden (GLP im Plasma $r = 0,195$ | $p = 0,397$ | $p^* = 1,000$; GIP im Plasma $r = 0,023$ | $p = 0,913$ | $p^* = 1,000$; Ghrelin im Plasma $r = -0,309$ | $p = 0,133$ | $p^* = 1,000$; Leptin im Plasma $r = 0,152$ | $p = 0,467$ | $p^* = 1,000$; Insulin im Plasma $r = 0,080$ | $p = 0,705$ | $p^* = 1,000$; PP im Plasma $r = -0,198$ | $p = 0,342$ | $p^* = 1,000$; PYY im Plasma $r = -0,247$ | $p = 0,233$ | $p^* = 1,000$; GIP im Liquor $r = -0,079$ | $p = 0,713$ | $p^* = 1,000$; Insulin im Liquor $r = 0,369$ | $p = 0,100$ | $p^* = 1,000$; PP im Liquor $r = 0,024$ | $p = 0,914$ | $p^* = 1,000$; Leptin im Liquor $r = 0,093$ | $p = 0,664$ | $p^* = 1,000$).

Für die Kontrollpersonen war ebenfalls kein statistischer Zusammenhang zwischen dem Alter und den Konzentrationen der neuroendokriner Peptide bestimmbar (GLP im Plasma $r = 0,326$ | $p = 0,276$ | $p^* = 1,000$; GIP im Plasma $r = 0,175$ | $p = 0,532$ | $p^* = 1,000$; Ghrelin im Plasma $r = -0,280$ | $p = 0,312$ | $p^* = 1,000$; Leptin im Plasma $r = 0,454$ | $p = 0,089$ | $p^* = 1,000$; Insulin im Plasma $r = 0,087$ | $p = 0,759$ | $p^* = 1,000$; PP im Plasma $r = -0,129$ | $p = 0,646$ | $p^* = 1,000$; PYY im Plasma $r = -0,261$ | $p = 0,348$ | $p^* = 1,000$; GIP im Liquor $r = 0,226$ | $p = 0,419$ | $p^* = 1,000$; Insulin im Liquor $r = 0,539$ | $p = 0,071$ | $p^* = 1,000$; PP im Liquor $r = 0,207$ | $p = 0,478$ | $p^* = 1,000$; Leptin im Liquor $r = 0,373$ | $p = 0,171$ | $p^* = 1,000$).

Für die Gruppe der Parkinson Patienten beobachtete man hingegen für Ghrelin im Plasma ($r = -0,640$ | $p = 0,046$ | $p^* = 1,000$), Leptin im Plasma ($r = -0,709$ | $p = 0,022$ | $p^* = 1,000$), Insulin im Plasma ($r = 0,664$ | $p = 0,036$ | $p^* = 1,000$) und insbesondere auch für GIP im Liquor ($r = -0,801$ | $p = 0,009$ | $p^* = 0,684$), PP im Liquor ($r = -0,826$ | $p = 0,006$ | $p^* = 0,468$) und Leptin im Liquor ($r = -0,863$ | $p = 0,003$ | $p^* = 0,240$) einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Alter und den Konzentrationen der neuroendokriner Peptide, wenn auch ohne statistische Signifikanz. Diese Daten sind in Abbildung 4.28 bis 4.33 graphisch dargestellt.

Für die restlichen neuroendokriner Peptide war ein solcher Zusammenhang auch bei Parkinson Patienten nicht nachvollziehbar (GLP im Plasma $r = 0,226$ | $p = 0,590$ | $p^* = 1,000$; GIP im Plasma $r = -0,561$ | $p = 0,091$ | $p^* = 1,000$; PP im Plasma $r = -0,477$ | $p = 0,164$ | $p^* = 1,000$; PYY im Plasma $r = 0,138$ | $p = 0,704$ | $p^* = 1,000$; Insulin im Liquor $r = 0,335$ | $p = 0,378$ | $p^* = 1,000$).

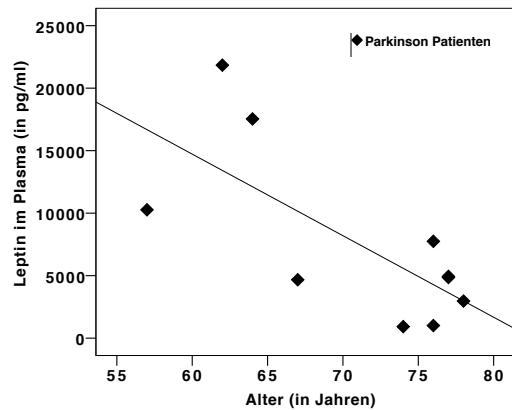
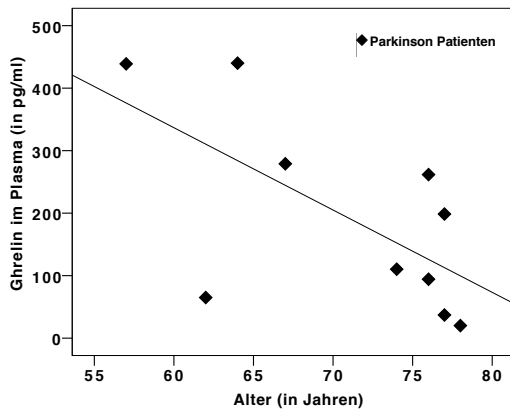


Abb. 4.28 & Abb. 4.29 Ghrelin- bzw. Leptinplasmakonzentrationen der Parkinson Patienten in Abhängigkeit vom Alter

Legende: links die Ghrelinplasmakonzentrationen der Parkinson Patienten in Abhängigkeit vom Alter als Streudiagramm dargestellt, rechts die Leptinplasmakonzentrationen der Parkinson Patienten in Abhängigkeit vom Alter als Streudiagramm dargestellt

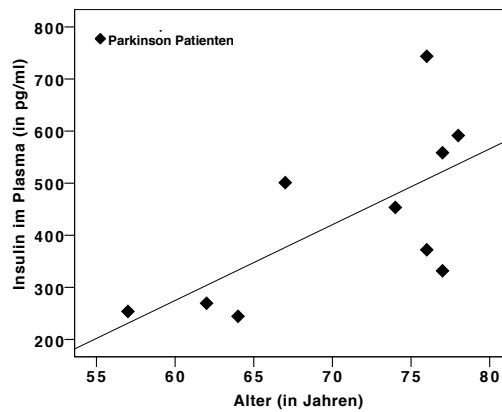


Abb. 4.30 Insulin Plasmakonzentration der Parkinson Patienten in Abhängigkeit vom Alter

Legende: die Insulin Plasmakonzentrationen der Parkinson Patienten in Abhängigkeit vom Alter als Streudiagramm dargestellt

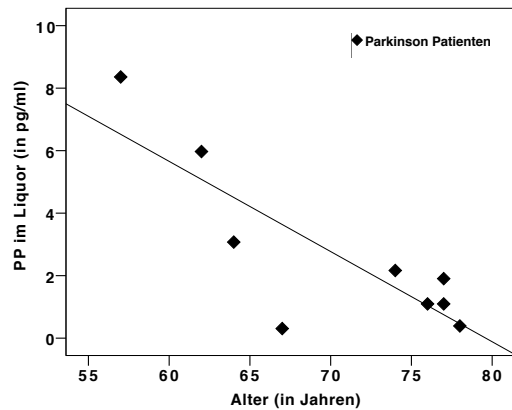
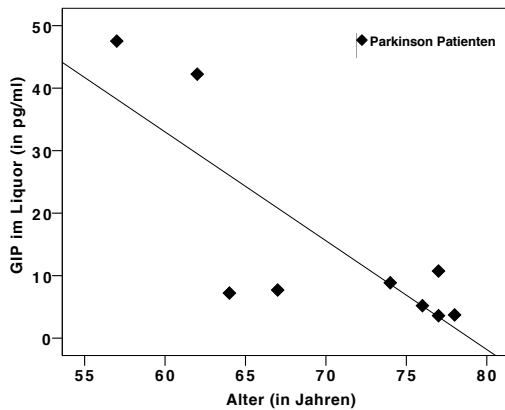


Abb. 4.31 & Abb. 4.32 GIP- bzw. PP-Liquorkonzentrationen der Parkinson Patienten in Abhängigkeit vom Alter

Legende: links die GIP-Liquorkonzentrationen der Parkinson Patienten in Abhängigkeit vom Alter als Streudiagramm dargestellt, rechts die PP-Liquorkonzentrationen der Parkinson Patienten in Abhängigkeit vom Alter als Streudiagramm dargestellt

GIP = Glukoseabhängiges insulinotropes Peptid, PP = Pankreatisches Polypeptid

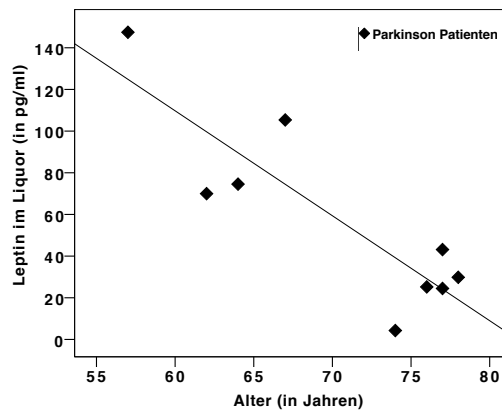


Abb. 4.33 Leptinliquorkonzentrationen der Parkinson Patienten in Abhängigkeit vom Alter

Legende: die Leptinliquorkonzentrationen der Parkinson Patienten in Abhängigkeit vom Alter als Streudiagramm dargestellt

4.4.3 Zusammenhang Body-Mass-Index und neuroendokrine Peptide

Zwischen dem Body-Mass-Index und den Leptin Plasmakonzentrationen wurde eine (nach Holm Korrektur) statistisch nicht signifikante positive Korrelation beobachtet ($r = 0,549 \mid p = 0,004 \mid p^* = 0,316$), welche in Abbildung 4.34 graphisch dargestellt ist.

Für Ghrelin beobachtete man eine negative Korrelation zwischen den Plasmakonzentrationen und dem Body-Mass-Index, jedoch (nach Holm Korrektur) ohne statistische Signifikanz ($r = - 0,479 \mid p = 0,015 \mid p^* = 1,000$). Eine graphische Darstellung ist Abbildung 4.35 zu entnehmen.

Für die Plasmakonzentrationen der restlichen neuroendokrinen Peptide wurden keine Zusammenhänge mit dem Body-Mass-Index beobachtet. Ebenso wenig beobachtete man einen Zusammenhang zwischen Liquorkonzentrationen einzelner Peptide und dem Body-Mass-Index (GLP im Plasma $r = - 0,039 \mid p = 0,866 \mid p^* = 1,000$; GIP im Plasma $r = - 0,062 \mid p = 0,768 \mid p^* = 1,000$; Insulin im Plasma $r = 0,318 \mid p = 0,122 \mid p^* = 1,000$; PP im Plasma $r = - 0,120 \mid p = 0,568 \mid p^* = 1,000$; PYY im Plasma $r = - 0,091 \mid p = 0,667 \mid p^* = 1,000$; GIP im Liquor $r = 0,121 \mid p = 0,572 \mid p^* = 1,000$; Insulin im Liquor $r = 0,363 \mid p = 0,105 \mid p^* = 1,000$; PP im Liquor $r = 0,038 \mid p = 0,863 \mid p^* = 1,000$; Leptin im Liquor $r = 0,321 \mid p = 0,126 \mid p^* = 1,000$).

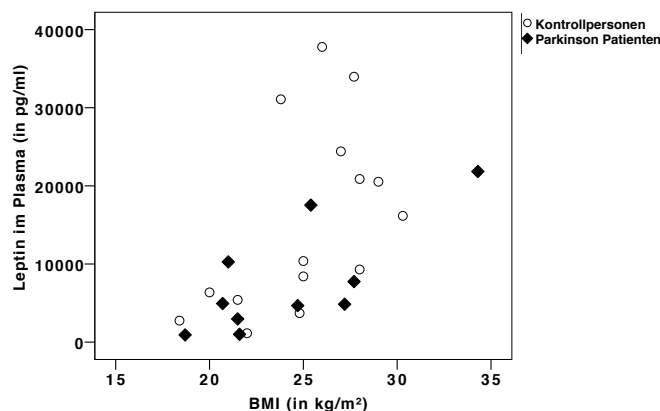


Abb. 4.34 Leptinplasmakonzentrationen in Abhängigkeit vom BMI

Legende: Die Leptinplasmakonzentrationen der Kontrollpersonen (Kreise) im Vergleich zu den Leptinplasmakonzentrationen der Parkinson Patienten (Rauten) in Abhängigkeit vom BMI als Streudiagramm dargestellt

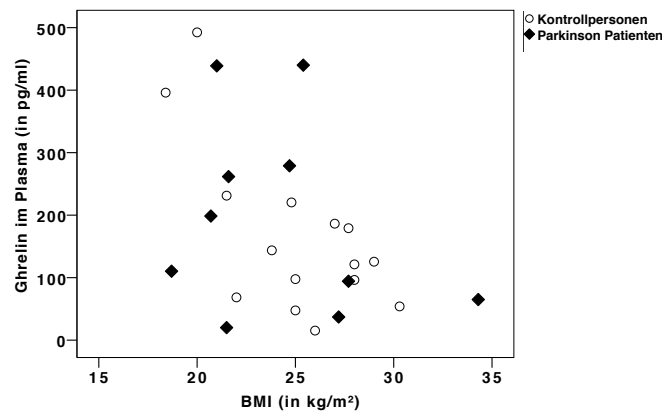


Abb. 4.35 Ghrelinplasmakonzentrationen in Abhängigkeit vom BMI

Legende: Die Ghrelinplasmakonzentrationen der Kontrollpersonen (Kreise) im Vergleich zu den Ghrelinplasmakonzentrationen der Parkinson Patienten (Rauten) in Abhängigkeit vom BMI als Streudiagramm dargestellt

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

- I. Es wurde für keines der im Liquor sowie im Plasma untersuchten neuroendokrinen Peptide ein signifikanter Konzentrationsunterschied zwischen Parkinson Patienten und Kontrollpersonen nachgewiesen.
- II. Es bestanden große interindividuelle Schwankungen der Konzentrationen für alle untersuchten Peptide in beiden Gruppen.
- III. Für Insulin - und weniger deutlich auch für die anderen neuroendokrinen Peptide - wurden bei Parkinson Patienten deutlich niedrigere Liquorkonzentrationen gemessen als bei Kontrollpersonen, auch wenn (nach Holm Korrektur) kein statistisch signifikantes Niveau erreicht wurde.
- IV. Bei Kontrollpersonen, nicht jedoch bei Parkinson Patienten, wurde eine Korrelationen zwischen Plasma- und Liquorkonzentrationen für Leptin und Insulin bestimmt. Weiterhin bestand eine noch ausgeprägtere Korrelation der GIP Plasma- / Liquorkonzentrationen bei Parkinson Patienten, welche umgekehrt bei Kontrollpersonen nicht nachvollzogen werden konnte.
- V. Für Ghrelin, GLP-1 und PYY lagen die Konzentrationen im Liquor unterhalb der Nachweisgrenze, sodass für diese Peptide trotz Aufkonzentrierung des Liquors durch Lyophilisierung keine Liquorkonzentrationen und somit keine Plasma- / Liquorquotienten bestimmt werden konnten.
- VI. Für die Konzentrationen einiger neuroendokriner Peptide beobachtete man bei Parkinson Patienten, nicht jedoch bei Kontrollpersonen, eine Korrelation mit dem Alter (Plasmakonzentrationen von Ghrelin, Leptin und Insulin und insbesondere für Liquorkonzentrationen von GIP, PP und Leptin).

5.2 Methodendiskussion

Die Konzentrationen der neuroendokrinen Peptide wurden mittels des MAGPIX[®] Systems und einem Milliplex[®] Map Kit bestimmt (vgl. 3.2.4). Hierbei handelt es sich um eine in der Forschung etablierte Methode zur Bestimmung von Peptidkonzentrationen. Vorteilhaft bei diesem Analyseverfahren ist die Möglichkeit, bei geringem Probenvolumen eine große Anzahl an Proteinen parallel mit hoher Sensitivität detektieren zu können (MinDC¹: GIP: 0,6 pg/ml - Insulin: 87 pg/ml - Leptin: 41 pg/ml - GLP-1: 2,5 pg/ml - Peptid YY: 28 pg/ml - Ghrelin: 13 pg/ml - Pankreatisches Polypeptid: 2 pg/ml). Des Weiteren zeichnet sich das verwendete Verfahren durch eine hohe Messgenauigkeit aus (Wiederfindungsbereich in %: GIP: 103 - Insulin: 97 - Leptin: 102 - GLP: 103 - Peptit YY: 107 - Ghrelin: 105 - Pankreatisches Polypeptid: 104). Die Intra-Assay-Varianz beträgt < 10% und die Inter-Assay-Varianz < 15%.

Dies spricht dafür, dass das Fehlen statistisch signifikanter Unterschiede nicht primär auf methodisch bedingte Messungenauigkeiten zurückzuführen ist. Um den Einfluss präanalytischer Confounder weitgehend zu reduzieren, erfolgte die Abnahme der Liquor- / Plasmaproben standardisiert (morgens, nüchtern) und eine schnelle Probenverarbeitung war in allen Fällen gewährleistet.

Durch die Verwendung der Proteaseinhibitoren (vgl. 3.2.4) wurde einer Veränderung der Konzentrationen der neuroendokrinen Peptide durch proteolytische Spaltung entgegengewirkt.

Bei keiner Liquorpunktion wurde eine artifizielle Blutung beobachtet, sodass nicht von einer Verfälschung der Liquorkonzentrationen durch Blutbeimengung auszugehen ist.

¹ MinDC = minimal detectable concentration (die niedrigste Konzentration, die zuverlässig bestimmt werden kann)

5.3 Einflussfaktoren auf Konzentrationen neuroendokriner Peptide

Bei der quantitativen Analyse der neuroendokrinen Peptide muss bedacht werden, dass neben methodischen und präanalytischen Aspekten (wie der Probenbehandlung) auch physiologische Faktoren, Vor- / Begleiterkrankungen und Medikamente die Plasmasowie Liquorkonzentrationen beeinflussen können.

Das Design der Studie war so ausgerichtet, diese Einflussfaktoren weitestgehend zu minimieren.

5.3.1 Body-Mass-Index

Einen erheblichen Einfluss auf die Konzentrationen der untersuchten Peptide hat der Body-Mass-Index und der Körperfettanteil. So korreliert Leptin beispielsweise mit dem Körperfettanteil. Bei Übergewichtigen finden sich teilweise stark erhöhte Leptinplasmakonzentrationen [Couillard1997]. Gegenteiliges gilt für Ghrelin. Hier beobachtet man bei übergewichtigen Personen erniedrigte Plasmakonzentrationen und umgekehrt, bei Patienten mit Anorexia nervosa erhöhte Werte [Shiyya2002]. Es scheint also eine negative Korrelation zwischen dem Body-Mass-Index und den Ghrelinplasmakonzentration zu bestehen.

Im Rahmen dieser Studie bestand jedoch kein signifikanter Unterschied bezüglich des Body-Mass-Index zwischen den beiden Gruppen, sodass nicht von einer Beeinflussung durch das Gewicht ausgegangen werden muss.

5.3.2 Alter

Auch das Alter hat gewissen Einfluss auf die Konzentrationen einzelner neuroendokriner Peptide. So sinkt im fortgeschrittenen Alter die Plasmakonzentration von Leptin bei Frauen [Schautz2012].

Das Insulin-Liquor- / Serum-Verhältnis scheint negativ mit steigendem Alter zu korrelieren, im Gegensatz zu vielen anderen Substanzen (z.B. Albumin), für welche die Blut-Hirn-Schranke im Alter durchlässiger wird [Sartorius2015].

Da sich die Parkinson Patienten jedoch altersmäßig nicht signifikant von den Kontrollpersonen unterscheiden, ist nicht von einer Beeinflussung der Daten durch das Alter der Probanden auszugehen.

5.3.3 Geschlecht

Als Einflussfaktor muss auch das Geschlecht bedacht werden. Es konnte gezeigt werden, dass Frauen allgemein höhere Leptinplasmakonzentrationen aufweisen als Männer [Couillard1997] [Ostlund1996]. Bezüglich Ghrelinkonzentrationen herrscht in der Literatur Uneinigkeit. Teils wurden höhere Konzentrationen bei Männern beschrieben [Serra-Prat2009], in anderen Studien hingegen wiesen Frauen höhere Konzentrationen auf [Makovey2007] [Abu-Farha2014].

In der Geschlechterverteilung zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, sodass in dieser Studie kein Einfluss des Geschlechts auf die Konzentrationen der Peptide vorliegen dürfte.

5.3.4 Erkrankungen und Operationen

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes beeinträchtigen die Konzentrationen der neuroendokrinen Peptide. So weisen beispielsweise Menschen mit Leberzirrhose [El-Shehaby2010] oder Alkoholabhängigkeit [Kraus2005] veränderte Ghrelinkonzentrationen auf. Sowohl veränderte Ghrelin-, als auch Leptinkonzentrationen wurden im Zusammenhang mit *Helicobacter pylori* Gastritis beschrieben [Isomoto2005] [Roper2008] und im Rahmen einer chronischen Pankreatitis mit exokriner Insuffizienz wurden Veränderungen der PP-Plasmakonzentrationen beobachtet [Eddes2001]. Neben den beispielhaft beschriebenen Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes findet man auch bei Menschen mit Operationen des Magen-Darm-Trakts Änderungen in den Konzentrationen der neuroendokrinen Peptide. Als Beispiel sei hier die Gastrektomie genannt, nach welcher die Ghrelinproduktion (dadurch verursacht, dass Ghrelin hauptsächlich dem Magen entstammt) signifikant abnimmt [Jeon2004].

Im Rahmen der Anamnese wurde sorgfältig auf Vorerkrankungen sowie auf akute und chronische Erkrankung - insbesondere des Gastrointestinaltraktes - geachtet und in der sich anschließenden körperlichen Untersuchung auf Narben geachtet, welche auf eine stattgehabte Operation am Gastrointestinaltrakt hindeuten. Durch diese Maßnahmen wurde sichergestellt, die Ausschlusskriterien einzuhalten und einen Einfluss durch Operationen und Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes zu minimieren.

