

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik

Klinik der Universität München

Direktor: Univ. Prof. Dr. med. Günter U. Höglinger, FEAN

**Differenzielle Expression von miRNA im Darm bei
Morbus Parkinson**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Anna Paula von Hörsten

aus

München

Jahr

2023

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter:	Prof. Dr. Kai Bötzel
Mitberichterstatter:	PD Dr. Urban Fietzek Prof. Dr. Stefan Lorenzl PD Dr. Astrid Konrad-Zerna
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. Thomas Köglsperger
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	14.12.2023

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

von Hörsten, Anna Paula

—

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Differenzielle Expression von miRNA im Darm bei Morbus Parkinson

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 24.02.24

Anna v. Hörsten

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin

Diese Arbeit ist meiner Mutter Andrea Kurz
in Erinnerung und Dankbarkeit gewidmet.

Inhalt

Danksagung.....	1
Abkürzungsverzeichnis.....	2
1 Einleitung.....	4
1.1 Die Parkinson-Erkrankung.....	4
1.2 Parkinson und das enterische Nervensystem	4
1.3 Routinebiopsien des Darms – Material für einen Biomarker?.....	6
1.4 miRNAs	7
1.5 Zielsetzung der Arbeit	9
2 Material und Methoden.....	10
2.1 Studiendesign.....	10
2.2 Rahmen	11
2.3 Studienteilnehmer.....	11
2.4 Einschlusskriterien.....	12
2.5 Ausschlusskriterien.....	12
2.6 Datenerhebung	14
2.7 Variablen	15
2.8 Messmethoden (Fragebögen, Case Report Form)	15
2.9 Datenarchivierung.....	17
2.10 Probengewinnung	17
2.11 RNA Isolation und Sequenzierung.....	18
2.12 miRNA Target und „Pathway Enrichment“-Analyse des enterischen Nervensystems ...	19
2.13 Statistische Methoden	20
3 Ergebnisse	21
3.1 Demographie und Krankheitsgeschichte	21
3.2 Klinische Fragebögen (Case Report Form)	22
3.3 Immunhistochemische Färbung zum Nachweis von Ganglien	23
3.4 miRNA-Sequenzierung der Biopsien	24
3.5 Korrelation mit klinischen Parametern	27
3.6 Analyse der miR-486-5p-Targets und deren biologische Relevanz.....	29
4 Diskussion.....	34
4.1 Diskussion der Methoden	34
Studienteilnehmer.....	34
Datenerhebung	34
Probengewinnung	35
miRNA-Sequenzierung	36
Bioinformatik.....	37

4.2 Diskussion der Ergebnisse	38
Klinische Fragebögen	38
miRNA-Sequenzierung der Biopsien	38
Gene Targets	39
Ausblick	41
5 Zusammenfassung.....	42
6 Literaturverzeichnis.....	44
7 Anhang	I

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Bötzel danke ich für die Überlassung des Themas.

Herrn Dr. Köglsperger danke ich für die ausgezeichnete und herzliche Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit.

Ich danke Rohit Kumar für die gemeinsame Bearbeitung der Ergebnisse.

Mein besonderer Dank gilt allen Mitarbeitern der Studie in München und Leipzig sowie allen Probanden, die durch ihre Teilnahme diese Studie ermöglicht haben.

Insbesondere danke ich dabei Prof. Dr. Günter Höglinger am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, den Mitarbeitern des Instituts für Laboratoriumsmedizin der LMU München Bernd Northoff und Dr. Catharina Wenk unter Leitung von Prof. Dr. Lesca Holdt, sowie Prof. Dr. Jörg Schirra und seinen Mitarbeitern der Med III am Klinikum Großhadern.

Der Parkinson-Fachklinik Haag i. Obb. unter Leitung von Prof. Dr. Johannes Schwarz danke ich für die Unterstützung bei der Probengewinnung.

Auch möchte ich Sainitin Donakonda am Institut für Immunologie und experimentelle Onkologie der TU München und allen Mitarbeitern des Lehrstuhls für Humanbiologie der TU München (Weihenstephan) unter Leitung von Prof. Dr. Schemann danken, die dazu beigetragen haben, dass ich dieses Thema bearbeiten konnte.