Durch ihre weitreichende Beteiligung an der Energiehomöostase des Körpers, liegen auch bei Stoffwechselerkrankungen veränderte Konzentrationen der Peptide im Plasma vor. Als Beispiel sei hier der Diabetes mellitus Typ II erwähnt, bei welchem es durch Insulinresistenz (insbesondere in Anfangsstadien bei ausreichender Syntheseleistung des Pankreas) zu einem Hyperinsulinismus kommen kann [AmericanDiabetesAssociation2010].

Im Rahmen der Anamnese der Probanden wurde nach einem bestehenden Diabetes mellitus gefragt, um diesen Einflussfaktor bei der späteren Analyse berücksichtigen zu können.

5.3.5 Medikamente

Es ist bekannt, dass Medikamente einen Einfluss auf die Konzentration neuroendokriner Peptide ausüben. So wirkt sich verabreichtes L-Dopa auf die Insulinkonzentration im Blut aus [Kansal1972] [Sirtori1972]. Bromocriptine, ein Dopamin-Rezeptor-Agonist (welcher auch zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 erprobt wurde [Cincotta2008]), inhibiert kurzfristig die Glukose vermittelte Insulinausschüttung [deLeeuwvanWeenen2010]. Auch die Ausschüttung des Pankreatischen Polypeptides wird durch dopaminerge Medikation beeinflusst [Pathak2004] [Stern1983]. Um den Einfluss der Medikamente auf die Konzentrationen der Peptide so gering wie möglich zu halten, erfolgte die Einnahme der letzten Medikamentendosis am Abend vor der Untersuchung. Ein Einfluss kann jedoch nicht gänzlich ausgeschlossen werden, da insbesondere einige Dopamin-Rezeptor-Agonisten teilweise lange Halbwertszeiten besitzen [Brecht1998].

5.3.6 Nahrungsaufnahme

Für Ghrelin wurde gezeigt, dass Fasten zu erhöhten und Nahrungsaufnahme zu erniedrigten Plasmakonzentrationen führt [Ariyasu2001]. Ebenso ist auch für Insulin seit langem bekannt, dass die Konzentration im Blut nach Nahrungsaufnahme, insbesondere durch Glukose vermittelt, ansteigt [Levine1964].

Die Blut- sowie Liquorproben wurden daher standardisiert im nüchternen Zustand (morgens vor dem Frühstück) abgenommen, um den Einfluss der Nahrungsaufnahme auszuschalten.

5.3.7 Zeitpunkt der Bestimmung

Da die Konzentrationen der neuroendokrinen Peptide gewissen zirkadianen Schwankungen unterliegen [Sinha1996] [Boden1996] [Laermans2015], erfolgten die Blutabnahme sowie die Liquorpunktion bei allen untersuchten Probanden morgens um circa 7.00 Uhr (± 15 min), um diesen Einflussfaktor auszuschalten.

5.3.8 Schrankenstörung

Störungen der Blut-Hirn-Schranke wie sie beispielsweise bei Multipler Sklerose [Schenk2016], Meningitis [deVries1997] oder Hirninfarkten [Abulrob2008] beobachtet werden, bedingen einen veränderten Übertritt neuroendokriner Peptide über die Blut-Hirn-Schranke. In dieser Studie wiesen 7 Probanden (4 Kontrollpersonen und 3 Parkinson Patienten) formal einen geringfügig erhöhten Albumin Liquor / Plasma Quotienten auf. Bei keinem dieser Probanden fanden sich jedoch zusätzliche Hinweise auf einen entzündlichen Prozess oder eine gestörte Blut-Hirn-Schranke. Aufgrund des Alters und der Begleiterkrankungen ist bei den 7 genannten Probanden der erhöhte Albumin Liquor / Plasma Quotient am ehesten auf Veränderungen der Liquorzirkulation beispielsweise bei degenerativen Veränderungen der Wirbelsäule zurückzuführen.

5.4 Ergebnisdiskussion

5.4.1 Ghrelin

- I. In dieser Studie unterschieden sich Parkinson Patienten hinsichtlich der Ghrelinkonzentration im Plasma nicht signifikant von Kontrollpersonen. Die Ghrelinkonzentrationen im Liquor lagen unterhalb der Nachweisgrenze, sodass keine Liquorkonzentrationen ermittelt werden konnten.
- II. Bei Parkinson Patienten, nicht jedoch bei Kontrollpersonen bestand eine negative Korrelation zwischen dem Alter und den Ghrelinplasmakonzentrationen.
- III. Frauen wiesen in dieser Studie höhere Ghrelinplasmakonzentrationen auf als Männer.
- IV. Es wurde eine negative Korrelation zwischen Ghrelinplasmakonzentrationen und dem Body-Mass-Index beobachtet.

Obwohl in dieser Studie keine veränderten Ghrelinkonzentrationen bei Parkinson Patienten nachgewiesen werden konnten, liegen Hinweise dafür vor, dass eine Verbindung zwischen dem Peptidhormon Ghrelin und dem Morbus Parkinson existiert. Ghrelinrezeptoren wurden in zahlreichen Arealen des zentralen Nervensystems nachgewiesen, unter anderem auch in Regionen, welche beim Morbus Parkinson bereits sehr früh von neurodegenerativen Prozessen betroffen sind [Braak2004], wie der *Substantia nigra* oder dem *Nucleus dorsalis nervi vagi* [Zigman2006].

Weiterhin weiß man, dass Ghrelin höhere Hirnfunktionen, wie Lernprozesse [Diano2006] beeinflusst und anxiolytische sowie antidepressive Effekte innezuhaben scheint [Lutter2008]. Anzeichen für eine Depression sowie die Symptome Angst, Pessimismus oder auch Panikattacken finden sich beim Morbus Parkinson gehäuft [Shulman2001].

Auch die Motilität des Gastrointestinaltraktes (insbesondere des Magens), welche bei Parkinson Patienten häufig bereits sehr früh gestört ist [Djaldetti1996], wird durch Ghrelin beeinflusst [Tack2006]. Unter anderem wurde gezeigt, dass die intravenöse Verabreichung von Ghrelin die Magenentleerung fördert [Asakawa2001] [Masuda2000].

Die Ghrelinausschüttung ist eng mit dem *Nervus vagus* (welcher beim Morbus Parkinson bereits sehr früh von neurodegenerativen Veränderungen betroffen ist

[Braak2004]) verknüpft [Williams2003]. Weitere Faktoren wie Insulin [Saad2002] und das sympathische Nervensystem [Mundinger2006] scheinen jedoch ebenfalls in die Regulation involviert zu sein [Gagnon2012].

Unger et al. beobachteten (ebenso wie in dieser Studie) keinen Unterschied bezüglich der nüchtern Ghrelinserumkonzentrationen zwischen Parkinson Patienten und Kontrollpersonen. Unterschiede wurden jedoch im postprandialen Ausschüttungsmuster von Ghrelin beobachtet [Unger2011].

Somit stellt sich die Frage, ob die Ghrelin-Regulation (insbesondere durch Neurodegeneration des *Nervus vagus*) beim Morbus Parkinson beeinträchtigt ist, jedoch beispielsweise durch Kompensationsmechanismen die basale Ghrelinkonzentration aufrecht erhalten werden kann.

Der derzeit beste Ansatz um zu klären, inwieweit Ghrelin an der Pathogenese des Morbus Parkinson beteiligt ist, sind Tiermodelle. Die am häufigsten verwendeten Modelle sind die beiden durch Toxine-induzierten Modelle, das 6-OHDA- (6-hydroxydopamine) [Ungerstedt1968] sowie das MPTP- (1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) Modell [Jackson-Lewis2007].

Im MPTP-Modell wurde gezeigt, dass Ghrelin neuroprotektive Effekte auf dopaminerge Neurone der *Substantia nigra* besitzt [Jiang2008] [Moon2009] [Andrews2009]. Auch eine Verbesserung der motorischen Symptome durch Ghrelin wurde beobachtet [Moon2009].

Diese Beobachtungen legen im Umkehrschluss die Vermutung nahe, dass erniedrigte Ghrelinkonzentrationen an der Entstehung des Morbus Parkinsons beteiligt sein könnten oder sich zumindest negativ auf die Symptomatik auswirken. Diese Vermutung wird dadurch gestützt, dass bei Parkinson Patienten, nicht jedoch bei Kontrollpersonen eine negative Korrelation der Ghrelinplasmakonzentrationen und dem Alter besteht.

Die beobachtete negative Korrelation zwischen Ghrelinplasmakonzentrationen und dem Body-Mass-Index wurde bereits in anderen Studien belegt [Shiyya2002] [Monti2006].

5.4.2 Ghrelin Liquorgängigkeit

Über ein komplex reguliertes Transportsystem überwindet Ghrelin die Blut-Hirn-Schranke [Banks2002], um zentralnervöse Effekte [Diano2006] [Lutter2008] zu bewirken. Dabei sind unterschiedliche Faktoren in die Regulation involviert und auch

pathophysiologischen Zustände scheinen eine Veränderung des Transports mit sich zu bringen [Banks2008].

Ob sich diese tierexperimentell gewonnenen Erkenntnisse auf den Menschen übertragen lassen, ist nicht abschließend geklärt, da Daten zu Ghrelinliquorkonzentrationen beim Menschen spärlich sind.

Tritos et al. beobachteten (ebenso wie für systemisches Ghrelin [Shiia2002]) eine negative Korrelation zwischen den nüchtern Ghrelinkonzentrationen im Liquor und dem Body-mass-Index [Tritos2003]. Popovic et al. fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Ghrelinliquorkonzentrationen von Chorea Huntington Patienten im Vergleich zu Gesunden, merkten jedoch an, dass der Liquortransport über die Blut-Hirn-Schranke beeinträchtigt sein könnte, da für Plasmakonzentrationen signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden [Popovic2004]. Unger et al. untermauerten die Hypothese, dass pathophysiologischen Zustände eine Veränderung des Ghrelintransports über die Blut-Hirn-Schranke bedingen können durch die Beobachtung, dass bei Patienten mit Multipler Sklerose sowohl eine Korrelation zwischen Serum- und Liquorghrelinkonzentration besteht, als auch signifikant höhere Liquorkonzentrationen im Vergleich zu Kontrollpersonen zu finden sind [Unger2013b]. Diese Studie erlaubt es nicht eine Aussage zu einer möglichen Plasma- / Liquorkorrelation oder einem veränderten Transport über die Blut-Hirn-Schranke zu treffen, da die Ghrelin Liquorkonzentrationen unterhalb der Nachweisgrenze lagen.

Vor dem Hintergrund, dass in verschiedenen Arealen des zentralen Nervensystems Ghrelin Rezeptoren nachgewiesen wurden [Zigman2006] und man weiß, dass Ghrelin Einfluss auf höhere Hirnfunktionen ausübt [Diano2006] [Lutter2008] und zentralnervöse Neurone vor Neurodegeneration schützen kann [Jiang2008] [Moon2009] [Andrews2009] ist es verwunderlich, dass Daten zu Liquorkonzentrationen bisher sehr spärlich sind. Insbesondere Daten zu Ghrelinkonzentrationen im Liquor von Parkinson Patienten sind nicht verfügbar. Die genauere Betrachtung dieser Konzentrationen wäre jedoch von Interesse, da - wie erwähnt - pathophysiologische Zustände unter Umständen auch beim Morbus Parkinson einen veränderten Ghrelintransport über die Blut-Hirn-Schranke bedingen könnten.

Unger et al. bestimmten 2013 erhöhte Ghrelinkonzentrationen im Liquor von Patienten mit Multipler Sklerose im Vergleich zu Kontrollen. Die gemessenen Konzentrationen lagen jedoch mit $4,6 \pm 2,5$ pg/ml für Patienten mit Multipler Sklerose und $3,8 \pm 2,0$ pg/ml unterhalb des in dieser Arbeit verwendeten Analyseverfahrens (MinDC Ghrelin: 13 pg/ml) [Unger2013b]. In folgenden Arbeiten zur Bestimmung von Ghrelinkonzentrationen im Liquor von Parkinson Patienten empfiehlt es sich, ein geeignetes Verfahren wie zum Beispiel ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) zu verwenden. Durch Unger et al. wurde gezeigt, dass Ghrelinkonzentrationen im Liquor prinzipiell bestimmbar sind - und unter Umständen auch unter pathophysiologischen Zuständen verändert sein könnten [Unger2013b].

Denkbar wäre hingegen, dass Ghrelin - insbesondere durch seine neuroprotektiven Eigenschaften begründet- in Zukunft in der Behandlung oder sogar zur Prävention des Morbus Parkinsons eingesetzt werden könnte. Weitere Studien, inwieweit sich erniedrigte Ghrelinkonzentrationen auf eine Parkinsonsymptomatik auswirken, wären im Vorfeld empfehlenswert. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass Ghrelin-Agonisten bereits erfolgreich im Hinblick auf andere Indikationen getestet wurden, wie z.B. Gewichtszunahme bei Tumorkachexie [Temel2016] oder Beschleunigung der Magenentleerung bei diabetischer Gastroparese [Lembo2016]. Obwohl Ghrelin derzeit als verhältnismäßig sicheres Therapeutikum gilt, müssen unter anderem Nebenwirkungen wie Insulinresistenz oder eine möglicherweise auftretende Lipolyse bedacht werden [Vestergaard2008].

Vielversprechend wäre auch die Betrachtung von Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörungen (einer Erkrankung die häufig dem Morbus Parkinson vorausgeht [Schenck1996]), da Unger et al. auch bei Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung eine verminderte postprandiale Ghrelinausschüttung beobachteten [Unger2011].

5.4.3 Leptin

- I. Parkinson Patienten unterschieden sich hinsichtlich ihrer Leptinkonzentration im Plasma sowie im Liquor nicht signifikant von den Kontrollpersonen. Deskriptiv zeigten sich jedoch niedrigere Plasma- sowie Liquorkonzentrationen bei den Parkinson Patienten.
- II. Bei Kontrollpersonen korrelierten die Leptinplasmakonzentrationen mit den Leptinliquorkonzentrationen; nicht jedoch bei Parkinson Patienten.
- III. Bei Parkinson Patienten bestand eine negative Korrelation zwischen Plasma- sowie Liquorkonzentrationen des Leptins und dem Alter. Bei Kontrollpersonen wurde keine Korrelation beobachtet.
- IV. Frauen wiesen höhere Leptinliquorkonzentrationen auf als Männer.
- V. Leptin korrelierte mit dem Body-Mass-Index.

Auch für Leptin liegen zahlreiche Hinweise vor, dass ein Zusammenhang zwischen diesem neuroendokrinen Peptid und dem Morbus Parkinson existiert.

Neben den im *Nucleus arcuatus* in hoher Dichte nachgewiesenen Leptinrezeptoren [Schwartz1996a], welche wahrscheinlich der Regulation der Nahrungsaufnahme dienen, wurden Rezeptoren auch in Arealen, welche für den Morbus Parkinson von besonderem Interesse sind (*Substantia nigra* [Figlewics2003]), nachgewiesen. Weiterhin gibt es Anhaltspunkte dafür, dass Leptin in die Dopaminhomöostase involviert ist [Roseberry2007]. Hagan et al. berichteten eine starke Korrelation zwischen der Dopaminkonzentration im Liquor und der Leptinkonzentration im Plasma [Hagan1999]. Es wird vermutet, dass exogen verabreichtes Leptin die Symptome einer Depression (welche beim Morbus Parkinson häufig als nicht-motorisches Symptom beobachtet wird [Shulman2001]) abschwächt und anxiolytische Eigenschaften besitzt [Lu2006] [Liu2010]. Diese im Tierversuch gemachten Beobachtungen konnten auch beim Menschen nachvollzogen werden; niedrige Leptinspiegel scheinen mit gesteigerten depressiven Symptomen zu korrelieren [Lawson2012] [Jow2006] und es sind Einflüsse auf Gedächtnisleistungen beschrieben [Farr2006] [Ghasemi2016].

Die bisher veröffentlichten Studien, welche Leptinkonzentrationen im Zusammenhang mit Parkinson Patienten untersuchten, konzentrierten sich auf Parkinson Patienten mit Gewichtsverlust. Man weiß, dass bei Gesunden eine starke Korrelation zwischen

Körperfett und gemessenen Leptinkonzentrationen im Serum besteht. Gleiches scheint auch für Parkinson Patienten zu gelten [Lorefält2009]. Schluckbeschwerden, ein erhöhter Energieverbrauch sowie Veränderungen des Geruchssinnes oder der gastralen Motilität stehen im Verdacht, bei Parkinson Patienten zu einem ungewollten Gewichtsverlust zu führen [Bachmann2006]. Somit ist es nicht weiter verwunderlich, dass Patienten mit Gewichtsverlust niedrigere Leptinkonzentrationen im Serum aufweisen [Fischer2010]. Dieser Zusammenhang zwischen dem Body-Mass-Index und Leptinkonzentrationen wurde in dieser Studie ebenfalls beobachtet. Sowohl bei den Kontrollpersonen als auch bei den Parkinson Patienten bestand eine Korrelation zwischen dem Body-Mass-Index und den gemessenen Leptinplasmakonzentrationen.

Diese Studie bestätigt die existierenden Studien, welche keine Assoziation zwischen Leptinkonzentrationen im Blut und der Diagnose eines Morbus Parkinson eruieren konnten [Ozdilek2014] [Rocha2014].

Neben den Einflüssen auf die Energiehomöostase sind weiterhin die experimentell beschriebenen neuroprotektiven Eigenschaften von Leptin von besonderem Interesse [Dicou2001] [Lu2006] [Ho2010]; insbesondere da diese Eigenschaften auch im Tiermodell nachvollzogen werden konnten. So konnten im 6-OHDA-Modell die dopaminergen Neurone der *Substantia nigra* vor Neurodegeneration geschützt werden [Weng2007].

5.4.4 Leptin Liquorgängigkeit

Als Peptidhormon ist Leptin zum Durchtritt durch die Blut-Hirn-Schranke auf einen spezifischen Transportmechanismus angewiesen [Banks1996]. Dadurch, dass Leptin als Sättigungssignal fungiert [Weigle1995], spielt es eine bedeutende Rolle in der Erforschung der Adipositas, weshalb einige Daten zu Liquorkonzentrationen existieren. Es ist bekannt, dass die Leptinkonzentrationen im Liquor mit denen im Serum korrelieren, wobei jedoch kein linearer Zusammenhang besteht und die Transportkapazität bei Übergewicht herabgesetzt ist [Caro1996] [Schwartz1996b] [Dötsch1997]. Auch Triglyceride setzen den Transport von Leptin über die Blut-Hirn-Schranke herab [Banks2004]. Umgekehrt scheinen Glukose sowie Insulin die Transportleistung zu erhöhen [Kastin2001]. Ob die Transportleistung im Rahmen eines

Morbus Parkinsons beeinträchtigt oder anderweitig beeinflusst wird, wie es für Ghrelin vermutet wird, ist momentan unbekannt. Diese Annahme wird dadurch gestützt, dass in dieser Studie bei Kontrollpersonen eine Korrelation zwischen Leptinplasma- und Liquorkonzentrationen beobachtet wurde. Diese Korrelation war bei Parkinson Patienten jedoch nicht nachweisbar. In Zukunft sollte diese Beobachtung an einem größeren Patientenkollektiv überprüft und in einem zweiten Schritt erforscht werden, ob tatsächlich ein veränderter Leptintransport über die Blut-Hirn-Schranke ursächlich für die fehlende Korrelation zwischen Plasma- und Liquorkonzentrationen bei Parkinson Patienten ist.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Leptin neben seinen Aufgaben in der Energiehomöostase auch Einflüsse auf höhere Hirnfunktionen ausübt. Durch die experimentell nachgewiesenen neuroprotektiven Eigenschaften, insbesondere auch im Parkinson Maus Modell ist die genauere Betrachtung des neuroendokrinen Peptides im Zusammenhang mit dem Morbus Parkinson vielversprechend. Es ist zu überprüfen, ob die Hypothese, dass erniedrigte Leptinspiegel, welche im Verdacht stehen zu kognitiven Defiziten zu führen [Johnston2014] auch an der Pathogenese des Morbus Parkinsons beteiligt sein könnten. Dass sich Leptin als Biomarker eignet, ist hingegen derzeit nicht absehbar.

5.4.5 Insulin

- I. Parkinson Patienten unterschieden sich hinsichtlich ihrer Insulinkonzentration im Plasma sowie im Liquor nicht signifikant von Kontrollpersonen. Es fiel jedoch eine Tendenz zu niedrigeren Insulinkonzentrationen im Liquor der Parkinson Patienten auf.
- II. Parkinson Patienten, welche als Komorbidität einen Diabetes mellitus Typ II (3 Parkinson Patienten) aufwiesen, hatten im Vergleich zu Parkinson Patienten ohne einen solchen (7 Parkinson Patienten) auffällige, jedoch nicht signifikant niedrigere Insulinkonzentrationen im Liquor.
- III. Bei Kontrollpersonen korrelierten die Insulinplasmakonzentrationen mit den Insulinliquorkonzentrationen. Bei Parkinson Patienten wurde keine Korrelation beobachtet.

Durch die Forschung der letzten Jahre begründet, besteht der Verdacht, dass dem Diabetes mellitus Typ II und dem Morbus Parkinson ähnliche pathophysiologische Veränderungen zugrunde liegen könnten [Aviles-Olmos2013]. Insbesondere oxidativer Stress wird bei beiden Erkrankungen als gemeinsamer Faktor vermutet. Es ist beschrieben, dass bis zu 80% aller Parkinson Patienten eine gestörte Glukosetoleranz aufweisen, also eine Vorstufe des Diabetes mellitus Typ II [Sandyk1993]. Außerdem scheint ein neben einem Morbus Parkinson als Komorbidität vorliegender Diabetes mellitus sowohl motorische, als auch kognitive Parkinson Symptome zu verschlechtern [Schwab1960] [Arvanitakis2007]. Ein möglicher Zusammenhang wird weiterhin durch die Tatsache unterstrichen, dass bei Parkinson Patienten ein Verlust von Insulinrezeptoren (welche in zahlreichen Arealen des zentralen Nervensystems nachweisbar sind [Hopkins1997]) in Neuronen der *Substantia nigra* nachgewiesen wurde [Moroo1991].

Man weiß inzwischen, dass Insulin neben der Aufrechterhaltung eines konstanten Blutglukosespiegels auch Einfluss auf höhere Hirnfunktionen nimmt, wie z.B. räumliche Lern- und Gedächtnisfunktionen [Benedict2004] [Babri2007] [Haj-ali2009] [Park2000].

Interessanterweise konnten in der MPTP-Maus neuroprotektive Effekte mittels Pioglitazone [Braidert2002] [Dehmer2004], beziehungsweise Rosiglitazone

[Schintu2009] - zwei zur Diabetes mellitus Behandlung zugelassenen Insulin-Sensitizer - nachgewiesen werden.

Neuroprotektive Eigenschaften wurden auch für Insulin direkt beschrieben [Duarte2005] [Mielke2005] und konnten ebenfalls im 6-OHDA-Parkinson-Maus-Modell nachvollzogen werden [Pang2016].

Durch die genannten Gründe wäre zu vermuten, dass auch bei Parkinson Patienten veränderte Insulinkonzentrationen vorliegen könnten und möglicherweise erniedrigte Insulinkonzentrationen einen Beitrag zum Krankheitsgeschehen leisten könnten. Sowohl bei Patienten mit Insulinresistenz [Yaffe2004], als auch bei Diabetes mellitus [Tilvis2004] [Hassing2004] beobachtet man einen starken Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer der beiden Erkrankungen und der Entwicklung kognitiver Beeinträchtigungen.

Burns et al. beschrieben bei Morbus Alzheimer Patienten mit höheren Insulinserumkonzentrationen minder schwere kognitive Beeinträchtigungen und geringer ausgeprägte Hirnatrophie als bei Patienten mit vergleichsweise niedrigeren Serumkonzentrationen, wobei unklar ist, ob es sich um Ursache oder Wirkung handelt [Burns2007]. Bei Parkinson Patienten sind vergleichbare Studien zu Insulinkonzentrationen nicht verfügbar.

5.4.6 Insulin Liquorgängigkeit

Um seinen Einfluss auf höhere Hirnfunktionen [Benedict2004] [Babri2007] [Hajali2009] auszuüben, überquert Insulin die Blut-Hirn-Schranke mittels eines sättigbaren Transporters [Banks1997]. Verschiedene Faktoren wie Übergewicht [Kaiyala2000], Glukokortikoide [Baura1996] oder Fasten [Strubbe1988] scheinen an der Regulation des Transportsystems beteiligt zu sein. Neben dem aus dem Pankreas stammenden und über die Blut-Hirn-Schranke transportiertem Insulin, wird auch vermutet, dass Insulin teilweise im zentralen Nervensystem selbst synthetisiert wird [Dorn1983]. Ähnlich wie für Ghrelin beschrieben, wird auch beim Transport des Insulins über die Blut-Hirn-Schranke davon ausgegangen, dass pathophysiologische Zustände - insbesondere auch ein Diabetes mellitus [Prasad2014] - einen veränderten Transport bedingen. Auch bei Alzheimer Patienten wurden erniedrigte Liquorinsulinkonzentrationen beobachtet und das Liquor / Plasma Insulinverhältnis unterschied sich von dem Gesunder [Craft1998].

Dies ließ sich auch in dieser Studie beobachten. Die bei Kontrollpersonen nachweisbare Korrelation zwischen Plasma- und Liquorkonzentrationen ließ sich bei Parkinson Patienten nicht beobachten, was den Verdacht nahe legt, dass auch beim Parkinson der Insulintransport über die Blut-Hirn-Schranke verändert sein könnte.

Trotz des zuvor beschriebenen Verdachtes, es könne ein Zusammenhang zwischen dem Diabetes mellitus und dem Morbus Parkinson existieren, ist verhältnismäßig wenig über Insulinliquorkonzentrationen bei Parkinson Patienten bekannt. Jiménez-Jiménez et al. bestimmten keine signifikant veränderten Insulinkonzentrationen im Liquor von Parkinson Patienten [Jiménez-Jiménez2000] und kommen damit zu dem gleichen Ergebnis wie diese Studie. Während man bei kurzfristig erhöhten peripheren Insulinkonzentrationen eine erhöhte Insulinaufnahme in den Liquor beobachtet [Wallum1987], scheint eine längerfristige Hyperinsulinämie die Aufnahme negativ zu beeinflussen [Kaiyala2000]. In dieser Studie wurden lediglich Tendenzen zu niedrigeren Insulinkonzentrationen bei Parkinson Patienten beobachtet. Die Parkinson Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ II hatten im Vergleich zu Parkinson Patienten ohne einen Diabetes mellitus nochmals niedrigere Insulinkonzentrationen im Liquor. Auch wenn die Gruppengröße der Diabetes mellitus Patienten sehr klein war, stehen die Beobachtungen im Einklang mit den erörterten Annahmen. Niedrige Insulinkonzentrationen im Liquor könnten so möglicherweise einen Beitrag bei der Entstehung des Morbus Parkinsons leisten. Diese Annahme sollte durch größer angelegte Studien verifiziert werden.

Es ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht absehbar, dass sich Insulin als Biomarker zur Parkinsondiagnostik eignen wird. Durch die beschriebenen neuroprotektiven Eigenschaften und die Hypothese, dass Veränderungen des Insulinhaushaltes in die Pathogenese des Morbus Parkinsons involviert sein könnten, werden in Zukunft Studien notwendig sein, die den tatsächlichen Einfluss ergründen.

5.4.7 GLP-1

Parkinson Patienten unterschieden sich hinsichtlich ihrer GLP-1-Konzentration im Plasma nicht signifikant von Kontrollpersonen. Die GLP-1-Konzentrationen im Liquor lagen unterhalb der Nachweisgrenze, sodass keine Liquorkonzentrationen ermittelt werden konnten.

Auch für GLP-1 wurden Rezeptoren in verschiedenen Arealen des zentralen Nervensystems - einschließlich der *Substantia nigra* - nachgewiesen [Campos1994] [Merchenthaler1999], was erste Hinweise auf einen Effekt auf zentralnervöse Vorgänge nahelegt. Dies konnte auch im Tierversuch gezeigt werden, indem man eine Beteiligung des GLP-1-Rezeptors an Lernvorgängen nachwies [During2003] [Isacson2011].

Zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ II erfolgte 2005 die Zulassung für Exenatid, einen GLP-1-Rezeptor-Agonisten. Es wirkt als Inkretinmimetikum auf die glukoseabhängige Anregung der Insulinsekretion und umgekehrt hemmend auf die Glukagonausschüttung. Neben diesen blutzuckersenkenden Effekten sind jedoch die in der Literatur beschriebenen neuroprotektiven Eigenschaften von Interesse [Perry2002]. Unter der Behandlung mit Exenatid-4 wurde eine Stimulation der Neurogenese im 6-OHDA-Parkinson-Tiermodell beobachtet [Bertilsson2008] [Harkavyi2008] und auch im LPS- (Lipopolysaccharid) Tiermodell nachvollzogen [Harkavyi2008]. Im MPTP-Tiermodell schützte Exenatid-4 die dopaminergen Neurone vor Degeneration und es wurde eine Verbesserung der motorischen Funktion beobachtet [Li2009]. Diese im Tierversuch gemachten Beobachtungen konnten auch beim Menschen nachvollzogen werden, wo unter Verabreichung von Exenatiden eine klinische Verbesserung der Parkinsonsymptomatik beobachtet wurde [Aviles-Olmos2013].

Die für GLP-1 umfassend beschriebenen neuroprotektiven Effekte und die Tatsache, dass GLP-1-Rezeptor-Agonisten bereits zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ II zugelassen sind, machen dieses neuroendokrine Peptid zu einem vielversprechenden Kandidaten auch für den Morbus Parkinson. Auch wenn unerwünschte Nebenwirkungen wie Gewichtsverlust, welcher häufig unter der Behandlung mit Exenatiden auftritt, bedacht werden müssen, wäre es von Nutzen in groß angelegten Studien den Nutzen der GLP-1-Rezeptor-Agonisten in der Parkinson Behandlung zu untersuchen.

Neben den zentralnervösen Effekten wurde für GLP-1 nachgewiesen, dass es an der Regulation der Magenentleerung beteiligt ist. Es scheint über den *Nervus vagus* vermittelt die Magenentleerung zu verzögern [Imeryüz1997].

Die Ausschüttung von GLP-1 selbst, wird ebenfalls durch den *Nervus vagus* beeinflusst [Rocca1999]. Da dieser Nerv im Rahmen des Morbus Parkinson bereits früh von Neurodegeneration betroffen ist [Braak2004], würde man erwarten, dass die Ausschüttung des Hormons im Verlauf der Erkrankung beeinträchtigt sein könnte.

Die Frage, inwiefern GLP-1 an der Pathogenese des Morbus Parkinson beteiligt ist, bleibt unklar. Es stellt sich die Frage ob erniedrigte GLP-1-Plasmakonzentrationen neurodegenerative Erkrankungen möglicherweise begünstigen könnten. Zumindest bei der Entstehung des Diabetes mellitus Typ II werden niedrige GLP-1-Konzentrationen als Risikofaktor angesehen [Lastya2014].

5.4.8 GLP-1 Liquorgängigkeit

GLP-1 überquert die Blut-Hirn-Schranke mittels Diffusion [Kastin2002] und wird auch im zentralen Nervensystem selbst synthetisiert [Larsen1997]. Auch die meisten GLP-1-Agonisten sind in der Lage die Blut-Hirn-Schranke zu überqueren [Kastin2002] [Kastin2003] [McClellan2011] [Hunter2012] [McGovern2012], was von besonderer Bedeutung ist, damit sie neben ihren peripheren Effekten auch neuroprotektiv auf die Neurone des zentralen Nervensystems wirken können. Daten zu Liquorkonzentrationen von GLP-1 sind in der Literatur bislang nicht verfügbar, insbesondere nicht bei Parkinson Patienten. Auch in dieser Studie lagen die Konzentrationen unterhalb der Nachweisgrenze, sodass diesbezüglich keine Aussage getroffen werden kann. Auch bezüglich eines möglicherweise beeinträchtigten Übertritts von GLP-1 über die Blut-Hirn-Schranke im Rahmen des Morbus Parkinson lässt sich durch die in dieser Studie nicht bestimmbaren GLP-1-Liquorkonzentrationen keine Aussage treffen.

Zusammenfassend ist zu bemerken, dass trotz der vielversprechenden Ergebnisse, welche bezüglich neuroprotektiven Eigenschaften des GLP-1 gewonnen wurden, nicht damit zu rechnen ist, dass sich GLP-1 als Biomarker zur Diagnostik des Morbus

Parkinson eignen könnte. Im Rahmen der Therapie hingegen könnte sich GLP-1 als nützliches Therapeutikum erweisen.

5.4.9 Pankreatisches Polypeptid

- I. Parkinson Patienten unterschieden sich hinsichtlich ihrer PP-Konzentration im Plasma sowie im Liquor nicht signifikant von Kontrollpersonen.
- II. Bei Kontrollpersonen korrelierten die PP-Plasmakonzentrationen mit den Liquorkonzentrationen. Bei Parkinson Patienten wurde keine Korrelation beobachtet.

Man weiß, dass die Ausschüttung des Pankreatischen Polypeptids über den *Nervus vagus* reguliert wird [Rudnicki1991]. Bei Patienten mit Zustand nach kompletter Vagotomie (= Durchtrennung aller Ästen des *Nervus vagus*) beobachtet man dementsprechend eine verminderte postprandiale PP Ausschüttung. Ein postprandialer Anstieg der PP-Konzentration um mehr als 50% ist ein starker Indikator für die Integrität des *Nervus vagus* [Balaji2002] [Schwartz1983]. Da jedoch eine selektive Vagotomie des Pankreas die postprandiale PP Ausschüttung nicht beeinträchtigt [Köhler1987], im Anschluss an eine antrale Vagotomie hingegen eine signifikant verringert Ausschüttung beobachtet wird [Debas1982], spricht viel dafür, dass durch vagale Reize der Magen zur Ausschüttung bestimmter Faktoren angeregt wird, welche ihrerseits die PP-Ausschüttung aus dem Pankreas anregen. In neuropathologischen Studien des Morbus Parkinson lassen sich Veränderungen in Form von Lewy-Körpern bereits früh im *Nucleus dorsalis nervi vagi* nachweisen [Braak2004] und in klinischen Studien beobachtete man sowohl bei Parkinson Patienten als auch bei Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung (möglicherweise eine Vorstufe des Morbus Parkinson [Schenck1996]) autonome Störungen [Buob2010] [Shibata2009] [Valappil2010]. Unger et al. vermuteten aus oben genannten Gründen, die postprandiale PP-Ausschüttung könnte bereits in frühen Stadien des Morbus Parkinson vermindert sein, was sich jedoch nicht bestätigte [Unger2013a]. Auch in dieser Studie wurden keine Auffälligkeiten bezüglich der basalen PP-Konzentrationen im Plasma bei Parkinson Patienten beobachtet. Somit stellt sich ähnlich wie bei Ghrelin (dessen Regulation ebenfalls über den *Nervus vagus* reguliert wird [Williams2003]) die Frage ob eventuell Kompensationsmechanismen existieren, welche die PP-Konzentrationen anfangs aufrecht erhalten können. Um dies zu klären, wäre es von Interesse, Parkinson Patienten in fortgeschritteneren Stadien hinsichtlich ihrer PP-Konzentrationen zu untersuchen.

5.4.10 Pankreatisches Polypeptid Liquorgängigkeit

Damit PP Einfluss auf die im zentralen Nervensystem beschriebenen Rezeptoren [Parker1999] [Whitcomb1997] [Sainsbury2010] nehmen kann, überwindet es die Blut-Hirn-Schranke mittels eines sättigbaren Transporters [Banks1995]. Es existieren Hinweise darauf, dass PP neben den Einflüssen auf den Energiehaushalt über den Neuropeptid Y4 Rezeptor bei der Entstehung von Angst, sowie Depressionen beteiligt sein könnte [Tasan2009] [Sainsbury2010]. Bezüglich neuroprotektiver Effekten ist jedoch im Vergleich zu anderen neuroendokrinen Peptiden bisher wenig bekannt. Im Hinblick auf veränderte Liquorkonzentrationen oder einen möglicherweise beeinträchtigten Transport im Rahmen eines Parkinson lässt sich mittels dieser Studie keine eindeutige Aussage treffen, da kein signifikanter Unterschied zwischen den PP-Liquorkonzentrationen von Parkinson Patienten und Kontrollpersonen bestand. Auch hinsichtlich der Korrelation zwischen Plasma- und Liquorkonzentrationen von PP bestand kein nennenswerter Unterschied zwischen Parkinson Patienten und Kontrollpersonen.

Dadurch, dass sich die PP Konzentrationen im Plasma von Parkinson Patienten nicht von den Konzentrationen der Kontrollpersonen unterschieden und Parkinson Patienten lediglich Tendenzen zu niedrigeren Liquorkonzentrationen aufwiesen, kommt man zu dem Schluss, dass sich PP in absehbarer Zukunft nicht zur Diagnostik des Morbus Parkinson eignen wird. Von wissenschaftlichem Interesse wäre es, die Hypothese zu überprüfen, ob Parkinson Patienten in einem weiter fortgeschrittenen Stadium mit weitreichenden neurodegenerativen Veränderungen möglicherweise veränderte PP-Konzentrationen aufweisen, welche anfangs möglicherweise noch durch Kompensationsmechanismen aufrecht erhalten werden könnten. Das Ziel, einen geeigneten Biomarker zu finden ließe sich jedoch so nicht erreichen, da die Diagnostik möglichst zu einem frühen Zeitpunkt erfolgen sollte, zu welchem lediglich geringfügige Schädigungen vorliegen.

5.4.11 Peptid YY

Parkinson Patienten unterschieden sich hinsichtlich ihrer PYY-Konzentration im Plasma nicht signifikant von Kontrollpersonen. Die PYY-Konzentrationen im Liquor lagen unterhalb der Nachweisgrenze, sodass keine Liquorkonzentrationen ermittelt werden konnten.

Peptid YY tritt in zwei verschiedenen Formen auf. Zum einen als PYY₁₋₃₆, zum anderen durch Dipeptidylpeptidase 4 (DPP IV) gespaltenes PYY₃₋₃₆. PYY₃₋₃₆ vermittelt seine Wirkungen hauptsächlich über den Neuropeptid-Y₂-Rezeptor [Dumont1995] einen der fünf bekannten Neuropeptid-Y-Rezeptoren [Michel1998]. Dieser wurde in zahlreichen Arealen des zentralen Nervensystems nachgewiesen [Gustafson1997] und steht im Verdacht, in zahlreiche Abläufe des Körpers involviert zu sein. Hier wären insbesondere die Beteiligung an Angst- sowie Stresszuständen zu nennen [Tschenett2003] [Carvajal2006] [Bacci2006].

Ein direkter Zusammenhang zwischen Peptid YY und dem Morbus Parkinson ist bisher in der Literatur nicht beschrieben. Ein direkter neuroprotektiver Effekt ist bisher im Vergleich zu den anderen neuroendokrinen Peptiden, ebensowenig wie für PP beschrieben. Für das strukturverwandte Neuropeptid Y hingegen wurde Neuroprotektion, unter anderem auch beim Morbus Parkinson nachgewiesen (bemerkenswerterweise über den Neuropeptid-Y₂-Rezeptor vermittelt) [Decressac2012].

Auch wurden bei Parkinson Patienten vermehrt NPY mRNA in den *Basalganglien* nachgewiesen [Cannizaro2003].

Als direkte Aktionen des PYY ist beschrieben, dass es Einfluss auf die Dopaminhomöostase nimmt [Adewale2005] [Adewale2007], welche beim Morbus Parkinson gestört ist.

Sowohl wurden für NPY zahlreiche neuroprotektive Effekte nachgewiesen, als auch Hinweise gefunden, dass Parkinson Patienten veränderte NPY-Liquorkonzentrationen aufweisen könnten. Da PYY eine starke Ähnlichkeit mit NPY aufweist und beide über die gleichen Rezeptoren wirken, bestand die Vermutung, dass Parkinson Patienten sich

bezüglich ihrer Plasma- sowie Liquor-PYY-Konzentrationen von Kontrollpersonen unterscheiden. Dies wurde in dieser Studie jedoch nicht bestätigt.

5.4.12 Peptid YY Liquorgängigkeit

PYY gelangt der Übertritt über die Blut-Hirn-Schranke mittels eines nicht sättigbaren Mechanismus, wahrscheinlich über Diffusion vermittelt [Nonaka2003].

Veränderungen der PYY-Liquorkonzentrationen sind im Zusammenhang mit neurologischen Erkrankungen bisher lediglich bei Schizophrenie beschrieben [Widerlöv1988].

Bezüglich des strukturverwandten NPY existieren widersprüchliche Daten zu Liquorkonzentrationen bei Parkinson Patienten. Während Martignoni et al. veränderte NPY-Liquorkonzentrationen bei Parkinson Patienten beobachteten [Martignoni1992], unterschieden sich die von Yaksh et al. untersuchten Parkinson Patienten hinsichtlich der NPY-Liquorkonzentrationen nicht von Kontrollpersonen [Yaksh1990].

Bezüglich eines veränderten Transports von PYY über die Blut-Hirn-Schranke lässt sich keine Aussage treffen, da die Liquorkonzentrationen nicht bestimmt werden konnten.

Es ist nicht davon auszugehen, dass sich PYY als Biomarker zur Diagnostik des Morbus Parkinson eignet. Weitere Schlussfolgerungen bezüglich PYY in der Pathogenese des Morbus Parkinsons sind zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich. Durch die enge Verwandtschaft mit dem NPY, welches bereits in Zusammenhang zum Morbus Parkinson gebracht wurde, wäre eine genauere Betrachtung des PYY jedoch vielversprechend.

5.4.13 GIP

- I. Parkinson Patienten unterschieden sich hinsichtlich ihrer GIP-Konzentration im Plasma sowie im Liquor nicht signifikant von den Kontrollpersonen.
- II. Bei Parkinson Patienten wurde eine Korrelation zwischen GIP-Plasma- und Liquorkonzentrationen beobachtet, nicht jedoch bei Kontrollpersonen.

Für GIP wurden - ähnlich wie für die anderen neuroendokrinen Peptide - in zahlreichen Arealen des zentralen Nervensystems (wie der *Substantia nigra*) Rezeptoren nachgewiesen [Usdin1993] [Nyberg2005] [Nyberg2007]. Man geht davon aus, dass GIP positive Effekte auf höhere Hirnfunktionen, wie Lernvorgänge oder das Erinnerungsvermögen ausübt [Faivre2013] [Porter2011].

Wie zuvor erwähnt, besteht der Verdacht, dass dem Morbus Parkinson und dem Diabetes mellitus teilweise die gleichen, oder ähnliche pathophysiologischen Veränderungen zugrunde liegen könnten [Aviles-Olmos2013]. Im Rahmen eines Diabetes mellitus sind veränderte GIP-Blutkonzentrationen sowie veränderte Ausschüttungsmuster beschrieben worden [Alssema2013]. Ob im Rahmen eines Morbus Parkinson ebenfalls veränderte Konzentrationen vorliegen, ist zum jetzigen Zeitpunkt unbekannt. In dieser Studie ergaben sich jedoch keine Veränderungen bei Parkinson Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen.

5.4.14 GIP Liquorgängigkeit

Man geht davon aus, dass GIP unter anderem im zentralen Nervensystem selbst produziert wird [Nyberg2005] [Nyberg2007], ob GIP jedoch die Blut-Hirn-Schranke in physiologisch relevanten Mengen überquert ist unklar [Campbell2013]. GIP wird im Blut physiologischerweise durch das Enzym Dipeptidyl Peptidase IV proteolytisch gespalten [Kieffer1995] und besitzt dadurch eine verhältnismäßig kurze Halbwertszeit. Aus diesem Grund bedient man sich in der Forschung der gegenüber der DPP IV resistenten GIP-Analoga [Irwin2006], welche die Blut-Hirn-Schranke überwinden, um Einfluss auf höhere Hirnfunktionen zu nehmen [Nyberg2007] [Gault2008] [Ding2006] und um die in der Literatur beschriebenen neuroprotektiven Effekte zu erzielen [Faivre2013]. Erst kürzlich konnte dies auch im MPTP-Parkinson-Modell beobachtet

werden, indem mittels eines GIP-Analogons eine Verbesserung der Parkinsonsymptomatik im Mausmodell erzielt wurde [Li2016].