Meinen Eltern und meiner ganzen Familie möchte ich für ihre Unterstützung und Ermutigung während meines Studiums und darüber hinaus danken.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
COX	Cyclooxygenase
CRF	Case Report Form
DZNE	Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (München)
EGZ	Enterische Glia-Zellen
ENS	Enterisches Nervensystem
EZM	Extrazelluläre Matrix
GFAP	Glial fibrillary acidic protein (deutsch: saures Gliafaserprotein)
GI	Gastrointestinal
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (deutsch: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
IZKF	Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung (Leipzig)
LINGO	Leucine rich repeat and Immunoglobulin-like domain-containing protein
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
M.	Morbus
miRNA	Micro Ribonucleic Acid (deutsch: mikro Ribonukleinsäure)
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MP	Myenterischer Plexus
mRNA	Messenger RNA (deutsch: Boten-Ribonukleinsäure)
NaCl	Natriumchlorid
NS	Nervensystem
NSE	Neuron-spezifische Enolase
PCO	Polyzystisches Ovar-Syndrom
PD	Parkinson's Disease (deutsch: Parkinson Erkrankung)
PSP	Progressive supranukleäre Paralyse
RBDSQ	REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire
REM	Rapid eye movement (deutsch: Rasche Augenbewegung)
RNA	Ribonucleic Acid (deutsch: Ribonukleinsäure)
SMP	Submuköser Plexus
SN	Substantia Nigra

SOP	Standard Operating Procedure (deutsch: Standardvorgehensweise)
α -Syn	Alpha-Synuklein
Tab.	Tabelle
UKBB	United Kingdom Brainbank
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Die Parkinson-Erkrankung

Morbus Parkinson (Parkinson's Disease, PD) gehört insbesondere in der Altersgruppe über 60 Jahre zu den häufig auftretenden neurologischen Erkrankungen mit steigender Inzidenz [1]. PD resultiert aus einem fortschreitenden Verlust von Nervenzellen in der Substantia nigra (SN), die den Botenstoff Dopamin freisetzen, und in der Folge aus einem Dopaminmangel im Striatum. Neuropathologisch finden sich bei Parkinson-Patienten intraneuronale Proteinaggregate, die sogenannten Lewy-Körperchen. Der Hauptbestandteil von Lewy-Körperchen ist das Protein Alpha-Synuclein (α -Syn) [2]. Genduplikation und Missense-Mutationen des α -Syn-Gens werden mit den familiären Formen von PD in Verbindung gebracht. Genomweite Assoziationsstudien konnten außerdem einen Zusammenhang von Variationen im α -Syn-Gen mit dem sporadischen PD feststellen und somit einen weiteren Hinweis auf die wichtige Rolle des α -Syn bei der Pathogenese der Erkrankung liefern [3]. Klinisch-neurologisch kommt es bei Parkinson-Patienten in der Folge des Zelluntergangs in der SN und des Dopamin-Defizits im Striatum zu einer gestörten Koordination der Motorik mit Bewegungsarmut, Muskelrigidität und Tremor. Zudem leiden Parkinson-Patienten an einer Vielzahl von nicht-motorischen Symptomen, wie etwa gastrointestinalen (GI) Störungen. Zu diesen gehören unter anderem Sialorrhoe, Dysphagie, eine Verzögerung der Magenentleerung sowie Obstipation oder Störungen der Defäkation [4].

1.2 Parkinson und das enterische Nervensystem

Das enterische Nervensystem (ENS) ist ein Netzwerk von Nervenzellverbänden (Ganglien), das in die Wand des Verdauungstraktes eingebettet ist und etwa 80-100 Millionen Nervenzellen enthält – etwa so viele wie das Rückenmark. Histologisch wird das ENS eingeteilt in einen submukösen Plexus (SMP) und einen myenterischen Plexus (MP) [5-7].