Die in dieser Studie beobachtete Korrelation zwischen Plasma- und Liquor-GIP-Konzentrationen bei Parkinson Patienten, jedoch nicht bei Kontrollpersonen, ist eine überraschende Beobachtung, für die es derzeit keine eindeutige Erklärung gibt. Eine Möglichkeit wäre auch hier ein veränderter Transport über die Blut-Hirn-Schranke, wobei - wie zuvor erwähnt - nicht bekannt ist, inwieweit GIP in physiologisch relevanter Menge die Blut-Hirn-Schranke überquert. Weiterhin wäre eine verminderte Synthese im zentralen Nervensystem selbst als Ursache denkbar. Für diese Hypothese spräche auch, dass bei Parkinson Patienten tendenziell niedrigere GIP-Liquorkonzentrationen bestimmt wurden als bei Kontrollpersonen.

Als Biomarker zur Parkinson Diagnostik ist GIP zum jetzigen Zeitpunkt nicht geeignet. Weitere Studien zu GIP-Konzentrationen bei Parkinson Patienten wären jedoch von Interesse, um Hinweise zu erhalten, inwieweit sich veränderte Konzentrationen im Blut-, beziehungsweise im Liquor auf die Erkrankung auswirken. Da auch für GIP neuroprotektive Eigenschaften nachgewiesen wurden, ließe sich vermuten, dass erniedrigte Spiegel einen negativen Beitrag in der Entstehung neurodegenerativer Erkrankungen leisten.

5.5 Fazit

Das Ziel dieser Studie war es, erste Daten für die Konzentrationen bestimmter neuroendokriner Peptide im Plasma und Liquor und somit Hinweise für neuroendokrine Störungen bei Parkinson Patienten zu erhalten. Ziel war es, herauszufinden, ob die untersuchten neuroendokrinen Peptide (Ghrelin, Leptin, Insulin, PP, GIP, GLP-1, PYY) gegebenenfalls auch als Biomarker zur Diagnostik der Parkinson Erkrankung genutzt werden können.

Plasma- sowie Liquorkonzentrationen der neuroendokrinen Peptide bei Parkinson Patienten sind in der Literatur bisher nicht oder unzureichend beschrieben. Dies wurde versucht durch diese Studie nachzuholen.

Für keines der untersuchten Peptide wurden statistisch signifikant veränderte Konzentrationen bei Parkinson Patienten nachgewiesen. Weiterhin lagen die Liquorkonzentrationen teilweise unterhalb der Nachweisgrenze, sodass für Ghrelin, GLP-1 sowie für PYY keine Konzentrationen im Liquor bestimmt werden konnten. Auch unterlagen die Konzentrationen der Peptide teilweise großen interindividuellen Schwankungen.

Aus diesen genannten Gründen kommt man damit zum Schluss, dass sich keines der untersuchten Peptide als Biomarker zur Diagnostik eignet.

Selbst wenn sich in größer angelegten Studien herausstellen sollte, dass sich Parkinson Patienten hinsichtlich der Konzentrationen einzelner neuroendokriner Peptide von der Normalbevölkerung unterscheiden, so wäre zu erwarten, dass diese Unterschiede zu gering ausfallen, als dass sie für diagnostische Zwecke genutzt werden könnten.

Viele Faktoren sprechen jedoch dafür, dass den neuroendokrinen Peptiden eine bislang kaum erforschte Bedeutung beim Morbus Parkinson zukommt. Neben den neuroprotektiven Eigenschaften ist der Einfluss der Peptide auf gastrointestinale Prozesse [Imeryüz1997], welche beim Morbus Parkinson häufig gestört sind [Djaldeiti1996], zu nennen. Die neurodegenerativen Prozesse des *Nervus vagus* [Braak2004] (welcher an der Ausschüttung von PP [Rudnicki1991], GLP-1 [Rocca1999] sowie Ghrelin [Williams2003] beteiligt ist) und die Beobachtung, dass Parkinson Patienten ein verändertes postprandiales Ghrelin-Ausschüttungsmuster [Unger2011] aufweisen, unterstreichen diese Hypothese.

Ein weiterer Zusammenhang ergibt sich durch die geäußerte Hypothese, dass dem Morbus Parkinson und dem Diabetes mellitus die gleichen oder ähnliche pathophysiologischen Veränderungen zugrunde liegen [Aviles-Olmos2013].

Die genauere Betrachtung der Liquorkonzentrationen der neuroendokrinen Peptide bei Parkinson Patienten ist vor dem Hintergrund, dass gezeigt wurde, dass pathophysiologische Vorgänge einen veränderten Transport über die Blut-Hirn-Schranke bedingen können, von großem Interesse [Banks2008] [Craft1998]. Diese These wird auch durch diese Studie gestützt, da sich Unterschiede bezüglich der Plasma- / Liquorkorrelation der neuroendokrinen Peptide zwischen Parkinson Patienten und Kontrollpersonen zeigten.

In weiteren Studien sollte die Hypothese überprüft werden, ob möglicherweise erniedrigte Konzentrationen neuroendokriner Peptide einen Risikofaktor darstellen an Morbus Parkinson zu erkranken. Um weitere Erkenntnisse zu neuroendokrinen Störungen bei Parkinson Patienten zu erhalten, wäre auch die Betrachtung von Patienten in fortgeschritteneren Stadien vielversprechend.

Die beobachteten tendenziell niedrigeren Insulinkonzentrationen bei Parkinson Patienten (insbesondere der an Diabetes mellitus erkrankten Parkinson Patienten) und die Vermutung der gemeinsamen Pathogenese beider Erkrankungen geben Anlass, insbesondere dieses neuroendokrine Peptid im Zusammenhang mit dem Morbus Parkinson in weiteren Studien zu untersuchen.

5.6 Ausblick

Derzeit handelt es sich beim Morbus Parkinson um eine kausal nicht heilbare, kontinuierlich fortschreitende, neurodegenerative Erkrankung. Zur Behandlung steht zum jetzigen Zeitpunkt lediglich eine symptomatische Therapie zur Verfügung.

In zahlreichen Studien der letzten Jahre wurden neuroprotektive Eigenschaften für Insulin [Duarte2005] [Pang2016], GLP-1 [Perry2002] [Aviles-Olmos2013] [Li2009], GIP [Li2016] sowie Leptin [Dicou2001] nachgewiesen und Hinweise dafür gefunden, dass sich diese neuroendokrinen Peptide möglicherweise eines Tages zur Behandlung oder sogar zur Prävention des Morbus Parkinson einsetzen lassen.

Um dieses vielversprechende Ziel der kausalen Therapie zu realisieren, ist es - neben der Entwicklung einer neuroprotektiven Therapie - essentiell, Morbus Parkinson zu einem früheren Zeitpunkt diagnostizieren zu können.

6 Literaturverzeichnis

Abu-Farha M, Dehbi M, Noronha F, Tiss A, Alarouj M, Behbehani K, Bennakhi A, Elkum N (2014) Gender differences in ghrelin association with cardiometabolic risk factors in arab population. *International Journal of Endocrinology* 2014:730472

Abulrob A, Brunette E, Slinn J, Baumann E, Stanimirovic D (2008) Dynamic analysis of the blood-brain barrier disruption in experimental stroke using time domain in vivo fluorescence imaging. *Molecular Imaging* 7:248-262

Adewale AS, Macarthur H, Westfall TC (2005) Neuropeptide Y induced modulation of dopamine synthesis in the striatum. *Regulatory Peptides* 129:73-78

Adewale AS, Macarthur H, Westfall TC (2007) Neuropeptide Y-induced enhancement of the evoked release of newly synthesized dopamine in rat striatum: mediation by Y2 receptors. *Neuropharmacology* 52:1369-1402

Adrian TE, Besterman HS, Cooke TJ, Bloom SR, Barnes AJ, Russell RC (1977) Mechanism of pancreatic polypeptide release in man. *The Lancet* 1:161-163

Alssema M, Rijkelijhuizen JM, Holst JJ, Teerlink T, Scheffer PG, Eekhoff EM, Gastaldelli A, Mari A, Hart LM, Nijpels G, Dekker JM (2013) Preserved GLP-1 and exaggerated GIP secretion in type 2 diabetes and relationships with triglycerides and ALT. *European Journal of Endocrinology* 169:421-430

American Diabetes Association (2010) Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 33:e57

Andrews ZB, Erion D, Beiler R, Liu ZW, Abizaid A, Zigman J, Elsworth JD, Savitt JM, DiMarchi R, Tschoep M, Roth RH, Gao XB, Horvath TL (2009) Ghrelin promotes and protects nigrostriatal dopamine function via a UCP2-dependent mitochondrial mechanism. *The Journal of Neuroscience* 29:14057-14065

Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, Suda M, Koh T, Natsui K, Toyooka S, Shirakami G, Usui T, Shimatsu A, Doi K, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Nakao K (2001) Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 86:4753-4758

Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, Bennett DA (2007) Diabetes and parkinsonian signs in older persons. *Alzheimer Disease & Associated Disorders* 21:144-149

Asakawa A, Inui A, Kaga T, Yuzuriha H, Nagata T, Ueno N, Makino S, Fujimiya M, Niijima A, Fujino MA, Kasuga M (2001) Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology* 120:337-345

Asakawa A, Inui A, Yuzuriha H, Ueno N, Katsuura G, Fujimiya M, Fujino MA, Niijima A, Meguid MM, Kasuga M (2003) Characterization of the effects of pancreatic polypeptide in the regulation of energy balance. *Gastroenterology* 124:1325-1336

Aviles-Olmos I, Dickson J, Kefalopoulou Z, Djamshidian A, Ell P, Soderlund T, Whitton P, Wyse R, Isaacs T, Lees A, Limousin P, Foltynie T (2013) Exenatide and the treatment of patients with Parkinson's disease. *The Journal of Clinical Investigation* 123:2730-2736

Babri S, Badie HG, Khamenei S, Seyedlar MO (2007) Intrahippocampal insulin improves memory in a passive-avoidance task in male wistar rats. *Brain and Cognition* 64:86-91

Bacchi F, Mathé AA, Jiménez P, Stasi L, Arban R, Gerrard P, Caberlotto L (2006) Anxiolytic-like effect of the selective neuropeptide Y Y2 receptor antagonist BIIE0246 in the elevated plus-maze. *Peptides* 27:3202-3207

Bachmann CG, Trenkwalder C (2006) Body weight in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders* 21:1824-1830

Balaji NS, Crookes PF, Banki F, Hagen JA, Ardill JE, DeMeester TR (2002) A safe and noninvasive test for vagal integrity revisited. *Archives of Surgery* 137:954-958

Banks WA, Kastin AJ, Jaspan JB (1995) Regional variation in transport of pancreatic polypeptide across the blood-brain barrier of mice. *Pharmacology Biochemistry & Behavior* 51:139-147

Banks WA, Kastin AJ, Huang W, Jaspan JB, Maness LM (1996) Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides* 17:305-311

Banks WA, Jaspan JB, Huang W, Kastin AJ (1997) Transport of insulin across the blood-brain barrier: saturability at euglycemic doses of insulin. *Peptides* 18:1423-1429

Banks WA, Tschöp M, Robinson SM, Heiman ML (2002) Extent and direction of ghrelin transport across the blood-brain barrier is determined by its unique primary structure. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 302:822-827

Banks WA, Coon AB, Robinson SM, Moinuddin A, Shultz JM, Nakaoke R, Morley JE (2004) Triglycerides induce leptin resistance at the blood-brain barrier. *Diabetes* 53:1253-1260

Banks WA, Burney BO, Robinson SM (2008) Effects of triglycerides, obesity, and starvation on ghrelin transport across the blood-brain barrier. *Peptides* 29:2061-2065

Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Cohen MA, Dakin CL, Wren AM, Brynes AE, Low MJ, Ghatei MA, Cone RD, Bloom SR (2002) Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature* 418:650-654

Baura GD, Foster DM, Kaiyala K, Porte D Jr, Kahn SE, Schwartz MW (1996) Insulin transport from plasma into the central nervous system is inhibited by dexamethasone in dogs. *Diabetes* 45:86-90

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J (1961) An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry* 4:561-571

Bell GI, Santerre RF, Mullenbach GT (1983) Hamster preproglucagon contains the sequence of glucagon and two related peptides. *Nature* 302:716-718

Benedict C, Hallschmid M, Hatke A, Schultes B, Fehm HL, Born J, Kern W (2004) Intranasal insulin improves memory in humans. *Psychoneuroendocrinology* 29:1326-1334

Bertilsson G, Patrone C, Zachrisson O, Andersson A, Dannaeus K, Heidrich J, Kortesmaa J, Mercer A, Nielsen E, Rönnholm H, Wikström L (2008) Peptide hormone exendin-4 stimulates subventricular zone neurogenesis in the adult rodent brain and induces recovery in an animal model of Parkinson's disease. *Journal of Neuroscience Research* 86:326-338

Betarbet R, Sherer TB, Greenamyre JT (2002) Animal models of Parkinson's disease. *BioEssays* 24:308-318

Bock R, Nießner R (2014) Trennungen durch einseitige Wiederholung. *Trennungsmethoden der Analytischen Chemie* Berlin: De Gruyter, pp. 322-329

Boden G, Ruiz J, Urbain JL, Chen X (1996) Evidence for a circadian rhythm of insulin secretion. *American Journal of Physiology* 271:E246-E252

Bologna M, Fabbrini G, Marsili L, Defazio G, Thompson PD, Berardelli A (2013) Facial bradykinesia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 84:681-685

Bortz J, Schuster C (2010a) Tests zur Überprüfung von Unterschiedshypothesen. *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler* Berlin / Heidelberg: Springer, pp. 117-136

Bortz J, Schuster C (2010b) Korrelation. *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler* Berlin / Heidelberg: Springer, pp. 153-182

Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Del Tredici K (2004) Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell and Tissue Research* 318:121-134

Braak H, Del Tredici K (2006) Pathologische Veränderungen bei sporadischem Morbus Parkinson - Induziert ein neurotropes Pathogen die Erkrankung? *Forschung Frankfurt* 1:26-33

Brecht HM (1998) Dopaminagonisten im Vergleich. *Aktuelle Neurologie* 25:310-316

Breidert T, Callebert J, Heneka MT, Landreth G, Launay JM, Hirsch EC (2002) Protective action of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist pioglitazone in a mouse model of Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry* 82:615-624

Buob A, Winter H, Kindermann M, Becker G, Möller JC, Oertel WH, Böhm M (2010) Parasympathetic but not sympathetic cardiac dysfunction at early stages of Parkinson's disease. *Clinical Research in Cardiology* 99:701-706

Burns JM, Donnelly JE, Anderson HS, Mayo MS, Spencer-Gardner L, Thomas G, Cronk BB, Haddad Z, Klima D, Hansen D, Brooks WM (2007) Peripheral insulin and brain structure in early Alzheimer disease. *Neurology* 69:1094-1104

Camargo SM, Vuille-dit-Bille RN, Mariotta L, Ramadan T, Huggel K, Singer D, Götze O, Verrey F (2014) The molecular mechanism of intestinal levodopa absorption and its possible implications for the treatment of Parkinson's disease. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 351:114-123

Caminos JE, Tena-Sempere M, Gaytán F, Sanchez-Criado JE, Barreiro ML, Nogueiras R, Casanueva FF, Aguilar E, Diéguez C (2003) Expression of ghrelin in the cyclic and pregnant rat ovary. *Endocrinology* 144:1594-1602

Campbell JE, Drucker DJ (2013) Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metabolism* 17:819-837

Campos RV, Lee YC, Drucker DJ (1994) Divergent tissue-specific and developmental expression of receptors for glucagon and glucagon-like peptide-1 in the mouse. *Endocrinology* 134:2156-2164

Cannizzaro C, Tel BC, Rose S, Zeng BY, Jenner P (2003) Increased neuropeptide Y mRNA expression in striatum in Parkinson's disease. *Brain Research. Molecular Brain Research* 110:169-176

Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian JP, Opentanova I, Goldman WH, Lynn RB, Zhang PL, Sinha MK, Considine RV (1996) Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *The Lancet* 348:159-161

Carvajal C, Dumont Y, Herzog H, Quirion R (2006) Emotional behavior in aged neuropeptide Y (NPY) Y2 knockout mice. *Journal of Molecular Neuroscience* 28:239-245

Chaudhuri JD (2000) Blood brain barrier and infection. *Medical Science Monitor* 6:1213-1222

Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AH, Stocchi F, Sethi K, Odin P, Brown RG, Koller W, Barone P, MacPhee G, Kelly L, Rabey M, MacMahon D, Thomas S, Ondo W, Rye D, Forbes A, Tluk S, Dhawan V, Bowron A, Williams AJ, Olanow CW (2006) International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *Movement Disorders* 21:916-923

Choi WS, Yoon SY, Oh TH, Choi EJ, O'Malley KL, Oh YJ (1999) Two distinct mechanisms are involved in 6-hydroxydopamine- and MPP+-induced dopaminergic neuronal cell death: role of caspases, ROS, and JNK. *Journal of Neuroscience Research* 57:86-94

Cincotta AH, Gaziano JM, Ezrokhi M, Scranton RE (2008) Cycloset (Quick-Release Bromocriptine Mesylate), a novel centrally acting treatment for type 2 diabetes. *Diabetologia* 51:80

Cotzias GC, Papavasiliou PS, Gellene R (1969) Modification of Parkinsonism-chronic treatment with L-dopa. *The New England Journal of Medicine* 280:337-345

Couillard C, Mauriège P, Prud'homme D, Nadeau A, Tremblay A, Bouchard C, Després JP (1997) Plasma leptin concentrations: gender differences and associations with metabolic risk factors for cardiovascular disease. *Diabetologia* 40:1178-1184

Craft S, Peskind E, Schwartz MW, Schellenberg GD, Raskind M, Porte D Jr. (1998) Cerebrospinal fluid and plasma insulin levels in Alzheimer's disease: relationship to severity of dementia and apolipoprotein E genotype. *Neurology* 50:164-168

Critchley EM (1981) Speech disorders of Parkinsonism: a review. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 44:751-758

Cummings JL (1988) Intellectual impairment in Parkinson's disease: clinical, pathologic, and biochemical correlates. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 1:24-36

de Lau LM, Breteler MM (2006) Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology* 5:525-535

de Lau LM, Verbaan D, Marinus J, van Hilten JJ (2014) Survival in Parkinson's disease. Relation with motor and non-motor features. *Parkinsonism and Related Disorders* 20:613-616

de Leeuw van Weenen JE, Parlevliet ET, Maechler P, Havekes LM, Romijn JA, Ouwens DM, Pijl H, Guigas B (2010) The dopamine receptor D2 agonist bromocriptine inhibits glucose-stimulated insulin secretion by direct activation of the alpha2-adrenergic receptors in beta cells. *Biochemical Pharmacology* 79:1827-1836

de Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM, Dartigues JF, Amaducci L, Lopez-Pousa S, Manubens-Bertran JM, Alperovitch A, Rocca WA (1997) Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 62:10-15

de Vries HE, Kuiper J, de Boer AG, Van Berkel TJ, Breimer DD (1997) The blood-brain barrier in neuroinflammatory diseases. *Pharmacological Reviews* 49:143-155

Du Prel JB, Röhrig B, Hommel G, Blettner M (2010) Choosing Statistical Tests: Part 12 of a Series on Evaluation of Scientific Publications. *Deutsches Ärzteblatt International* 107:343–348

Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Sukanuma T, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M (2000) Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology* 141:4255-4261

Debas HT, Taylor IL, Seal AM, Passaro EP Jr (1982) Evidence for vagus-dependent pancreatic polypeptide-releasing factor in the antrum: studies with the autotransplanted dog pancreas. *Surgery* 92:309-314

Decressac M, Barker RA (2012) Neuropeptide Y and its role in CNS disease and repair. *Experimental Neurology* 238:265-272

Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group (2001) Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *The New England Journal of Medicine* 345:956-963

Dehmer T, Heneka MT, Sastre M, Dichgans J, Schulz JB (2004) Protection by pioglitazone in the MPTP model of Parkinson's disease correlates with I kappa B alpha induction and block of NF kappa B and iNOS activation. *Journal of Neurochemistry* 88:494-501

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2012) Parkinson Syndrome - Diagnostik und Therapie. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie* URL: http://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2012/pdf/030-0101_S2k_Parkinson-Syndrome_Diagnostik_Therapie_2012_verlaengert.pdf

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (2015) Unipolare Depression. *S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie* URL: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/depression/depression-2aufl-vers5-lang.pdf>

Diano S, Farr SA, Benoit SC, McNay EC, da Silva I, Horvath B, Gaskin FS, Nonaka N, Jaeger LB, Banks WA, Morley JE, Pinto S, Sherwin RS, Xu L, Yamada KA, Sleeman MW, Tschöp MH, Horvath TL (2006) Ghrelin controls hippocampal spine synapse density and memory performance. *Nature Neuroscience* 9:381-388

Dicou E, Attoub S, Gressens P (2001) Neuroprotective effects of leptin in vivo and in vitro. *NeuroReport* 12:3947-3951

Ding KH, Zhong Q, Xie D, Chen HX, Della-Fera MA, Bollag RJ, Bollag WB, Gujral R, Kang B, Sridhar S, Baile C, Curl W, Isales CM (2006) Effects of glucose-dependent insulinotropic peptide on behavior. *Peptides* 27:2750-2755

Djaldetti R, Baron J, Ziv I, Melamed E (1996) Gastric emptying in Parkinson's disease: patients with and without response fluctuations. *Neurology* 46:1051-1054

Dorn A, Bernstein HG, Rinne A, Ziegler M, Hahn HJ, Ansorge S (1983) Insulin- and glucagonlike peptides in the brain. *The Anatomical Record* 207:69-77

Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, Marshall FJ, Ravina BM, Schifitto G, Siderowf A, Tanner CM (2007) Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology* 68:384-386

Dötsch J, Adelman M, Englaro P, Dötsch A, Hänze J, Blum WF, Kiess W, Rascher W (1997) Relation of leptin and neuropeptide Y in human blood and cerebrospinal fluid. *Journal of the Neurological Sciences* 151:185-188

Doty RL (2007) Olfaction in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 13:225-228

Duarte AI, Santos MS, Oliveira CR, Rego AC (2005) Insulin neuroprotection against oxidative stress in cortical neurons--involvement of uric acid and glutathione antioxidant defenses. *Free Radical Biology and Medicine* 39:876-889

Dumont Y, Fournier A, St-Pierre S, Quirion R (1995) Characterization of neuropeptide Y binding sites in rat brain membrane preparations using [125I][Leu31,Pro34]peptide YY and [125I]peptide YY3-36 as selective Y1 and Y2 radioligands. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 272:673-680

Dupre J, Ross SA, Watson D, Brown JC (1973) Stimulation of insulin secretion by gastric inhibitory polypeptide in man. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 37:826-828

During MJ, Cao L, Zuzga DS, Francis JS, Fitzsimons HL, Jiao X, Bland RJ, Klugmann M, Banks WA, Drucker DJ, Haile CN (2003) Glucagon-like peptide-1 receptor is involved in learning and neuroprotection. *Nature Medicine* 9:1173-1179

Eddes EH, Verkijk M, Gielkens HA, Biemond I, Bemelman W, Lamers CB, Masclee AA (2001) Pancreatic polypeptide secretion in patients with chronic pancreatitis and after pancreatic surgery. *International Journal of Pancreatology* 29:173-180

Elshal MF, McCoy JP (2006) Multiplex bead array assays: performance evaluation and comparison of sensitivity to ELISA. *Methods* 38:317-323

El-Shehaby AM, Obaia EM, Alwakil SS, Hiekal AA (2010) Total and acylated ghrelin in liver cirrhosis: correlation with clinical and nutritional status. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 70:252-258

Fahn S, Elton RL, Members of the UPDRS Development Committee (1987) Unified Parkinson's disease rating scale In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB, editors. *Recent developments in Parkinson's disease, Vol. 2.* pp 153–163, 293–304.

Fahn S (2015) The medical treatment of Parkinson disease from James Parkinson to George Cotzias. *Movement Disorders* 30:4-18

Faivre E, Hölscher C (2013) D-Ala²GIP facilitated synaptic plasticity and reduces plaque load in aged wild type mice and in an Alzheimer's disease mouse model. *Journal of Alzheimer's disease* 35:267-283

Farr SA, Banks WA, Morley JE (2006) Effects of leptin on memory processing. *Peptides* 27:1420-14205

Fearnley JM, Lees AJ (1991) Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 114:2283-2301

Figlewicz DP, Evans SB, Murphy J, Hoen M, Baskin DG (2003) Expression of receptors for insulin and leptin in the ventral tegmental area/substantia nigra (VTA/SN) of the rat. *Brain Research* 964:107-115

Fisher RA (1922) On the mathematical foundations of theoretical statistics. *Philosophical Transactions of the Royal Society* 222:309-368

Fiszer U, Michałowska M, Baranowska B, Wolińska-Witort E, Jeske W, Jethon M, Piaścik-Gromada M, Marcinowska-Suchowierska E (2010) Leptin and ghrelin concentrations and weight loss in Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica* 121:230-236

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* 12:189-198

Gagnon J, Anini Y (2012) Insulin and norepinephrine regulate ghrelin secretion from a rat primary stomach cell culture. *Endocrinology* 153:3646-3656

Gault VA, Kerr BD, Irwin N, Flatt PR (2008) C-terminal mini-PEGylation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide exhibits metabolic stability and improved glucose homeostasis in dietary-induced diabetes. *Biochemical Pharmacology* 75:2325-2333

Ghasemi M, Zendeabad B, Zabihi H, Hosseini M, Hadjzadeh MA, Hayatdavoudi P (2016) Beneficial Effect of Leptin on Spatial Learning and Memory in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Balkan Medical Journal* 33:102-107

Giladi N, McDermott MP, Fahn S, Przedborski S, Jankovic J, Stern M, Tanner C, Parkinson Study Group (2001) Freezing of gait in PD: prospective assessment in the DATATOP cohort. *Neurology* 56:1712-1721

Glinka Y, Gassen M, Youdim MB (1997) Mechanism of 6-hydroxydopamine neurotoxicity. *Journal of Neural Transmission. Supplementa* 50:50-57

Gustafson EL, Smith KE, Durkin MM, Walker MW, Gerald C, Weinshank R, Branchek TA (1997) Distribution of the neuropeptide Y Y2 receptor mRNA in rat central nervous system. *Brain Research. Molecular Brain Research* 46:223-235

Hagan MM, Havel PJ, Seeley RJ, Woods SC, Ekhaton NN, Baker DG, Hill KK, Wortman MD, Miller AH, Gingerich RL, Geraciotti TD (1999) Cerebrospinal fluid and plasma leptin measurements: covariability with dopamine and cortisol in fasting humans. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 84:3579-3585

Haj-ali V, Mohaddes G, Babri SH (2009) Intracerebroventricular insulin improves spatial learning and memory in male Wistar rats. *Behavioral Neuroscience* 123:1309-1314

Harkavyi A, Abuirmeileh A, Lever R, Kingsbury AE, Biggs CS, Whitton PS (2008) *Journal of Neuroinflammation* 5:19

Hassing LB, Hofer SM, Nilsson SE, Berg S, Pedersen NL, McClearn G, Johansson B (2004) Comorbid type 2 diabetes mellitus and hypertension exacerbates cognitive decline: evidence from a longitudinal study. *Age and Ageing* 33:355-361

Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H (2007) Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 33:599-614

Hengesbach S, Hinkelbein J, Genzwürker H, Neuhaus C, Kollrack Y (2013) Lumbalpunktion. *Checkliste Medical Skills* Georg Thieme Verlag, pp. 174-177

Ho PW, Liu HF, Ho JW, Zhang WY, Chu AC, Kwok KH, Ge X, Chan KH, Ramsden DB, Ho SL (2010) Mitochondrial uncoupling protein-2 (UCP2) mediates leptin protection against MPP+ toxicity in neuronal cells. *Neurotoxicity Research* 17:332-343

Hoehn MM, Yahr MD (1967) Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 17:427-442

Holm S (1979) A Simple Sequentially Rejective Multiple Test Procedure. *Scandinavian Journal of Statistics* 6:65-70

Hopkins DF, Williams G (1997) Insulin receptors are widely distributed in human brain and bind human and porcine insulin with equal affinity. *Diabetic Medicine* 14:1044-1050

Horani MH, Mooradian AD (2003) Effect of diabetes on the blood brain barrier. *Current Pharmaceutical Design* 9:833-840

Huber JD (2008) Diabetes, cognitive function, and the blood-brain barrier. *Current Pharmaceutical Design* 14:1594-1600

Hunter K, Hölscher C (2012) Drugs developed to treat diabetes, liraglutide and lixisenatide, cross the blood brain barrier and enhance neurogenesis. *BMC Neuroscience* 13:33

Imeryüz N, Yeğen BC, Bozkurt A, Coşkun T, Villanueva-Peñacarrillo ML, Ulusoy NB (1997) Glucagon-like peptide-1 inhibits gastric emptying via vagal afferent-mediated central mechanisms. *American Journal of Physiology* 273:G920-927

Inagaki N, Seino Y, Takeda J, Yano H, Yamada Y, Bell GI, Eddy RL, Fukushima Y, Byers MG, Shows TB, Imura H (1989) Gastric inhibitory polypeptide: structure and chromosomal localization of the human gene. *Molecular Endocrinology* 3:1014-1021

Irwin N, O'Harte FP, Gault VA, Green BD, Greer B, Harriott P, Bailey CJ, Flatt PR (2006) GIP(Lys16PAL) and GIP(Lys37PAL): novel long-acting acylated analogues of glucose-dependent insulintropic polypeptide with improved antidiabetic potential. *Journal of Medicinal Chemistry* 49:1047-1054

Isacson R, Nielsen E, Dannaeus K, Bertilsson G, Patrone C, Zachrisson O, Wikström L (2011) The glucagon-like peptide 1 receptor agonist exendin-4 improves reference memory performance and decreases immobility in the forced swim test. *European Journal of Pharmacology* 650:249-255

Isomoto H, Ueno H, Saenko VA, Mondal MS, Nishi Y, Kawano N, Ohnita K, Mizuta Y, Ohtsuru A, Yamashita S, Nakazato M, Kohno S (2005) Impact of Helicobacter pylori infection on gastric and plasma ghrelin dynamics in humans. *American Journal of Gastroenterology* 100:1711-1720

Jackson-Lewis V, Przedborski S (2007) Protocol for the MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Nature Protocols* 2:141-151

Jankovic J (2005) Motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease: clinical manifestations. *Movement Disorders* 20:11-16

Jeon TY, Lee S, Kim HH, Kim YJ, Son HC, Kim DH, Sim MS (2004) Changes in plasma ghrelin concentration immediately after gastrectomy in patients with early gastric cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 89:5392-5396

Jiang H, Li LJ, Wang J, Xie JX (2008) Ghrelin antagonizes MPTP-induced neurotoxicity to the dopaminergic neurons in mouse substantia nigra. *Experimental Neurology* 212:532-537

Jiménez-Jiménez FJ, Molina JA, Vargas C, Gómez P, De Bustos F, Zurdo M, Gómez-Escalonilla C, Barcenilla B, Berbel A, Camacho A, Arenas J (2000) Normal cerebrospinal fluid levels of insulin in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission* 107:445-449

Johnston JM, Hu WT, Fardo DW, Greco SJ, Perry G, Montine TJ, Trojanowski JQ, Shaw LM, Ashford JW, Tezapsidis N1; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2014) *Current Alzheimer Research* 11:165-174

Jow GM, Yang TT, Chen CL (2006) Leptin and cholesterol levels are low in major depressive disorder, but high in schizophrenia. *Journal of Affective Disorders* 90:21-27

Kaiyala KJ, Prigeon RL, Kahn SE, Woods SC, Schwartz MW (2000) Obesity induced by a high-fat diet is associated with reduced brain insulin transport in dogs. *Diabetes* 49:1525-1533

Kansal PC, Buse J, Talbert OR, Buse MG (1972) The effect of L-dopa on plasma growth hormone, insulin, and thyroxine. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 34:99-105

Kastin AJ, Akerstrom V (2001) Glucose and insulin increase the transport of leptin through the blood-brain barrier in normal mice but not in streptozotocin-diabetic mice. *Neuroendocrinology* 73:237-242

Kastin AJ, Akerstrom V, Pan W (2002) Interactions of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) with the blood-brain barrier. *Journal of Molecular Neuroscience* 18:7-14

Kastin AJ, Akerstrom V (2003) Entry of exendin-4 into brain is rapid but may be limited at high doses. *International Journal of Obesity* 27:313-318

Kieffer TJ, McIntosh CH, Pederson RA (1995) Degradation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and truncated glucagon-like peptide 1 in vitro and in vivo by dipeptidyl peptidase IV. *Endocrinology* 136:3585-3596

Kimmel JR, Hayden LJ, Pollock HG (1975) Isolation and characterization of a new pancreatic polypeptide hormone. *The Journal of Biological Chemistry* 250:9369-9376

Köhler H, Becker HD (1987) Total denervation of the pancreas does not alter the pancreatic polypeptide response to food intake. *Digestion* 37:149-155

Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K (1999) Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 402:656-660

Kraus T, Schanze A, Gröschl M, Bayerlein K, Hillemacher T, Reulbach U, Kornhuber J, Bleich S (2005) *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 29:2154-2157

Kreymann B, Williams G, Ghatei MA, Bloom SR (1987) Glucagon-like peptide-1 7-36: a physiological incretin in man. *The Lancet* 2:1300-13004

Kumar R, Agarwal AK, Seth PK (1995) Free radical-generated neurotoxicity of 6-hydroxydopamine. *Journal of Neurochemistry* 64:1703-1707

Laermans J, Vancleef L, Tack J, Depoortere I (2015) Role of the clock gene Bmal1 and the gastric ghrelin-secreting cell in the circadian regulation of the ghrelin-GOAT system. *Scientific Reports* 5:16748

Langston JW, Ballard P, Tetrad JW, Irwin I (1983) Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science* 219:979-980

Larsen PJ, Tang-Christensen M, Holst JJ, Orskov C (1997) Distribution of glucagon-like peptide-1 and other proglucagon-derived peptides in the rat hypothalamus and brainstem. *Neuroscience* 77:257-270

Lastya A, Saraswati MR, Suastika K (2014) The low level of glucagon-like peptide-1 (glp-1) is a risk factor of type 2 diabetes mellitus. *BMC Research Notes* 7:849

Lawson EA, Miller KK, Blum JI, Meenaghan E, Misra M, Eddy KT, Herzog DB, Klibanski A (2012) Leptin levels are associated with decreased depressive symptoms in women across the weight spectrum, independent of body fat. *Clinical Endocrinology* 76:520-525

Lebouvier T, Neunlist M, Bruley des Varannes S, Coron E, Drouard A, N'Guyen JM, Chaumette T, Tasselli M, Paillusson S, Flamand M, Galmiche JP, Damier P, Derkinderen P (2010) Colonic biopsies to assess the neuropathology of Parkinson's disease and its relationship with symptoms. *PLoS One* 5:e12728

Lembo A, Camilleri M, McCallum R, Sastre R, Breton C, Spence S, White J, Currie M, Gottesdiener K, Stoner E; RM-131-004 Trial Group (2016) Relamorelin Reduces Vomiting Frequency and Severity and Accelerates Gastric Emptying in Adults With Diabetic Gastroparesis. *Gastroenterology* 151:87-96

Levine R, Mahler R (1964) PRODUCTION, SECRETION, AND AVAILABILITY OF INSULIN. *Annual Review of Medicine* 15:413-432

Lewy FH (1912) Paralysis Agitans. *Handbuch der Neurologie (ed. Lewandowsky M)*, Berlin: Julius Springer, pp. 920-933

Li Y, Perry T, Kindy MS, Harvey BK, Tweedie D, Holloway HW, Powers K, Shen H, Egan JM, Sambamurti K, Brossi A, Lahiri DK, Mattson MP, Hoffer BJ, Wang Y, Greig NH (2009) GLP-1 receptor stimulation preserves primary cortical and dopaminergic neurons in cellular and rodent models of stroke and Parkinsonism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106:1285-1290

Li Y, Liu W, Li L, Hölscher C (2016) Neuroprotective effects of a GIP analogue in the MPTP Parkinson's disease mouse model. *Neuropharmacology* 101:255-263

Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF, Broussolle E, Perret JE, Benabid AL (1995) Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *The Lancet* 345:91-95

Liu J, Garza JC, Bronner J, Kim CS, Zhang W, Lu XY (2010) Acute administration of leptin produces anxiolytic-like effects: a comparison with fluoxetine. *Psychopharmacology* 207:535-545

Lorefält B, Toss G, Granérus AK (2009) Weight loss, body fat mass, and leptin in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 24:885-890

Lu XY, Kim CS, Frazer A, Zhang W (2006) Leptin: a potential novel antidepressant. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103:1593-1598

Lu S, Guan JL, Wang QP, Uehara K, Yamada S, Goto N, Date Y, Nakazato M, Kojima M, Kangawa K, Shioda S (2002) Immunocytochemical observation of ghrelin-containing neurons in the rat arcuate nucleus. *Neuroscience Letters* 321:157-160

Lu J, Park CS, Lee SK, Shin DW, Kang JH (2006) Leptin inhibits 1-methyl-4-phenylpyridinium-induced cell death in SH-SY5Y cells. *Neuroscience Letters* 407:240-243

Lutter M, Sakata I, Osborne-Lawrence S, Rovinsky SA, Anderson JG, Jung S, Birnbaum S, Yanagisawa M, Elmquist JK, Nestler EJ, Zigman JM (2008) The orexigenic hormone ghrelin defends against depressive symptoms of chronic stress. *Nature Neuroscience* 11:752-753

Mann HB, Whitney DR (1947) On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. *Annals of Mathematical Statistics* 18:50-60

Maffei M, Fei H, Lee GH, Dani C, Leroy P, Zhang Y, Proenca R, Negrel R, Ailhaud G, Friedman JM (1995) Increased expression in adipocytes of ob RNA in mice with lesions

of the hypothalamus and with mutations at the db locus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 92:6957-6960

Makovey J, Naganathan V, Seibel M, Sambrook P (2007) Gender differences in plasma ghrelin and its relations to body composition and bone - an opposite-sex twin study. *Clinical Endocrinology* 66:530-537

Martignoni E, Blandini F, Petraglia F, Pacchetti C, Bono G, Nappi G (1992) Cerebrospinal fluid norepinephrine, 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol and neuropeptide Y levels in Parkinson's disease, multiple system atrophy and dementia of the Alzheimer type. *Journal of Neural Transmission. Parkinson's Disease and Dementia Section* 4:191-205

Masuda Y, Tanaka T, Inomata N, Ohnuma N, Tanaka S, Itoh Z, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K (2000) Ghrelin stimulates gastric acid secretion and motility in rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 276:905-908

McClellan PL, Parthasarathy V, Faivre E, Hölscher C (2011) The diabetes drug liraglutide prevents degenerative processes in a mouse model of Alzheimer's disease. *The Journal of Neuroscience* 31:6587-6594

McGovern SF, Hunter K, Hölscher C (2012) Effects of the glucagon-like polypeptide-1 analogue (Val8)GLP-1 on learning, progenitor cell proliferation and neurogenesis in the C57B/16 mouse brain. *Brain Research* 1473:204-213

McLennan JE, Nakano K, Tyler HR, Schwab RS (1972) Micrographia in Parkinson's disease. *Journal of the neurological Sciences* 15:141-152

Merenthaler I, Lane M, Shughrue P (1999) Distribution of pre-pro-glucagon and glucagon-like peptide-1 receptor messenger RNAs in the rat central nervous system. *The Journal of Comparative Neurology* 403:261-280

Merck Millipore (2015) Human Metabolic Hormone Magnetic Bead Panel *Protocol* <http://www.merckmillipore.com/DE/de/product/MILLIPLEX-MAP-Human-Metabolic->

Hormone-Magnetic-Bead-Panel---Metabolism-Multiplex-Assay,MM_NF-HMHEMAG-34K#anchor_PR

Michel MC, Beck-Sickinger A, Cox H, Doods HN, Herzog H, Larhammar D, Quirion R, Schwartz T, Westfall T (1998) XVI. International Union of Pharmacology recommendations for the nomenclature of neuropeptide Y, peptide YY, and pancreatic polypeptide receptors. *Pharmacological Reviews* 50:143-150

Mielke JG, Wang YT (2005) Insulin exerts neuroprotection by counteracting the decrease in cell-surface GABA receptors following oxygen-glucose deprivation in cultured cortical neurons. *Journal of Neurochemistry* 92:103-113

Minagar A, Alexander JS (2003) Blood-brain barrier disruption in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 9:540-549

Mitchell SL, Harper DW, Lau A, Bhalla R (2000) Patterns of outcome measurement in Parkinson's disease clinical trials. *Neuroepidemiology* 19:100-108

Mitchell AJ (2009) A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *Journal of Psychiatric Research* 43:411-431

Mizuno Y, Ohta S, Tanaka M, Takamiya S, Suzuki K, Sato T, Oya H, Ozawa T, Kagawa Y (1989) Deficiencies in complex I subunits of the respiratory chain in Parkinson's disease. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 163:1450-1455

Monti V, Carlson JJ, Hunt SC, Adams TD (2006) Relationship of ghrelin and leptin hormones with body mass index and waist circumference in a random sample of adults. *Journal of The American Dietetic Association* 106:822-828

Moon M, Kim HG, Hwang L, Seo JH, Kim S, Hwang S, Kim S, Lee D, Chung H, Oh MS, Lee KT, Park S (2009) Neuroprotective effect of ghrelin in the 1-methyl-4-

phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease by blocking microglial activation. *Neurotoxicity Research* 15:332-347

Mori K, Yoshimoto A, Takaya K, Hosoda K, Ariyasu H, Yahata K, Mukoyama M, Sugawara A, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Nakao K (2000) Kidney produces a novel acylated peptide, ghrelin. *FEBS Letters* 486:213-216

Moroo I, Yamada T, Makino H, Tooyama I, McGeer PL, McGeer EG, Hirayama K (1991) Loss of insulin receptor immunoreactivity from the substantia nigra pars compacta neurons in Parkinson's disease. *Acta Neuropathologica* 87:343-348

Mundinger TO, Cummings DE, Taborsky GJ Jr (2006) Direct stimulation of ghrelin secretion by sympathetic nerves. *Endocrinology* 147:2893-2901

Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B (2005) Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology* 65:1239-1245

Nicol DS, Smith LF (1960) Amino-acid sequence of human insulin. *Nature* 187:483-485

Nilsson FM (2007) Mini Mental State Examination (MMSE) - probably one of the most cited papers in health science. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 116:156-157

Nóbrega AC, Rodrigues B, Torres AC, Scarpel RD, Neves CA, Melo A (2008) Is drooling secondary to a swallowing disorder in patients with Parkinson's disease? *Parkinsonism and Related Disorders* 14:243-245

Nonaka N, Shioda S, Niehoff ML, Banks WA (2003) Characterization of blood-brain barrier permeability to PYY3-36 in the mouse. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 306:948-953

Nyberg J, Anderson MF, Meister B, Alborn AM, Ström AK, Brederlau A, Illerskog AC, Nilsson O, Kieffer TJ, Hietala MA, Ricksten A, Eriksson PS (2005) Glucose-dependent

insulinotropic polypeptide is expressed in adult hippocampus and induces progenitor cell proliferation. *The Journal of Neuroscience* 25:1816-1825

Nyberg J, Jacobsson C, Anderson MF, Eriksson PS (2007) Immunohistochemical distribution of glucose-dependent insulinotropic polypeptide in the adult rat brain. *Journal of Neuroscience Research* 85:2099-2119

Ostlund RE Jr, Yang JW, Klein S, Gingerich R (1996) Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 81:3909-3913

Ozdilek B, Kenangil G (2014) Serum leptin concentrations in Turkish Parkinson's disease population. *Parkinson's Disease* doi:10.1155/2014/576020

Pang Y, Lin S, Wright C, Shen J, Carter K, Bhatt A, Fan LW (2016) Intranasal insulin protects against substantia nigra dopaminergic neuronal loss and alleviates motor deficits induced by 6-OHDA in rats. *Neuroscience* 318:157-165

Park CR, Seeley RJ, Craft S, Woods SC (2000) Intracerebroventricular insulin enhances memory in a passive-avoidance task. *Physiology & Behavior* 68:509-514

Parker SL, Parker MS, Crowley WR (1999) Characterization of rabbit kidney and brain pancreatic polypeptide-binding neuropeptide Y receptors: differences with Y1 and Y2 sites in sensitivity to amiloride derivatives affecting sodium transport. *Regulatory Peptides* 82:91-102

Parkinson J (1817) *An Essay on the Shaking Palsy*. (ed. Sherwood, Neely, and Jones), London

Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS; American Gastroenterological Association (2004) American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology* 127:1592-1622

Pathak RD, Tran TH, Burshell AL (2004) A case of dopamine agonists inhibiting pancreatic polypeptide secretion from an islet cell tumor. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 89:581-584

Pearce RK, Owen A, Daniel S, Jenner P, Marsden CD (1997) Alterations in the distribution of glutathione in the substantia nigra in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission* 104:661-677

Perry T, Lahiri DK, Chen D, Zhou J, Shaw KT, Egan JM, Greig NH (2002) A novel neurotrophic property of glucagon-like peptide 1: a promoter of nerve growth factor-mediated differentiation in PC12 cells. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 300:958-966

Popovic V, Svetel M, Djurovic M, Petrovic S, Doknic M, Pekic S, Miljic D, Milic N, Glodic J, Dieguez C, Casanueva FF, Kostic V (2004) Circulating and cerebrospinal fluid ghrelin and leptin: potential role in altered body weight in Huntington's disease. *European Journal of Endocrinology* 151:451-455

Porter DW, Irwin N, Flatt PR, Hölscher C, Gault VA (2011) Prolonged GIP receptor activation improves cognitive function, hippocampal synaptic plasticity and glucose homeostasis in high-fat fed mice. *European Journal of Pharmacology* 650:688-693

Prasad S, Sajja RK, Naik P, Cucullo L (2014) Diabetes Mellitus and Blood-Brain Barrier Dysfunction: An Overview. *Journal of Pharmacovigilance* 2:125

Progen Biotechnik GmbH (Stand 04. Juni 2013) Multiplexe Analytik mit Bead-basierten Assays http://www.multimetrix.com/fileadmin/pdf/technologie_de.pdf?