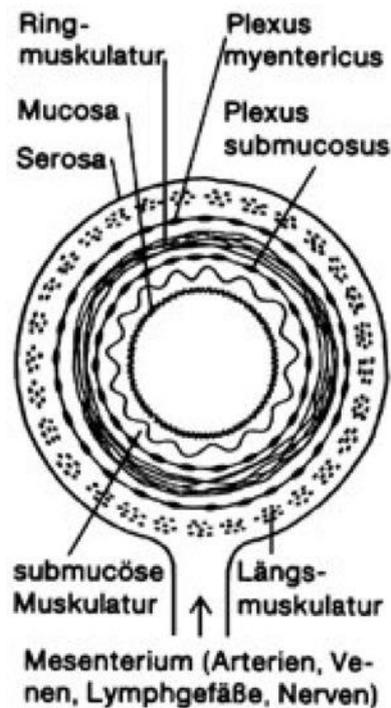


Abb. 1.1: Querschnitt der Darmwand [8].

In beiden Nervenzellgeflechten konnte bei der Parkinson-Krankheit die Lewy-Pathologie gefunden werden [9-11]. Es wird davon ausgegangen, dass es im Rahmen der Parkinson-Krankheit neben der Pathologie in der SN zu einer Beteiligung des Nervensystems im Magen-Darm-Trakt kommt [4].

Das ENS kontrolliert die GI-Motilität und Sekretion lokal über Reflexe. Zudem wird die Funktion des ENS über vegetative Afferenzen gesteuert [12]. Diese enge Verbindung des ENS mit dem ZNS erklärt, weshalb sich häufig Erkrankungen des ZNS mit gastrointestinalen Symptomen manifestieren. So ließen sich etwa auch bei den Autismus-Spektrum-Störungen, der Amyotrophen Lateralsklerose sowie bei der Alzheimer-Erkrankung ätiopathogenetische Zusammenhänge mit einer Dysfunktion des ENS nachweisen [13]. GI-Störungen tragen entscheidend zur Morbidität von Parkinson-Patienten bei und erschweren die medikamentöse Behandlung. Die Verzögerung der Magenentleerung führt beispielsweise zu Übelkeit, fördert den Gewichtsverlust und die Fluktuationen der Beweglichkeit unter einer Therapie mit L-Dopa aufgrund der ungleichmäßigen Aufnahme der Medikation [14-17]. Das häufigste GI-Symptom bei Parkinson-Patienten ist eine sogenannte „slow-transit“ Obstipation [4, 18, 19], die bereits Jahre vor der motorischen Symptomatik auftreten kann [20].

Der Zusammenhang von Lewy-Körperchen im ENS als pathoanatomischer Befund und der GI-Symptomatik wird unterstützt durch Befunde aus Tiermodellen, in denen etwa mittels α -Syn-Überexpression oder durch Zugabe von Toxinen Parkinson-typische GI-Symptome ausgelöst werden können [16, 21-25].

Aus diesen Beobachtungen entwickelte sich die Hypothese, ein Pathogen aus der Umwelt könne sich durch die mukosale Barriere hindurch bewegen und in den Neuronen des ENS einen pathologischen Prozess auslösen, der sich „retrograd“ über das autonome NS des Magen-Darm-Traktes zum ZNS hin ausbreitet [26-28]. Die Hypothese wurde unterstützt von den Ergebnissen experimenteller Studien, die eine Induktion der Freisetzung von α -Syn aus den Neuronen des ENS durch Umwelttoxine und eine anschließende Verbreitung in Richtung des ZNS zeigten [29-31]. Zusätzlich ergaben epidemiologische Studien, dass eine vollständige Vagotomie das Risiko für PD zu senken schien, eine selektive Vagotomie dagegen nicht [32, 33]. Daraus ergaben sich zahlreiche weitere Studien, die den diagnostischen Wert von α -Syn in Darmgewebe als frühen Biomarker für PD untersuchten [34-37]. Dabei gab es aber zunehmend Zweifel an der Spezifität von α -Syn im ENS, da teilweise auch bei gesunden Kontrollen α -Syn in Darmbiopsien nachweisbar war [38-43]. Der diagnostische Wert der Untersuchung von α -Syn in Darmbiopsien ist somit aktuell noch nicht abschließend geklärt [44, 45]. Aus diesem Grund und da das Vorkommen von α -Syn im ENS die GI-Symptomatik von PD-Patienten bisher nicht ausreichend klären konnte, werden weitere Biomarker zum Verständnis der GI-Dysfunktion und der molekularen Mechanismen bei der Entstehung der Erkrankung benötigt.

1.3 Routinebiopsien des Darms – Material für einen Biomarker?

In der Literatur findet sich ein breites Spektrum an biologischem Material, das bisher für die Suche nach einem Biomarker verwendet wurde. So wird aktuell zum Beispiel die Verwendung von Haut [46-48], Magen- [28, 35, 38] bzw. Ösophagusschleimhaut [10], und die Speicheldrüse [10, 49, 50] zur Gewinnung von Gewebe diskutiert. Die Biopsien aus dem jeweiligen Ursprungsmaterial

wurden immunhistochemisch gefärbt und auf Vorliegen einer Lewy-Pathologie untersucht.

Bei einer Routinebiopsie, wie sie im klinischen Alltag bei Darmspiegelungen entnommen wird, können bis zu 150 Nervenzellen aus dem submukösen Plexus enthalten sein [51]. Die Nervenzellen des ENS sind somit für eine Untersuchung zugänglich. Zur Spezifität der im ENS nachweisbaren Lewy-Körperchen für PD und ihrer Korrelation mit der Schwere der Erkrankung gab es daher bereits zahlreiche Studien. Allerdings zeigte sich eine große Diskrepanz zwischen den Ergebnissen der einzelnen Studien, weshalb ein Nachweis der Lewy-Pathologie oder der α -Syn-Überexpression bisher keine prognostischen Vorhersagen liefern konnte [34, 39, 51, 52]. Deshalb werden aktuell andere Biomarker diskutiert, die in Verbindung mit dem Nachweis von Lewy-Körperchen ausgewertet werden und somit valide Ergebnisse liefern könnten. Da die Veränderungen im ENS der Manifestation im Gehirn bis zu 20 Jahre vorausgehen, könnte eine Diagnostik anhand von Darmbiopsien zudem neue Formen der Früherkennung und ein frühzeitiges therapeutisches Eingreifen ermöglichen [53].

1.4 miRNAs

MicroRNAs (miRNAs) sind nicht-kodierende RNA-Moleküle mit einer Länge von etwa 22 Nukleotiden. Sie regulieren die Expression der messenger-RNA (mRNA) auf der post-transkriptionellen Ebene, indem sie an die komplementäre mRNA-Sequenz binden und damit deren Translation unterdrücken. Studien haben gezeigt, dass tausende menschlicher proteincodierender Gene auf diese Weise von miRNAs reguliert werden [54]. Dabei gibt es große individuelle Unterschiede, denn auch miRNAs unterliegen aufgrund von Genmutationen einer breiten genetischen Variation. In zahlreichen Studien konnte ein Zusammenhang von Varianten der Expression der miRNAs mit verschiedenen Krankheitsbildern hergestellt werden [55]. Solche Varianten entstehen durch einzelne Punktmutationen innerhalb der miRNAs und in deren Zielstrukturen oder durch epigenetisches Silencing, wodurch die ursprüngliche Funktion der miRNA in der Zelle gestört wird.

Fasst man die individuelle Expression der miRNAs eines Menschen zusammen in ein sogenanntes Expressionsprofil, kann man diese Ergebnisse mit den hinterlegten Profilen der Datenbank (www.mirbase.org) vergleichen. Dazu verwendet man Biomarker-Sets aus mehreren miRNAs und bringt diese in Zusammenhang mit spezifischen Zellaktivitäten. Interessant ist die Verwendung der Biomarker nicht nur bei der Diagnosestellung, sondern auch bei der Verlaufsbeobachtung und der Untersuchung der Wirksamkeit verschiedener Therapien [56]. Die Erforschung von Krebserkrankungen hat bereits in einigen Studien die Expression von miRNAs bei unterschiedlichen Karzinomarten untersucht. Dabei stellen das miRNA-Silencing, die Antisense-Blockierung und die Modifikation von miRNAs therapeutische Ansätze dar, die Stabilisierung der veränderten miRNA und deren Transport zu den Zielzellen sind weitere Herausforderungen der aktuellen Forschung [57].