Raethjen J, Austermann K, Witt K, Zeuner KE, Papengut F, Deuschl G (2008) Provocation of Parkinsonian tremor. *Movement Disorders* 23:1019-1023

Raithel J (2008) Umgang mit fehlenden Werten in der Datenanalyse. *Quantitative Forschung* Wiesbaden: VS Verlag für Sozialwissenschaften, p. 126

Rajput AH, Martin W, Saint-Hilaire MH, Dorflinger E, Pedder S (1997) Tolcapone improves motor function in parkinsonian patients with the "wearing-off" phenomenon: a double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Neurology* 49:1066-1071

Rajput AH, Voll A, Rajput ML, Robinson CA, Rajput A (2009) Course in Parkinson disease subtypes: A 39-year clinicopathologic study. *Neurology* 73:206-212

Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE (2000) A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *The New England Journal of Medicine* 342:1484-1491

Reichmann H, Jost WH (2010) Efficacy and tolerability of rasagiline in daily clinical use--a post-marketing observational study in patients with Parkinson's disease. *European Journal of Neurology* 17:1164-1171

Riedel E, Meyer HJ (2013) Nichtmetalle. *Allgemeine und Anorganische Chemie* Berlin: De Gruyter 11. Auflage, p 285

Rocca AS, Brubaker PL (1999) Role of the vagus nerve in mediating proximal nutrient-induced glucagon-like peptide-1 secretion. *Endocrinology* 140:1687-1694

Rocha NP, Scalzo PL, Barbosa IG, de Sousa MS, Morato IB, Vieira EL, Christo PP, Reis HJ, Teixeira AL (2014) Circulating levels of adipokines in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 339:64-68

Roper J, Francois F, Shue PL, Mourad MS, Pei Z, Olivares de Perez AZ, Perez-Perez GI, Tseng CH, Blaser MJ (2008) Leptin and ghrelin in relation to Helicobacter pylori status in adult males. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 93:2350-2357

Roseberry AG, Painter T, Mark GP, Williams JT (2007) Decreased vesicular somatodendritic dopamine stores in leptin-deficient mice. *The Journal of Neuroscience* 27:7021-7027

Rudnicki M, Rigel DF, McFadden DW (1991) Vagal cooling blocks circulating neuropeptide Y (NPY), peptide YY (PYY), and pancreatic polypeptide (PP) release. *Journal of Surgical Research* 51:40-45

Saad MF, Bernaba B, Hwu CM, Jinagouda S, Fahmi S, Kogosov E, Boyadjian R (2002) Insulin regulates plasma ghrelin concentration. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 87:3997-4000

Sainsbury A, Shi YC, Zhang L, Aljanova A, Lin Z, Nguyen AD, Herzog H, Lin S (2010) Y4 receptors and pancreatic polypeptide regulate food intake via hypothalamic orexin and brain-derived neurotrophic factor dependent pathways. *Neuropeptides* 44:261-268

Sandyk R (1993) The relationship between diabetes mellitus and Parkinson's disease. *International Journal of Neuroscience* 69:125-130

Sartorius T, Peter A, Heni M, Maetzler W, Fritsche A, Häring HU, Hennige AM (2015) The brain response to peripheral insulin declines with age: a contribution of the blood-brain barrier? *PLoS One* 10:e0126804

Schautz B, Later W, Heller M, Peters A, Müller MJ, Bosy-Westphal A (2012) Impact of age on leptin and adiponectin independent of adiposity. *British Journal of Nutrition* 108:363-370

Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW (1996) Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology* 46:388-393

Schenk GJ, de Vries HE (2016) Altered blood-brain barrier transport in neuro-inflammatory disorders. *Drug Discovery Today: Technologies* 20:5-11

Schintu N, Frau L, Ibba M, Garau A, Carboni E, Carta AR (2009) Progressive dopaminergic degeneration in the chronic MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Neurotoxicity Research* 16:127-139

Schmidt WE, Creutzfeldt W (2007) Neuroendokrine Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems. *Die Innere Medizin* (ed. Gerok W, Huber C, Meinertz T, Zeidler H) Schattauer pp. 592-593

Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N (2000) How does Parkinson's disease affect quality of life? A comparison with quality of life in the general population. *Movement Disorders* 15:1112-1118

Schrag A, Horsfall L, Walters K, Noyce A, Petersen I (2015) Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study. *The Lancet Neurology* 14:57-64

Schwab RS (1960) Progression and prognosis in Parkinson's disease. *Journal of Nervous and Mental Disease* 130:556-566

Schwartz TW (1983) Pancreatic polypeptide: a hormone under vagal control. *Gastroenterology* 85:1411-1425

Schwartz MW, Seeley RJ, Campfield LA, Burn P, Baskin DG (1996a) Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. *Journal of Clinical Investigation* 98:1101-1106

Schwartz MW, Peskind E, Raskind M, Boyko EJ, Porte D Jr. (1996b) Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nature Medicine* 2:589-593

Serra-Prat M, Alfaro SR, Palomera E, Casamitjana R, Buquet X, Fernández-Fernández C, Puig-Domingo M, Mataró Ageing Study Group (2009) Relationship between ghrelin and the metabolic syndrome in the elderly: a longitudinal population-based study. *Clinical Endocrinology* 70:227-232

Shannon KM, Keshavarzian A, Mutlu E, Dodiya HB, Daian D, Jaglin JA, Kordower JH (2012) Alpha-synuclein in colonic submucosa in early untreated Parkinson's disease. *Movement Disorders* 27:709-715

Shibata M, Morita Y, Shimizu T, Takahashi K, Suzuki N (2009) Cardiac parasympathetic dysfunction concurrent with cardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 276:79-83

Shiia T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M, Nozoe S, Hosoda H, Kangawa K, Matsukura S (2002) Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 87:240-244

Shulman LM, Taback RL, Bean J, Weiner WJ (2001) Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Movement Disorders* 3:507-510

Sinha MK, Sturis J, Ohannesian J, Magosin S, Stephens T, Heiman ML, Polonsky KS, Caro JF (1996) Ultradian oscillations of leptin secretion in humans. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 228:733-738

Sirtori CR, Bolme P, Azarnoff DL (1972) Metabolic responses to acute and chronic L-dopa administration in patients with parkinsonism. *The New England Journal of Medicine* 287:729-733

Stern N, Sowers JR, Taylor IL, Golub M (1983) Dopaminergic modulation of meal-stimulated and circadian secretion of pancreatic polypeptide in man. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 56:300-304

Stiasny-Kolster K, Mayer G, Schäfer S, Möller JC, Heinzel-Gutenbrunner M, Oertel WH (2007) The REM sleep behavior disorder screening questionnaire--a new diagnostic instrument. *Movement Disorders* 22:2386-2393

Strubbe JH, Porte D Jr, Woods SC (1988) Insulin responses and glucose levels in plasma and cerebrospinal fluid during fasting and refeeding in the rat. *Physiology & Behavior* 44:205-208

Student (1908) The Probable Error of a Mean. *Biometrika* 6:1-25

Tack J, Depoortere I, Bisschops R, Delporte C, Coulie B, Meulemans A, Janssens J, Peeters T (2006) Influence of ghrelin on interdigestive gastrointestinal motility in humans. *Gut* 55:327-333

Tasan RO, Lin S, Hetzenauer A, Singewald N, Herzog H, Sperk G (2009) Increased novelty-induced motor activity and reduced depression-like behavior in neuropeptide Y (NPY)-Y4 receptor knockout mice. *Neuroscience* 158:1717-1730

Tatemoto K, Mutt V (1980) Isolation of two novel candidate hormones using a chemical method for finding naturally occurring polypeptides. *Nature* 285:417-418

Temel JS, Abernethy AP, Currow DC, Friend J, Duus EM, Yan Y, Fearon KC (2016) Anamorelin in patients with non-small-cell lung cancer and cachexia (ROMANA 1 and ROMANA 2): results from two randomised, double-blind, phase 3 trials. *Lancet Oncology* 17:519-531

Tilvis RS, Kähönen-Väre MH, Jolkkonen J, Valvanne J, Pitkala KH, Strandberg TE (2004) Predictors of cognitive decline and mortality of aged people over a 10-year period. *Journal of Gerontology: Medical Sciences* 59:268-274

Trétiakoff C (1919) Contribution a l'étude de l'anatomie pathologique du locus niger de Soemmering avec quelques deductions relatives a la pathogenie des troubles du tonus musculaire et de la maladie de Parkinson. Paris

Tritos NA, Kokkinos A, Lampadariou E, Alexiou E, Katsilambros N, Maratos-Flier E (2003) Cerebrospinal fluid ghrelin is negatively associated with body mass index. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 88:2943-2946

Tschenett A, Singewald N, Carli M, Balducci C, Salchner P, Vezzani A, Herzog H, Sperk G (2003) Reduced anxiety and improved stress coping ability in mice lacking NPY-Y2 receptors. *European Journal of Neuroscience* 18:143-148

Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML (2000) Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 407:908-913

Unger MM, Möller JC, Mankel K, Eggert KM, Bohne K, Bodden M, Stiasny-Kolster K, Kann PH, Mayer G, Tebbe JJ, Oertel WH (2011) Postprandial ghrelin response is reduced in patients with Parkinson's disease and idiopathic REM sleep behaviour disorder: a peripheral biomarker for early Parkinson's disease? *Journal of Neurology* 258:982-990

Unger MM, Ekman R, Björklund AK, Karlsson G, Andersson C, Mankel K, Bohne K, Tebbe JJ, Stiasny-Kolster K, Möller JC, Mayer G, Kann PH, Oertel WH (2013a) Unimpaired postprandial pancreatic polypeptide secretion in Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder. *Movement Disorders* 28:529-533

Unger MM, Oertel WH, Tackenberg B (2013b) Cerebrospinal fluid concentrations of ghrelin in patients with multiple sclerosis. *Neuroendocrinology Letters* 34:14-17

Ungerstedt U (1968) 6-Hydroxy-dopamine induced degeneration of central monoamine neurons. *European Journal of Pharmacology* 5:107-110

Usdin TB, Mezey E, Button DC, Brownstein MJ, Bonner TI (1993) Gastric inhibitory polypeptide receptor, a member of the secretin-vasoactive intestinal peptide receptor family, is widely distributed in peripheral organs and the brain. *Endocrinology* 133:2861-2870

Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, Nelson LM (2003) Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *American Journal of Epidemiology* 157:1015-1022

von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R, Bötzel K, Sampaio C, Poewe W, Oertel W, Siebert U, Berger K, Dodel R (2005) Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *European Neuropsychopharmacology* 15:473-490

Valappil RA, Black JE, Broderick MJ, Carrillo O, Frenette E, Sullivan SS, Goldman SM, Tanner CM, Langston JW (2010) Exploring the electrocardiogram as a potential tool to screen for premotor Parkinson's disease. *Movement Disorders* 25:2296-2303

Vestergaard ET, Djurhuus CB, Gjedsted J, Nielsen S, Møller N, Holst JJ, Jørgensen JO, Schmitz O (2008) Acute effects of ghrelin administration on glucose and lipid metabolism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 93:438-444

Volante M, Allia E, Gugliotta P, Funaro A, Broglio F, Deghenghi R, Muccioli G, Ghigo E, Papotti M (2002) Expression of ghrelin and of the GH secretagogue receptor by pancreatic islet cells and related endocrine tumors. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 87:1300-1308

Walbert T, Reese J-P, Dodel R (2007) Krankheitskosten neurologischer Erkrankungen in Deutschland. *Nevenheilkunde* 26:260-268

Wallum BJ, Taborsky GJ Jr, Porte D Jr, Figlewicz DP, Jacobson L, Beard JC, Ward WK, Dorsa D (1987) Cerebrospinal fluid insulin levels increase during intravenous insulin infusions in man. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 64:190-194

Weigle DS, Bukowski TR, Foster DC, Holderman S, Kramer JM, Lasser G, Lofton-Day CE, Prunkard DE, Raymond C, Kuijper JL (1995) Recombinant ob protein reduces feeding and body weight in the ob/ob mouse. *Journal of Clinical Investigation* 96:2065-2070

Weng Z, Signore AP, Gao Y, Wang S, Zhang F, Hastings T, Yin XM, Chen J (2007) Leptin protects against 6-hydroxydopamine-induced dopaminergic cell death via mitogen-activated protein kinase signaling. *Journal of Biological Chemistry* 282:34479-34491

Whitcomb DC, Puccio AM, Vigna SR, Taylor IL, Hoffman GE (1997) Distribution of pancreatic polypeptide receptors in the rat brain. *Brain Research* 760:137-149

Widerlöv E, Lindström LH, Wahlestedt C, Ekman R (1988) Neuropeptide Y and peptide YY as possible cerebrospinal fluid markers for major depression and schizophrenia, respectively. *Journal of Psychiatric Research* 22:69-79

Williams DL, Grill HJ, Cummings DE, Kaplan JM (2003) Vagotomy dissociates short- and long-term controls of circulating ghrelin. *Endocrinology* 144:5184-5187

Yaffe K, Blackwell T, Kanaya AM, Davidowitz N, Barrett-Connor E, Krueger K (2004) Diabetes, impaired fasting glucose, and development of cognitive impairment in older women. *Neurology* 63:658-663

Yaksh TL, Carmichael SW, Stoddard SL, Tyce GM, Kelly PJ, Lucas D, van Heerden JA, Ahlskog JE, Byer DE (1990) Measurement of lumbar CSF levels of met-enkephalin, encrypted met-enkephalin, and neuropeptide Y in normal patients and in patients with Parkinson's disease before and after autologous transplantation of adrenal medulla into the caudate nucleus. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 115:346-351

Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM (1994) Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372:425-432

Zigman JM, Jones JE, Lee CE, Saper CB, Elmquist JK (2006) Expression of ghrelin receptor mRNA in the rat and the mouse brain. *The Journal of Comparative Neurology* 494:528-548

7 Abkürzungsverzeichnis

AEBSF	4-(2-Aminoethyl) Benzensulfonylfluorid
Abb.	Abbildung
BMI	Body-Mass-Index
BDI	Beck-Depressions-Inventar
bzw.	beziehungsweise
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
GIP	Glukoseabhängiges insulinotropes Peptid
GLP-1	Glucagon-like Peptide 1
ID	Identifikation/ Kennung
IQR	interquartile range (Interquartilsabstand)
INR	International Normalized Ratio
LWK	Lendenwirbelkörper
M.	Morbus
m.	männlich
MAO-B	Monoaminoxidase-B
min.	Minute
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MPTP	1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin
NMSQuest	Non-Motor Symptoms Questionnaire
p*	nach Holm korrigierter p-Wert
PD	Parkinson's Disease
PP	Pankreatisches Polypeptid
PYY	Peptid YY
REM	Rapid Eye Movement
RBDQ	REM sleep behavior disorder (REM-Schlaf Verhaltensstörung)
RBDSQ	REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire

Abkürzungsverzeichnis

SD	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
UPDRS	Unified Parkinson Disease Rating Scale
vgl.	vergleiche
w.	weiblich
µl	Mikroliter
°C	Grad Celsius
Z.n.	Zustand nach

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1	Histopathologische Stadieneinteilung des Morbus Parkinsons
Abbildung 3.1	Anatomische Hintergründe der Lumbalpunktion
Abbildung 3.2	Beadpopulationen
Abbildung 3.3	Kopplung der Beads
Abbildung 4.1	Geschlechterverteilung der beiden Gruppen
Abbildung 4.2	Altersvergleich der beiden Gruppen
Abbildung 4.3	BMI Vergleich der beiden Gruppen
Abbildung 4.4	Vergleich der Ergebnisse im MMST
Abbildung 4.5	Vergleich der Ergebnisse im RBDSQ
Abbildung 4.6	Vergleich der Ergebnisse im NMSQ
Abbildung 4.7	Vergleich der Ergebnisse im BDI
Abbildung 4.8	Vergleich der Ergebnisse der UPDRS I
Abbildung 4.9	Vergleich der Ergebnisse der UPDRS II
Abbildung 4.10	Vergleich der Ergebnisse der UPDRS III
Abbildung 4.11	Leptinkonzentrationen im Plasma
Abbildung 4.12	Leptinkonzentrationen im Liquor
Abbildung 4.13	Insulinkonzentrationen im Plasma
Abbildung 4.14	Insulinkonzentrationen im Liquor
Abbildung 4.15	PP-Konzentrationen im Plasma
Abbildung 4.16	PP-Konzentrationen im Liquor
Abbildung 4.17	GIP-Konzentrationen im Plasma
Abbildung 4.18	GIP-Konzentrationen im Liquor
Abbildung 4.19	GLP-1-Konzentrationen im Plasma
Abbildung 4.20	GLP-1-Konzentrationen im Liquor
Abbildung 4.21	Ghrelinkonzentrationen im Plasma
Abbildung 4.22	Liquor- sowie korrespondierende Plasmakonzentrationen von Leptin
Abbildung 4.23	Liquor- sowie korrespondierende Plasmakonzentrationen von PP
Abbildung 4.24	Liquor- sowie korrespondierende Plasmakonzentrationen von Insulin
Abbildung 4.25	Liquor- sowie korrespondierende Plasmakonzentrationen von GIP
Abbildung 4.26	Leptinliquorkonzentrationen der Männer und Frauen

Abbildung 4.27	Ghrelinplasmakonzentrationen der Männer und Frauen
Abbildung 4.28	Ghrelinplasmakonzentrationen der Parkinson Patienten in Abhängigkeit vom Alter
Abbildung 4.29	Leptinplasmakonzentrationen der Parkinson Patienten in Abhängigkeit vom Alter
Abbildung 4.30	Insulinplasmakonzentrationen der Parkinson Patienten in Abhängigkeit vom Alter
Abbildung 4.31	GIP-Liquorkonzentrationen der Parkinson Patienten in Abhängigkeit vom Alter
Abbildung 4.32	PP-Liquorkonzentrationen der Parkinson Patienten in Abhängigkeit vom Alter
Abbildung 4.33	Leptinliquorkonzentrationen der Parkinson Patienten in Abhängigkeit vom Alter
Abbildung 4.34	Leptinplasmakonzentrationen in Abhängigkeit vom BMI
Abbildung 4.35	Ghrelinplasmakonzentrationen in Abhängigkeit vom BMI

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1	Proteaseinhibitoren
Tabelle 4.1	Demographische Daten
Tabelle 4.2	Mini-Mental-Status Test
Tabelle 4.3	REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire
Tabelle 4.4	Non-Motor Symptoms Questionnaire
Tabelle 4.5	Beck Depressions Inventar
Tabelle 4.6	Unified Parkinson Disease Rating Scale
Tabelle 4.7	Konzentrationen der neuroendokrinen Peptide im Plasma
Tabelle 4.8	Konzentrationen der neuroendokrinen Peptide im Liquor
Tabelle 4.9	Plasma / Liquor Quotient der neuroendokrinen Peptide

10 Anhang

10.1 Probandenaufklärung

UNIVERSITÄTSKLINIKUM DES SAARLANDES

Neurologische Klinik



Direktor:
Prof. Dr. med. K. Faßbender

Klinik für Neurologie, UKS, Kirrberger Straße, 66421 Homburg / Saar

Homburg, den

Neurologische Klinik

☎ 06841 / 16 - 2 41 00 (Pforte)

Dr. med. Marcus Unger

☎ 06841 / 16 - 2 44 09

* marcus.unger@uks.eu

Patienteninformation zur Studie

Konzentrationsbestimmung neuroendokriner Peptide im Liquor cerebrospinalis und Serum von Patienten mit Parkinson Erkrankung und Kontrollpersonen

Sehr geehrte Damen und Herren,

mit diesem Schreiben möchten wir Sie über den Hintergrund, Zweck und Ablauf der oben genannten Studie informieren und Sie um Ihre Teilnahme als Parkinson Patient(in) bitten.