Ausgehend von mRNAs, die mit PD in Verbindung gebracht werden können, konnten Taguchi et al. 15 miRNAs identifizieren und beschrieben diese als potenzielle Biomarker [59]. Allerdings wurden für diese Untersuchung ausschließlich Zellen der Substantia nigra von post mortem entnommenem Gehirngewebe verwendet, daher waren diese Ergebnisse nicht auf die klinische Diagnostik übertragbar. Für die Erforschung der miRNA-Sequenzierung bei PD wird daher aktuell zirkulierende miRNA im Blutserum oder im Liquor verwendet [60-62]. Darmbiopsien wurden bisher im Zusammenhang mit PD auf das Vorkommen der Lewy-Pathologie und α -Syn-Überexpression untersucht, deren Aussagekraft aber zunehmend angezweifelt wird. Daraus entstand der Ansatz, die Untersuchung von Darmbiopsien mit dem darin enthaltenen Nervengewebe und die miRNA-Sequenzierung bei der Suche nach einem Biomarker zu verbinden. Zudem stellt der Magen-Darm-Trakt aufgrund der klinischen und epidemiologischen Befunde eine einerseits relativ gut zugängliche und zugleich möglicherweise pathophysiologisch relevante Region dar.

1.5 Zielsetzung der Arbeit

Primäres Ziel der vorliegenden Studie war es, aus Biopsien RNA zu isolieren und eine Sequenzierung von miRNAs durchzuführen. Somit wurde ein miRNA-Expressionsprofil generiert. Im Vergleich mit der Kontrollgruppe sollten krankheitsspezifische miRNA-Expressionsprofile im Sinne eines Biomarkers identifiziert werden. Des Weiteren sollten die Ergebnisse aus der Analyse der Expressionsprofile in Korrelation mit klinisch-neurologischen Variablen gesetzt werden. In der hier vorgestellten Studie ist es daher das sekundäre Ziel den prädiktiven Wert eines angenommenen Biomarkers hinsichtlich unterschiedlicher Parkinson-Symptome und somit dessen Nutzen als diagnostisches Kriterium im klinischen Alltag zu untersuchen. In den an diese Analysen angeschlossenen bioinformatischen Auswertungen wurden genetische Zielsequenzen der als signifikant geltenden miRNA und deren Assoziation mit intrazellulären Prozessen im ENS untersucht.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der Studie handelte es sich um eine monozentrische, prospektive, diagnostische Querschnittsstudie. Sie wurde unverblindet durchgeführt. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der LMU München überprüft und genehmigt (Projekt-Nummer 343-15). Alle Probanden legten ein schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an dieser Studie ab (siehe Anhang).

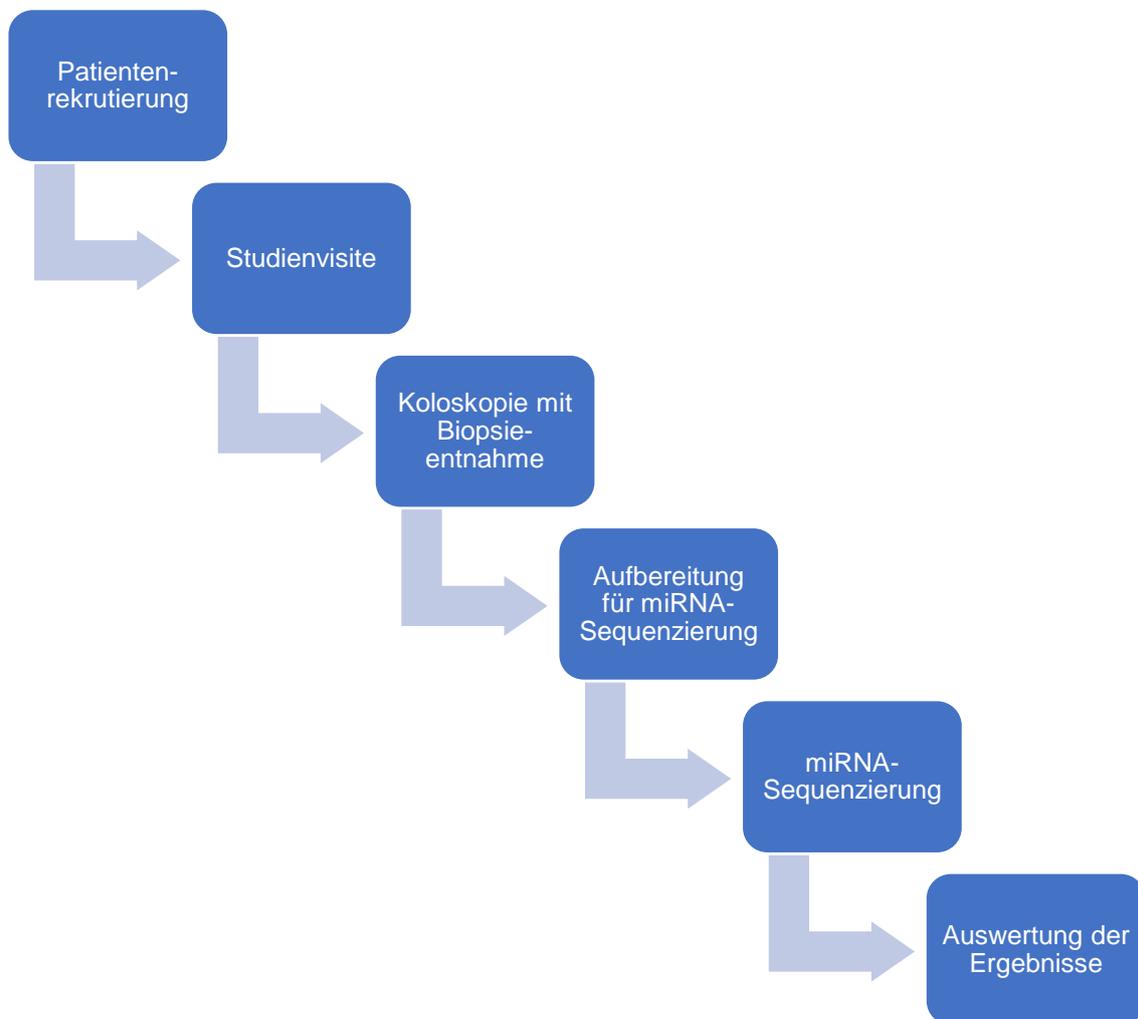


Abb. 2.1: Flussdiagramm Studienablauf

2.2 Rahmen

Die Patienten wurden größtenteils am Klinikum Großhadern rekrutiert. Für die Experimentalgruppe wurden Patienten aus dem vorhandenen Patientenstamm der Neurologischen Klinik und Poliklinik kontaktiert. Ein weiterer Teil der Patienten für die Experimentalgruppe wurde durch eine Kooperation mit der Klinik Haag i. Obb. gewonnen. Die Patienten wurden dort vor Ort für die Studie aufgeklärt und auch biopsiert. Gesunde Probanden für die Kontrollgruppe wurden bei ihrem Aufklärungsgespräch für eine Koloskopie an der Medizinischen Klinik II des Klinikum Großhadern über die Studie informiert und akquiriert. Die erste Verarbeitung der gewonnenen Biopsien fand im Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) in München statt. Die RNA-Extraktion wurde im Institut für Laboratoriumsmedizin (Klinikum der Universität München, LMU) und die Sequenzierung an der Core Unit des IZKF Leipzig (Fakultät für Medizin, Universität Leipzig) durchgeführt.

2.3 Studienteilnehmer

Um Biopsien von Patienten mit und ohne Parkinson-Erkrankung zu erhalten, wurden Patienten identifiziert, für die aus medizinischen Gründen eine diagnostische Koloskopie einschließlich einer Biopsieentnahme indiziert war, wie etwa zur Darmkrebsvorsorge. Ausschließlich aus dieser Gruppe wurden Studienteilnehmer rekrutiert. Alle Patienten, die für die Teilnahme an der Studie in Frage kamen, erhielten somit ohnehin aus medizinischen Gründen – unabhängig von ihrer Teilnahme an der Studie – eine Koloskopie. Zur Rekrutierung von Patienten mit PD (Experimentalgruppe) wurden alle Patienten aus dem vorhandenen Patientenstamm der Ambulanz für Bewegungsstörungen der Neurologischen Klinik des Klinikum der Universität München (Campus Großhadern) durch ein Informationsschreiben oder im Rahmen einer Routinevorstellung in der Ambulanz über die Studie informiert. Das Informationsschreiben erklärte die Studie und bat um Teilnahme, falls in Zukunft eine Koloskopie aus medizinischen Gründen durchgeführt werden sollte (siehe Anhang). Bei Interesse erfolgte im Rahmen einer Studienvsiste eine Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien, sowie eine ausführliche Patienteninformation