Wissenschaftlicher Hintergrund und Gründe für die Durchführung dieser Studie

Die Diagnose der Parkinson Erkrankung wird bislang anhand der klinischen Symptomatik (Bewegungsverlangsamung, Zittern, Muskelsteifigkeit) gestellt. Oft wird eine bildgebende Diagnostik zur Bestätigung und Abgrenzung gegenüber Erkrankungen mit ähnlichem Erscheinungsbild hinzugezogen. In kürzlich durchgeführten Studien konnten wir bei Parkinson Patienten eine veränderte Ausschüttung bestimmter Hormone (Ghrelin, Pankreatisches Polypeptid) zeigen. Diese Hormone sind u. a. an der Regulation des Appetits, des Blutzuckerhaushalts und der Steuerung der Bewegungen des Verdauungstraktes beteiligt. Die genannten Hormone wirken jedoch nicht nur am Verdauungstrakt und Stoffwechsel sondern sind auch an vom Gehirn gesteuerten Prozessen (wie Schlaf, Gedächtnis, Belohnungsverhalten und Stimmung) beteiligt. Diese zweite Funktion und die Tatsache, dass diese Hormone auch Nervenzellen vor dem Absterben schützen können, macht sie für Forschung interessant. Im Hinblick auf die Parkinson Erkrankung sind neben den Konzentrationen dieser Hormone im Blut vor allem die Konzentrationen im Gehirn von besonderer Bedeutung. Eine Möglichkeit Rückschlüsse auf

die Konzentrationen im Gehirn zu ziehen, ist die Untersuchungen von Nervenwasser (Liquor). Nervenwasser umspült das Gehirn und das Rückenmark und kann für Untersuchungen einfach und relativ risikoarm durch eine Punktion im Rückenbereich entnommen werden. Um herauszufinden, ob sich bei Patienten mit Parkinson Erkrankung veränderte Konzentrationen dieser Hormone finden und dies zukünftig ggf. auch für die Diagnostik genutzt werden kann, sollen im Rahmen dieser Studie Patienten mit Parkinson Erkrankung und Kontrollpersonen untersucht werden. Beiden Gruppen soll Blut und Nervenwasser zur Bestimmung der Konzentration der oben genannten Hormone entnommen werden.

Im beiliegenden Aufklärungsbogen können Sie sich vorab über den Ablauf einer solchen Nervenwasser-Entnahme informieren. Ihr Arzt wird Ihnen in einem persönlichen Aufklärungsgespräch noch weitere Informationen zu dieser Untersuchung und den damit verbundenen Risiken geben und Ihre Fragen beantworten.

Durchführung und Ablauf der Studie

Die Studie wird an der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums des Saarlandes, durchgeführt. Den Namen der beteiligten Ärzte mit Kontaktmöglichkeiten finden Sie im Briefkopf dieses Schreibens. Wenn Sie sich für eine freiwillige Teilnahme an der Studie entscheiden, werden Ihnen einige Fragen zu Ihrem Gesundheitszustand und Ihrer aktuellen Medikation gestellt. Sie werden körperlich und neurologisch untersucht. Sofern sich hieraus keine Gründe ergeben, die gegen eine Teilnahme an der Studie sprechen, können Sie an der im folgenden beschriebenen Untersuchung teilnehmen: Die Untersuchung findet morgens in nüchternen Zustand statt. Ihnen wird Blut (etwa 30 ml) und Nervenwasser (etwa 10 ml) entnommen. Den Ablauf der Nervenwasserentnahme können Sie dem beiliegenden Aufklärungsschreiben entnehmen. Die zusätzliche Entnahme von Blut ist notwendig, um die Konzentrationen von Blutzucker, Protein und die Konzentration der untersuchten Hormone zwischen Nervenwasser und Blut vergleichen zu können. Ihr Arzt wird Sie vor den jeweiligen Untersuchungen nochmals umfassend über deren genauen Ablauf informieren.

Risiken und Komplikationen

Bei der Blutentnahme kann es zu einer Verletzung des Gefäßes mit nachfolgendem Blutaustritt aus dem Gefäß und Hämatombildung („blauer Fleck“) kommen. Dies kann kurzfristig mit lokalen Schmerzen einhergehen. In sehr seltenen Fällen kann es bei einer Blutentnahme auch zu Nervenverletzungen kommen.

Bei der Nervenwasserentnahme kommt es bei etwa jedem 10. Patienten in den Tagen nach der Untersuchung zu Kopfschmerzen, welche typischerweise gut auf Schmerzmittel ansprechen, sich im Liegen zurückbilden und nach wenigen Tagen vollständig verschwinden. Außerdem kann es für wenige Tage zu leichten lokalen Schmerzen an der Einstichstelle kommen. Während der Entnahme des Nervenwassers kann es zu einschließenden Schmerzen bei Kontakt der stumpfen Nadel mit der Nervenwurzel kommen,

diese Schmerzen verschwinden jedoch unmittelbar nach Korrektur der Nadelposition wieder. Weitere Komplikationen und Risiken der Nervenwasserentnahme (welche bei Beachtung der Ein- und Ausschlusskriterien und fachgerechter Durchführung der Untersuchung nur in sehr seltenen Fällen auftreten) entnehmen Sie bitte dem beiliegenden Informationsschreiben zur Lumbalpunktion. Ihr Arzt wird Sie anhand dieses Schreibens nochmals ausführlich über die Untersuchung aufklären.

Freiwilligkeit

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist vollkommen freiwillig. Sie haben zu jedem Zeitpunkt und ohne Angaben von Gründen das Recht, Ihre Zustimmung zu widerrufen, ohne dass sich diese Entscheidung nachteilig für Sie auswirken wird.

Datenschutz

Alle personenbezogenen Daten sind nur den an der Studie beteiligten Ärzten zugänglich und werden unter Achtung der Schweigepflicht vertraulich behandelt. Alle im Rahmen der Studie gewonnenen Daten werden nach Pseudonymisierung (Verschlüsselung) ausgewertet und auf einem elektronischen Datenträger in verschlüsselter Form gespeichert. Pseudonymisierung bedeutet, dass allen von Ihnen erhobenen Daten nicht Ihr Name, sondern eine Kombination aus Zahlen und Buchstaben zugeordnet wird, die keine Rückschlüsse auf Ihre Person erlaubt. Rückschlüsse auf Ihre Person sind nur mit Hilfe einer Schlüsselliste möglich, welche vom Projektleiter verschlossen aufbewahrt und 2 Jahre nach Ende der Studie vernichtet wird.

Vielen Dank, dass Sie diese Informationsschrift gelesen haben. Zur Beantwortung noch offener Fragen stehen wir Ihnen selbstverständlich gerne zur Verfügung. Wenn Sie sich entschließen, an der Studie teilzunehmen, werden Sie gebeten, die nachfolgende Einwilligungserklärung zu unterschreiben. Sie erhalten eine Kopie dieser Aufklärung und eine Kopie der Einwilligungserklärung.

Ihr

Dr. Marcus Unger

Einverständniserklärung zur freiwilligen Teilnahme an der Studie

Konzentrationsbestimmung neuroendokriner Peptide im Liquor cerebrospinalis und Serum von Patienten mit Parkinson Erkrankung und Kontrollpersonen

Ich,..... (Name der/des Patientin/Patienten), wurde von Frau / Herrn Dr. vollständig über Wesen und Ablauf der o. g. Studie aufgeklärt. Ich habe den Aufklärungstext gelesen und verstanden. Ich hatte ausreichend Möglichkeit, Fragen zu stellen und habe die Antworten verstanden. Meine Ärztin bzw. mein Arzt hat mich über die mit der Studie verbundenen Risiken informiert. Ich hatte ausreichend Zeit, mich für oder gegen eine Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden und weiß, dass die Teilnahme **vollkommen freiwillig** ist. Ich weiß, dass ich zu jedem Zeitpunkt und ohne Angaben von Gründen diese Zustimmung widerrufen kann, ohne dass sich dieser Entschluss nachteilig auswirken wird. Mir ist bekannt, dass die erhobenen Daten in verschlüsselter Form elektronisch gespeichert und zwei Jahre nach Abschluss der Studie vernichtet werden.

Mit meinem Einverständnis zur freiwilligen Teilnahme an der o. g. Studie erkläre ich gleichzeitig, dass ich mit der im Rahmen dieser Studie erfolgenden Aufzeichnung von Daten über meine Gesundheit in Papierform und auf elektronischen Datenträgern einverstanden bin. Ich habe eine Kopie der Studieninformation sowie eine Kopie dieser Einwilligungserklärung ausgehändigt bekommen. Mit meiner Unterschrift erkläre ich meine freiwillige Teilnahme an der oben genannten Studie.

Homburg, den _____

Unterschrift Proband(in)

Ich bestätige, dass ich die/den o. g. Probandin/Probanden umfassend über die o. g. Studie aufgeklärt habe.

Homburg, den _____

Unterschrift Ärztin / Arzt

10.2 Anamnesebogen

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM
DES SAARLANDES**

Neurologische Klinik

Direktor:
Prof. Dr. med. K. Faßbender



STUDIE

**Konzentrationsbestimmung neuroendokriner Peptide
im Liquor cerebrospinalis und Serum von Patienten mit Parkinson Erkrankung**

Patient []

Kontrollperson []

Name, Vorname		
Geburtsdatum	Probanden ID	
Straße	PLZ	Wohnort
Telefonnummer		
Datum der Untersuchung	Untersucher	

Unterschriebene Einverständniserklärung liegt vor? ja [] nein []

Pat. ist nüchtern (vor LP)? ja [] nein []

Uhrzeit LP:

Probanden ID

(aktuelle) Anamnese

bei Parkinson Patienten: Dyskinesien? Wirkungsfluktuationen?

Familienanamnese

Neurodegenerative Erkrankungen?

Vegetative Anamnese

Hinweis für orthostatische Dysregulation	ja []	nein []
Harninkontinenz	ja []	nein []
Erektile Dysfunktion	ja []	nein []
Obstipation	ja []	nein []
Raucher	ja []	nein []
Alkoholkonsum	(Art, Durchschnitt/ Woche)	

Nicht-motorische Symptome

Depression?
kognitive Einschränkungen
Hinweis auf RBD

Probanden ID

Vorerkrankungen (mit Jahresangabe)

bei Parkinson Patienten: MM/ JJJJ Erstdiagnose & MM/ JJJJ erste motor. Symptome

Z.n. Operationen am GI-Trakt? ja nein

Z.n. schweren GI Erkrankungen (z.B. Divertikulitis) ja nein

chronische Erkrankungen des GI-Trakts? ja nein

Diabetes mellitus? ja nein

Aktuelle Medikation

Name oder Wirkstoff	Dosierung	morgens	mittags	abends	nachts

Probanden ID

Neurologische Untersuchung

HN

Motorik

Sensibilität

Koordination

Sprechen/ Sprache

Internistische Untersuchung

Cor

Pulmo

Abdomen DG? KS? DS? Resistenzen? OP-Narben?

Extremitäten

Neurologische Skalen

NMS

MMSE

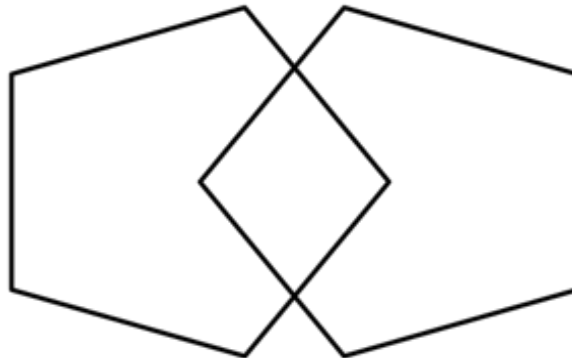
UPDRS I

UPDRS II

UPDRS III



Augen zu!



10.4 Beck Depressions Inventar

Beck-Depressions-Inventar (BDI)

Dieser Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede Gruppe (von A bis U) sorgfältig durch. Suchen Sie dann die eine Aussage in jeder Gruppe heraus, die am besten beschreibt, wie Sie sich in dieser Woche einschließlich heute gefühlt haben und kreuzen Sie die dazugehörige Ziffer (0, 1, 2 oder 3) an. Falls mehrere Aussagen einer Gruppe gleichermaßen zutreffen, können Sie auch mehrere Ziffern markieren. Lesen Sie auf jeden Fall alle Aussagen in jeder Gruppe, bevor Sie Ihre Wahl treffen.

- A**
- [0] Ich bin nicht traurig.
 - [1] Ich bin traurig.
 - [2] Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.
 - [3] Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es kaum noch ertrage.
- B**
- [0] Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft.
 - [1] Ich sehe mutlos in die Zukunft.
 - [2] Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann.
 - [3] Ich habe das Gefühl, dass die Zukunft hoffnungslos ist und dass die Situation nicht besser werden kann.
- C**
- [0] Ich fühle mich als Versager.
 - [1] Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt.
 - [2] Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloß eine Menge Fehlschläge.
 - [3] Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.
- D**
- [0] Ich kann die Dinge genau so genießen wie früher.
 - [1] Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen.
 - [2] Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen.
 - [3] Ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt.
- E**
- [0] Ich habe eine Schuldgefühle.
 - [1] Ich habe häufig Schuldgefühle.
 - [2] Ich habe fast immer Schuldgefühle.
 - [3] Ich habe immer Schuldgefühle.

- F**
- [0] Ich habe nicht das Gefühl, gestraft zu sein.
 - [1] Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden.
 - [2] Ich erwarte, bestraft zu werden.
 - [3] Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein.
- G**
- [0] Ich bin nicht von mir enttäuscht.
 - [1] Ich bin von mir enttäuscht.
 - [2] Ich finde mich fürchterlich.
 - [3] Ich hasse mich.
- H**
- [0] Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als alle anderen.
 - [1] Ich kritisiere mich wegen kleiner Fehler und Schwächen.
 - [2] Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel.
 - [3] Ich gebe mir für alles die Schuld, was schiefgeht.
- I**
- [0] Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun.
 - [1] Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun.
 - [2] Ich möchte mich am liebsten umbringen.
 - [3] Ich würde mich umbringen, wenn ich Gelegenheit dazu hätte.
- J**
- [0] Ich weine nicht öfter als früher.
 - [1] Ich weine jetzt mehr als früher.
 - [2] Ich weine jetzt die ganze Zeit.
 - [3] Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte.
- K**
- [0] Ich bin nicht reizbarer als sonst.
 - [1] Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher.
 - [2] Ich fühle mich dauernd gereizt.
 - [3] Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich jetzt nicht mehr

<p>L</p> <p>[0] Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren. [1] Ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher. [2] Ich habe mein Interesse an Menschen zum größten Teil verloren. [3] Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren.</p> <p>M</p> <p>[0] Ich bin soentschlußfreudig wie immer. [1] Ich schiebe Entscheidungen jetzt öfter als früher auf. [2] Es fällt mir jetzt schwerer als frühe, Entscheidungen zu treffen. [3] Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen.</p> <p>N</p> <p>[0] Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszusehen als früher. [1] Ich mache mir Sorgen, dass ich alt oder unattraktiv aussehe. [2] Ich habe das Gefühl, dass Veränderungen in meinem Aussehen auftreten, die mich hässlich machen. [3] Ich finde mich hässlich.</p> <p>O</p> <p>[0] Ich kann so gut arbeiten wie früher. [1] Ich muss mir einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme. [2] Ich muss mich zu jeder Tätigkeit zwingen. [3] Ich bin unfähig zu arbeiten.</p> <p>P</p> <p>[0] Ich schlafe so gut wie sonst. [1] Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher. [2] Ich wache 1 bis 2 Stunden früher auf als sonst, und es fällt mir schwer, wieder einzuschlafen. [3] Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen.</p> <p>Q</p> <p>[0] Ich ermüde nicht stärker als sonst. [1] Ich ermüde schneller als früher. [2] Fast alles ermüdet mich. [3] Ich bin zu müde, um etwas zu tun.</p>	<p>R</p> <p>[0] Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst. [1] Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher. [2] Mein Appetit hat stark nachgelassen. [3] Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr.</p> <p>S</p> <p>[0] Ich habe in der letzten Zeit kaum abgenommen. [1] Ich habe mehr als 2 Kilo abgenommen. [2] Ich habe mehr als 5 Kilo abgenommen. [3] Ich habe mehr als 8 Kilo abgenommen.</p> <p>Ich esse absichtlich weniger, um abzunehmen: Ja _____ Nein _____</p> <p>T</p> <p>[0] Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst. [1] Ich mache mir Sorgen um körperliche Probleme, wie Schmerzen, Magenbeschwerden oder Verstopfungen. [2] Ich mache mir so große Sorgen um gesundheitliche Probleme, dass es mir schwerfällt, an etwas anderes zu denken. [3] Ich mache mir so große Sorgen um gesundheitliche Probleme, dass ich an nichts anderes denken kann.</p> <p>U</p> <p>[0] Ich habe in letzter Zeit keine Veränderung meines Interesses an Sex bemerkt. [1] Ich interessiere mich weniger für Sex als früher. [2] Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex. [3] Ich habe das Interesse an Sex völlig verloren.</p> <p>_____ Subtotal Seite 4 _____ Subtotal Seite 3 _____ Subtotal Seite 2 _____ Subtotal Seite 1 _____ Summenwert</p>
--	--

Haben Sie mehr als 15 Punkte erzielt, so empfehle ich Ihnen, einen Termin bei einem Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie zu machen.

10.5 REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire

REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire (RBDSQ)

Bitte beantworten Sie folgende Fragen zu Ihrem Schlafverhalten:

Datum: _____

Name: _____ Geboren am: _____

	Ja	Nein
1. Ich habe teilweise sehr lebhaft Träume.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Meine Träume haben des öfteren aggressiven oder aktionsgeladenen Inhalt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Die Traumhalte stimmen meist mit meinem nächtlichen Verhalten überein.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Mir ist bekannt, dass ich meine Arme oder Beine im Schlaf bewege.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Es ist dabei vorgekommen, dass ich meinen Partner oder mich selbst (beinahe) verletzt habe.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Bei mir treten oder traten während des Träumens folgende Erscheinungen auf:		
6.1. laut Sprechen, Schreien, Schimpfen, Lachen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.2. plötzliche Bewegungen der Gliedmaßen/ „Krämpfe“	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.3. Gesten, Bewegungsabläufe, die im Schlaf sinnlos sind, wie z.B winken, salutieren, Mücken verscheuchen, Stürze aus dem Bett.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.4. um das Bett herum umgefallene Gegenstände, wie z.B. Nachttischlampe, Buch, Brille.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Es kommt vor, dass ich durch meine eigenen Bewegungen wach werde.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Nach dem Erwachen kann ich mich an den Inhalt meiner Träume meist gut erinnern.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Mein Schlaf ist häufig gestört.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Bei mir liegt/ lag eine Erkrankung des Nervensystems vor (z.B. Schlaganfall, Gehirnerschütterung, Parkinson, RLS, Narkolepsie, Depression, Epilepsie, entzündl. Erkrankung des Gehirns).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Falls ja, welche?

Bitte geben Sie noch Ihre derzeitige Medikation an...

Anzahl der Ja-Antworten:

Stiasny-Kolster K, Mayer G, Schäfer S, Möller JC, Heinzel-Gutenbrunner M, Oertel WH. The REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire - A New Diagnostic Instrument, Movement Disorders, Vol. 22, No. 16, 2007, pp. 2386-2393 © RBDSQ, K. Stiasny-Kolster (e-mail: stiasny@med.uni-marburg.de)

10.6 Non-Motor Symptoms Questionnaire

Fragebogen zu nicht-motorischen Symptomen beim Morbus Parkinson (PD NMS Questionnaire)

Name: Alter: Datum:

Klinik/ Zentrum: Mann: Frau:

Nicht die Bewegung betreffende Probleme bei der Parkinson-Erkrankung

Die Bewegungsstörungen bei der Parkinson-Erkrankung sind gut bekannt. Es können aber manchmal auch andere Probleme auftreten, als Teil der Erkrankung oder deren Behandlung. Es ist wichtig, dass der Arzt über diese Probleme Bescheid weiß, v.a. wenn sie von Ihnen als störend empfunden werden.

Eine Reihe von Problemen ist unten angeführt. Bitte kreuzen Sie das Feld „Ja“ an, wenn Sie das beschriebene Symptom während des letzten Monats erlebt haben. Der Arzt oder die Krankenschwester kann Ihnen Fragen stellen, um Ihnen bei der Entscheidung zu helfen. Wenn bei Ihnen das jeweilige Problem im Laufe des letzten Monats nicht aufgetreten ist, kreuzen Sie bitte das Feld „Nein“ an. Sie sollten auch dann „Nein“ antworten, wenn Sie die Symptome in der Vergangenheit, aber nicht während des letzten Monats hatten.

Ist bei Ihnen innerhalb des letzten Monats Folgendes aufgetreten?

		JA	NEIN			JA	NEIN
1.	Herauslaufen von Speichel tagsüber	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	16.	Sich traurig fühlen, niedergeschlagen oder schwermütig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	Verlust oder Veränderung in Ihrer Fähigkeit zu schmecken oder zu riechen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	17.	Gefühl der Angst, Furcht oder Panik	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	Schwierigkeit beim Schlucken von Nahrung oder Getränken oder Probleme mit Verschlucken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	18.	Reduziertes oder gesteigertes Interesse an Sex	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	Erbrechen oder Gefühl von Übelkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	19.	Gefühl von Schwierigkeiten beim Versuch Geschlechtsverkehr zu praktizieren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	Verstopfung (weniger als 3 Stuhlentleerungen pro Woche) oder Notwendigkeit beim Stuhlgang stark zu pressen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.	Gefühl von Blutleere im Kopf, Schwindel oder Schwäche beim Aufstehen aus dem Sitzen oder Liegen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.	Stuhlinkontinenz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	21.	Stürze	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	Gefühl der unvollständigen Darmentleerung nach dem Toilettengang	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	22.	Schwierigkeiten, während Aktivitäten wie Arbeit, Autofahren oder Essen wach zu bleiben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.	Plötzlich starker Harndrang, so dass Sie sich beeilen müssen zur Toilette zu gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	23.	Schwierigkeiten abends einzuschlafen oder nachts durchzuschlafen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.	Regelmäßiges nächtliches Aufstehen zum Wasserlassen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	24.	Intensive lebhafte Träume oder Träume, die Angst machen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.	Unerklärliche Schmerzen (nicht als Folge bekannter Erkrankungen wie z.B. Arthritis)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	25.	Sprechen oder Bewegungen während des Schlafs, so als ob Sie einen Traum „ausleben“	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.	Unerklärliche Gewichtsveränderungen (nicht als Folge geänderter Ernährung)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	26.	Unangenehme Empfindungen in Ihren Beinen nachts oder beim Ausruhen und das Gefühl, sich bewegen zu müssen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12.	Probleme sich an Dinge zu erinnern, die kürzlich passiert sind, oder vergessen, Dinge zu erledigen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	27.	Geschwollene Beine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13.	Interessenverlust an dem was um Sie herum geschieht, oder an Aktivitäten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	28.	Übermäßiges Schwitzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14.	Sehen oder Hören von Dingen, von denen Sie wissen oder Ihnen gesagt wird, dass sie nicht da sind	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	29.	Doppelbilder	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15.	Schwierigkeiten, sich zu konzentrieren oder aufmerksam zu bleiben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	30.	Glauben, dass Ihnen Dinge passieren, von denen andere sagen, dass sie nicht wahr sind	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Alle Informationen, die Sie in diesem Formular angeben, werden vertraulich behandelt und nur zu dem Zweck verwendet, für den sie erhoben wurden. Die angegebenen Informationen werden zur Verlaufskontrolle benutzt. Ihre persönlichen Daten werden in Übereinstimmung mit dem Datenschutzgesetz verwendet und aufbewahrt.