und -aufklärung über die Studienteilnahme durch einen Studienarzt. Gesunde Probanden (Kontrollgruppe) wurden im Zuge ihres Aufklärungsgesprächs für eine Koloskopie an der Medizinischen Klinik II am Klinikum der Universität München (Campus Großhadern) über die Studie informiert. Bei Interesse erfolgten eine ausführliche Aufklärung und Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien. Die Patienten, die sich zur Teilnahme an der Studie bereit erklärten, erhielten das Aufklärungsmaterial „Patienteninformation und Einwilligungserklärung“ (siehe Anhang). Der Studienarzt besprach diese Dokumente ausführlich mit dem Patienten, die unterschriebene Einwilligungserklärung wurde archiviert.

2.4 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten, die zwischen 35 und 95 Jahren alt waren und die Fähigkeit und Bereitschaft besaßen, verständlich mit einem Prüfarzt zu kommunizieren sowie die Anforderungen der Studie zu verstehen und ihnen zu entsprechen. Zudem mussten die Patienten zur Ausstellung einer schriftlichen Einverständniserklärung über die Teilnahme an der Studie bereit sein. Außerdem war eine Voraussetzung für die Experimentalgruppe, dass die Patienten bereits nach den Kriterien der United Kingdom Brainbank (UKBB) die Diagnose eines idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS) erhalten haben. Erkrankungsdauer, Schweregrad der Parkinson-Erkrankung, Medikation und gastrointestinale Symptomatik wurden als Einschlusskriterien nicht berücksichtigt.

2.5 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten, die nicht verständlich mit einem Prüfarzt kommunizieren, keine schriftliche Einverständniserklärung abgeben oder andere Anforderungen der Studie nicht erfüllen konnten. Ebenfalls nicht teilnehmen konnten Patienten, die zum Zeitpunkt der Studie an einer entzündlichen Magen-Darm-Erkrankung, zum Beispiel Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa, litten oder in der Vergangenheit daran erkrankt waren. Weiterhin wurden Patienten mit Reizdarmsyndrom (Irritable Bowel Syndrome) ausgeschlossen. Diese Kriterien

galten sowohl für die Experimentalgruppe als auch für die Kontrollgruppe. Speziell bei der Experimentalgruppe wurden Patienten ausgeschlossen, die zum Zeitpunkt des Krankheitsbeginns mit Neuroleptika behandelt worden waren, wenn die Parkinson-Erkrankung remittierte oder es Anzeichen auf ein atypisches Parkinson-Syndrom gab, wie zum Beispiel eine supranukleäre Blicklähmung (PSP) oder cerebelläre Zeichen. Zum Ausschluss führte auch das Vorliegen schwerer autonomer Dysfunktionen sowie eine frühe dementielle Entwicklung innerhalb des ersten Krankheitsjahres. Zuletzt wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen Pyramidenbahnzeichen vorlagen oder die von einem schlechten Ansprechen auf L-Dopa berichteten. Besondere Ausschlusskriterien für die Kontrollgruppe lagen vor, sofern die Kriterien einer manifesten Demenz nach ICD-10 erfüllt waren oder in der Anamnese eine andere neurodegenerative Erkrankung erhoben wurde.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Alter zwischen 35 und 95 Jahre.	Jedwede Einschränkung, die den Patienten daran hindert, verständlich mit dem Prüfarzt zu kommunizieren, seine schriftliche Einverständniserklärung abzugeben oder andere Anforderungen der Studie zu erfüllen.
Fähigkeit zur Bereitschaft, verständlich mit dem Prüfarzt zu kommunizieren, sowie die Anforderungen der Studie zu verstehen und ihnen zu entsprechen.	Erfüllt die Kriterien einer manifesten Demenz gemäß ICD-10.
Ausstellung einer schriftlichen Einverständniserklärung zu Teilnahme an der Studie.	Anamnese einer entzündlichen Darmerkrankung (z.