Entwickelt und validiert von der Internationalen PD Non-Motor Group, deutsche Version von Jost W, Odin P, Storch A. ©Chaudhuri KR, Jost W, Odin P, Storch A, 2009. For request: alexander.storch@uniklinikum-dresden.de

10.7 Unified Parkinson Disease Rating Scale

Datum _____

Patienten-ID _____

II. Aktivitäten den täglichen Lebens

I. Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung

Stadium
 War der Patient zum Zeitpunkt der Untersuchung im ON- oder OFF- Stadium?
 ON OFF

5. Sprache:

0 Normal.
 1 Leicht beeinträchtigt. Keine Verständigungsschwierigkeiten.
 2 Mäßig beeinträchtigt. Wird bisweilen geben, etwas zu wiederholen.
 3 Stark beeinträchtigt. Wird häufig gebeten, etwas zu wiederholen.
 4 Meist unverständlich.

6. Speichelsekretion:

0 Normal.
 1 Gering, aber eindeutig vermehrter Speichel im Mund, nachts gelegentlich Speichelaustritt.
 2 Mäßig vermehrte Speichelsekretion; eventuell minimaler Speichelaustritt.
 3 Deutlich vermehrte Speichelsekretion mit leichtem Speichelaustritt.
 4 Ausprägter Speichelaustritt; muß ständig Papiertuch oder Taschentuch benutzen.

7. Schlucken:

0 Normal
 1 Seltenes Würgen/ Verschlucken.
 2 Gelegentliches Würgen/ Verschlucken
 3 Weiche Nahrung erforderlich.
 4 Ernährung über Magensonde oder Gastrostomie erforderlich.

8. Handschrift:

0 Normal.
 1 Etwas langsam oder klein.
 2 Mäßig langsam oder klein, sämtliche Wörter leserlich.
 3 Stark beeinträchtigt; nicht alle Wörter leserlich.
 4 Die Mehrzahl der Wörter ist unleserlich.

9. Speisen schneiden und mit Utensilien umgehen:

0 Normal.
 1 Etwas langsam und unbeholfen aber keine Hilfe erforderlich.
 2 Kann die meisten Speisen schneiden, jedoch unbeholfen und langsam; etwas Hilfe erforderlich.
 3 Speisen müssen von jemandem geschnitten werden, kann aber noch langsam essen.

1. Intellektuelle Einschränkungen:

0 Keine.
 1 Leicht. Vergleichbarkeit mit teilweiser Erinnerung an Ereignisse und keine anderweitigen Schwierigkeiten.
 2 Mäßiger Gedächtnisverlust mit Desorientierung und mäßigen Schwierigkeiten beim Meistern komplexer Probleme.
 3 Leichte, aber definitive Einschränkung zu Hause mit der Notwendigkeit einer gelegentlichen Hilfe.
 4 Schwere Einschränkung bei der Bewältigung von Problemen.
 5 Schwerer Gedächtnisverlust, Orientierung nur zur Person erhalten. Kann keine Urteile fällen und keine Probleme lösen. Benötigt bei der persönlichen Pflege viel Hilfe. Kann nicht mehr allein gelassen werden.

2. Denkerörungen (als Folge von Demenz oder Medikamentenintoxikation):

0 Keine
 1 Lebhaftige Träume
 2 "Gartengarten"-Halluzinationen mit erhöhter Einsicht.
 3 Gelegentliche bis häufige Halluzinationen und Wahnvorstellungen; keine Einsicht; können sich störend auf die tägliche Aktivität auswirken.
 4 Persistierende Halluzinationen, Wahnvorstellungen oder floride Psychose. Kann sich nicht selbst versorgen.

3. Depression:

0 Nicht vorhanden.
 1 Zeitweise Traurigkeit oder Schuldgefühle stärker als normal, niemals Tage oder Wochen anhaltend.
 2 Anhaltende Depression (1 Woche oder länger)
 3 Anhaltende Depression mit vegetativen Symptomen (Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Verlust des Interesses).
 4 Anhaltende Depression mit vegetativen Symptomen und Selbstmordgedanken oder -absichten.

4. Motivation/ Initiative:

0 Normal.
 1 Weniger energiegelad als sonst, stärker passiv.
 2 Fehlende initiative oder Desinteresse an nicht routinemäßigen Aktivitäten.
 3 Fehlende initiative oder Desinteresse an täglichen (routinemäßigen) Aktivitäten.
 4 In sich gekehrt, völliges Fehlen von Motivation

Patienten-ID _____

<p style="text-align: center;">II. Aktivitäten des täglichen Lebens - Fortsetzung</p> <p>10. Anziehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Normal. 1 Etwas langsam, aber keine Hilfe erforderlich. 2 Gelegentlich Hilfe beim Knöpfen, beim Schlüpfen in die Ärmel. 3 Beistehende Hilfe erforderlich, kann aber manches allein schaffen. 4 Hilflös. <p>11. Hygiene:</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Normal. 1 Etwas langsam, aber keine Hilfe erforderlich. 2 Braucht beim Duschen und Baden Hilfe, oder bei der Körperpflege sehr langsam. 3 Braucht beim Waschen, Zähneputzen, Haarekämmen und beim Gang auf die Toilette Hilfe. 4 Dauer-Blasen-Katheter oder andere mechanische Hilfsmittel <p>12. Umdrehen im Bett und Bettwäsche zurechtziehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Normal. 1 Etwas langsam, aber keine Hilfe erforderlich. 2 Kann sich allein, jedoch unter großen Schwierigkeiten, herumdrehen und die Bettwäsche zurechtziehen. 3 Beginnt, kann sich aber nicht allein im Bett umdrehen oder Bettwäsche zurechtziehen. 4 Hilflös. <p>13. Fallen (unabhängig von Starre):</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Kein Fallen. 1 Seltenes Fallen. 2 Gelegentliches Fallen. 3 Fällt durchschnittlich einmal pro Tag. 4 Fällt häufiger als einmal pro Tag. <p>14. Erstarren beim Gehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 Kein Erstarren. 2 Seltenes Erstarren beim Gehen; eventuell verzögerter Start. 3 Regelmäßiges Erstarren. Gelegentliches Fallen nach Erstarren. 4 Häufiges Fallen nach Erstarren. 	<p style="text-align: center;">II. Aktivitäten des täglichen Lebens - Fortsetzung</p> <p>15. Laufen:</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Normal. 1 Leichte Schwierigkeiten. Eventuell fehlendes Mitschwingen der Arme, eventuell Neigung das Bein nachzuziehen. 2 Mäßige Schwierigkeiten, benötigt jedoch wenig oder keine Hilfe. 3 Schwere Gehstörung, benötigt Hilfe. 4 Kann selbst mit Hilfe nicht mehr gehen. <p>16. Tremor:</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Kein Tremor. 1 Leicht und selten auftretend. 2 Mäßig, für den Patienten lästig. 3 Stark, bei zahlreichen Aktivitäten hinderlich. 4 Ausgeprägt, bei den meisten Aktivitäten hinderlich. <p>17. Sensorische Beschwerden infolge von Parkinsonismus:</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Keine Beschwerden. 1 Gelegentliches Taubheitsgefühl, Kribbeln oder leichte Schmerzen. 2 Häufiges Taubheitsgefühl, Kribbeln oder Schmerzen, nicht störend. 3 Häufig schmerzhaft empfindungen. 4 Unerträgliche Schmerzen. <p style="text-align: center;">III. Motorische Untersuchung</p> <p>18. Sprache:</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Normal. 1 Leichte Abnahme von Ausdruck, Diktion und/ oder Volumen. 2 Monoton, verwaschen, aber verständlich, mäßig behindert. 3 Deutliche Beeinträchtigung, schwer zu verstehen. 4 Unverständlich. <p>19. Gesichtsausdruck:</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Normal. 1 Minimal veränderte Mimik, könnte ein normales "PokerGesicht" sein. 2 Leichte, aber eindeutig abnorme Verminderung des Gesichtsausdrucks. 3 Mäßig verminderte Mimik; Lippen teilweise gedfmat. 4 Maskenhaftes oder erstarres Gesicht mit stark oder völlig fehlendem Ausdruck; Lippen stehen um 7 mm auseinander.
---	--

		III. Motorische Untersuchung - Fortsetzung					III. Motorische Untersuchung - Fortsetzung				
		G	RH	LH	RF	LF					
20.	Ruhetremor: G = Gessicht, RH = rechte Hand, LH = linke Hand, RF = rechter Fuß, LF = linker Fuß										
0	Keine.	0	0	0	0	0					
1	Leicht und selten vorhanden.	1	1	1	1	1					
2	Geringe Amplitude persistierend, oder mäßige Amplitude, aber nur intermittierend.	2	2	2	2	2					
3	Mäßige Amplitude, die meiste Zeit vorhanden.	3	3	3	3	3					
4	Ausgeprägte Amplitude, die meiste Zeit vorhanden.	4	4	4	4	4					
21.	Aktions- oder Haltetremor der Hände: R = rechts, L = links		R	L							
0	Fehlt.	0	0	0							
1	Leicht; bei Bewegung vorhanden.	1	1	1							
2	Mäßige Amplitude sowohl bei Haltung als auch bei Bewegung.	2	2	2							
3	Mäßige Amplitude sowohl bei Haltung als auch bei Bewegung.	3	3	3							
4	Ausgeprägte Amplitude; beim Essen störend.	4	4	4							
22.	Rigidität: Gepöck bei passiver Bewegung der großen Gelenke am sitzenden Patienten Zahnradphänomen kann ignoriert werden. N = Nacken, ROE = rechte obere Extremität, LOE = linke obere Extremität, RUE = rechte untere Extremität, LUE = linke untere Extremität		N	ROE	LOE	RUE	LUE				
0	Fehlt.	0	0	1	1	1	0				
1	Leicht oder nur erkennbar bei Aktivierung durch spiegelbildliche oder andere Bewegungen.	1	1	1	1	1	1				
2	Leicht bis mäßig.	2	2	2	2	2	2				
3	Ausgeprägt, jedoch voller Bewegungsumfang bleibt erreicht.	3	3	3	3	3	3				
4	Stark; Schwierigkeit beim Ausführen aller Bewegungen.	4	4	4	4	4	4				
23.	Fingerklopfen Patient berührt in rascher Reihenfolge und bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert den Daumen mit dem Zeigefinger. R = rechts, L = links		R	L							
0	Normal.	0	0								
1	Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.	1	1								
2	Mäßig eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegung oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.	2	2								
3	Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.	3	3								
4	Kann die Aufgabe nicht ausführen.	4	4								
24.	Handbewegungen Patient öffnet und schließt die Hände in rascher Reihenfolge, bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert.										
0	Normal.										
1	Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.										
2	Mäßig eingeschränkt. Eindeutig und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen sein.										
3	Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.										
4	Kann die Aufgabe nicht ausführen.										
25.	Rasch wechselnde Bewegungen der Hände: Pronations-Supinations-Bewegungen der Hände, vertikal oder horizontal, mit größtmöglicher Amplitude, beide Hände gleichzeitig.										
0	Normal.										
1	Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.										
2	Mäßig eingeschränkt. Eindeutig und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen sein.										
3	Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.										
4	Kann die Aufgabe nicht ausführen.										
26.	Agilität der Beine: Der Patient klappt in rascher Reihenfolge mit der Ferse auf den Boden und hebt dabei das ganze Bein an. Die Amplitude soll mindestens 7,5 cm betragen.										
0	Normal.										
1	Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.										
2	Mäßig eingeschränkt. Eindeutig und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen sein.										
3	Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.										
4	Kann die Aufgabe nicht ausführen.										
27.	Aufstehen vom Stuhl: Patient versucht mit vor der Brust verschränkten Armen von einem geradelehngigen Holz- oder Metallstuhl aufzustehen.										
0	Normal.										
1	Langsam; kann mehr als einen Versuch benötigen.										
2	Stößt sich an den Armlehnen hoch.										
3	Niegt zum Zurückfallen und muss es eventuell mehrmals versuchen, kann jedoch ohne Hilfe aufstehen.										
4	Kann ohne Hilfe nicht aufstehen.										

Patienten-ID _____

III. Motorische Untersuchung - Fortsetzung		IV. Komplikationen der Behandlung (in der vergangenen Woche)	
		A. Dyskinesien	
28.	<p>Haltung</p> <p>0 Normal aufrecht.</p> <p>1 Nicht ganz aufrecht, leicht vorgebeugte Haltung; könnte bei einem älteren Menschen normal sein.</p> <p>2 Mäßig vorgebeugte Haltung; eindeutig abnorm, kann leicht zu einer Seite geneigt sein.</p> <p>3 Stark vorgebeugte Haltung; eindeutig abnorm, kann leicht zu einer Seite geneigt sein.</p> <p>4 Ausgeprägte Beugung mit extrem abnormer Haltung</p> <p>Gang:</p> <p>0 Normal</p> <p>1 Geht langsam, kann einige kurze Schritte schreiten, jedoch keine Festination oder Propulsion.</p> <p>2 Gehen schwierig, benötigt aber wenig oder keine Hilfe, eventuell leichtes Trüppchen, kurze Schritte oder Propulsion.</p> <p>3 Starke Gehstörung, benötigt Hilfe.</p> <p>4 Kann überhaupt nicht gehen, auch nicht mit Hilfe.</p>	<p>32. Dauer: Zu welcher Tageszeit treten die Dyskinesien auf?</p> <p>0 Keine.</p> <p>1 1 - 25 % des Tages.</p> <p>2 26 - 50 % des Tages.</p> <p>3 51 - 75 % des Tages.</p> <p>4 76 - 100 % des Tages.</p>	
29.		<p>33. Behinderung: Wie hinderlich sind die Dyskinesien? Anamnestische Angabe; können durch Untersuchung in der Sprechstunde modifiziert werden</p> <p>0 Keine Behinderung.</p> <p>1 Leichte Behinderung.</p> <p>2 Mäßige Behinderung.</p> <p>3 Starke Behinderung.</p> <p>4 Vollständige Behinderung.</p>	
30.	<p>Haltungsstabilität: <i>Reaktion auf plötzliches Verlangen nach hinten durch Ziehen an den Schultern des Patienten, der mit geöffneten Augen und leicht auseinanderstehenden Füßen geradesteht. Der Patient ist darauf vorbereitet.</i></p> <p>0 Normal.</p> <p>1 Retropulsion, gleicht aber ohne Hilfe aus.</p> <p>2 Fehlen einer Haltungsreaktion; würde fallen, wenn er nicht vom Untersucher aufgefangen würde.</p> <p>3 Sehr instabil, neigt dazu, spontan das Gleichgewicht zu verlieren.</p> <p>4 Kann nicht ohne Unterstützung stehen</p>	<p>34. Schmerzhaft Dyskinesien: Wie schmerzhaft sind die Dyskinesien?</p> <p>0 Keine schmerzhaften Dyskinesien.</p> <p>1 Leicht.</p> <p>2 Mäßig.</p> <p>3 Stark.</p> <p>4 Ausgeprägt.</p>	
31.	<p>Bradykinesie und Hypokinesie des Körpers: <i>Kombination aus Langsamkeit, Zögern, verminderten Mitbewegungen der Arme, geringer Bewegungsamplitude und allgemeiner Bewegungsarmut.</i></p> <p>0 Keine.</p> <p>1 Minimale Verlangsamung, Bewegung wirkt beabsichtigt; könnte bei manchen Menschen normal sein. Möglicherweise herabgesetzte Amplitude.</p> <p>2 Leichte Verlangsamung und Bewegungsarmut, die eindeutig abnorm sind. Alternativ auch herabgesetzte Amplitude.</p> <p>3 Mäßige Verlangsamung und Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude.</p> <p>4 Ausgeprägte Verlangsamung und Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude.</p>	<p>35. Auftreten von Dystonie am frühen Morgen: <i>(Anamnestische Angabe)</i></p> <p>0 Nein.</p> <p>1 Ja.</p>	
		B. Klinische Fluktuation	
		<p>36. Gibt es nach einer Medikamenteneinnahme zeitlich vorhersagbare -OFF--Perioden?</p> <p>0 Nein.</p> <p>1 Ja.</p>	
		<p>37. Gibt es zeitlich nicht vorhersagbare -OFF--Perioden?</p> <p>0 Nein.</p> <p>1 Ja.</p>	

Patienten-ID _____

IV. Komplikationen der Behandlung-Fortsetzung		VI. Modifizierte Schwab- und England-Skala	
		Aktivitäten des täglichen Lebens	
			ON OFF
38.	Treten » OFF«-Perioden plötzlich auf, z.B. innerhalb von wenigen Sekunden?		
	0 Nein.		
	1 Ja.	Völlig unabhängig. Kann sämtliche Verrichtungen ohne Verlangsamung, Schwierigkeiten oder Behinderung ausführen. Völlig gesund. Keine Schwierigkeiten wahrgenommen.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
39.	Für welche Dauer befindet sich der Patient tagsüber durchschnittlich im » OFF«-Stadium?		
	0 Überhaupt nicht.		
	1 1 - 25 % des Tages.	Völlig unabhängig. Kann sämtliche Verrichtungen mit geringer Verlangsamung, Schwierigkeiten und Behinderung ausführen. Kann doppelt so lange dazu brauchen. Schwierigkeiten werden bewußt.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	2 26 - 50 % des Tages.		
	3 51 - 75 % des Tages.		
	4 76 - 100 % des Tages.	Bei den meisten Verrichtungen völlig unabhängig. Braucht dafür doppelt so viel Zeit ist sich der Schwierigkeiten und Verlangsamungen bewußt.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
C. Anderweitige Komplikationen			
40.	Leidet der Patient an Appetitlosigkeit, Übelkeit oder Erbrechen?		
	0 Nein.		
	1 Ja.	Nicht völlig abhängig. Bei manchen Verrichtungen größte Schwierigkeiten. Braucht für einige drei- bis viermal so lange. Muss einen großen Teil des Tages auf die Verrichtung verwenden.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
41.	Leidet der Patient an Schlafstörungen, z. B. Schlaflosigkeit oder Schläfrigkeit?		
	0 Nein.		
	1 Ja.	Leichte Abhängigkeit. Kann die meisten Verrichtungen ausführen, jedoch äußerst langsam und unter viel Anstrengung; manche unmöglich; Fehler.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
42.	Hat der Patient orthostatische Symptome?		
	0 Nein.		
	1 Ja.	Starker abhängig. Hilfe bei der Hälfte der Verrichtungen, langsamer usw. Schwierigkeiten bei allem.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
		Sehr abhängig. Kann bei sämtlichen Verrichtungen mithelfen, nur einige allein sehr langsam.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
		Kann bei Anstrengungen hier und da einige Verrichtungen allein ausführen oder beginnen. Benötigt viel Hilfe.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
		Kann nichts allein tun. Kann bei manchen Verrichtungen etwas mithelfen. Stark behindert.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
		Völlig abhängig, hilflos. Völlig behindert.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
		Vegetative Funktionen wie Schlucken, Blasen- und Stuhlentleerung sind ausgefallen. Bettlägerig.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	Blutdruck - RR	mmHG	
	Pulsfrequenz	/min	
	Körpergewicht	kg	

10.8 Pipettierschema

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	Standard 0 (BG)	Standard 4	QC-1	Sample 3	Sample 7	Sample 11	Sample 15	Sample 19	Sample 23			
B	Standard 0 (BG)	Standard 4	QC-2	Sample 4	Sample 8	Sample 11	Sample 15	Sample 19	Sample 23			
C	Standard 1	Standard 5	QC-2	Sample 4	Sample 8	Sample 12	Sample 16	Sample 20	Sample 24			
D	Standard 1	Standard 5	Sample 1	Sample 5	Sample 8	Sample 12	Sample 16	Sample 20	Sample 24			
E	Standard 2	Standard 6	Sample 1	Sample 5	Sample 9	Sample 13	Sample 17	Sample 21	Sample 25			
F	Standard 2	Standard 6	Sample 2	Sample 6	Sample 9	Sample 13	Sample 17	Sample 21	Sample 25			
G	Standard 3	Standard 7	Sample 2	Sample 6	Sample 10	Sample 14	Sample 18	Sample 22				
H	Standard 3	Standard 7	Sample 3	Sample 7	Sample 10	Sample 14	Sample 18	Sample 22				

10.9 Danksagung

Ich danke allen, die an der Entstehung dieser Arbeit beteiligt waren.

Herrn Prof. Dr. med. Faßbender danke ich für die freundliche Überlassung des Themas der vorliegenden Arbeit sowie die Möglichkeit die Arbeit an der Klinik für Neurologie der Universität des Saarlandes durchführen zu dürfen.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Unger für die umfassende Betreuung dieser Arbeit vom ersten Tag an. Für die zahlreichen hilfreichen Kommentare, die stets zeitnahe Durchsicht des Manuskripts und insbesondere für die aufgewendete Zeit, bedanke ich mich von ganzem Herzen.

Ich danke dem Parkinson Fond Deutschland für die Finanzierung dieses Projektes.

Dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik der Universität des Saarlandes und insbesondere Herrn Schöpe, M.Sc. danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der erhobenen Daten.

Dem Standort Zweibrücken der Hochschule Kaiserslautern und insbesondere Herrn Klotz danke ich für die sehr gute Zusammenarbeit.

Meiner Familie danke ich für die fortwährende Unterstützung und das Korrekturlesen der Arbeit.

Spezieller Dank gebührt allen Probanden, die sich bereit erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen.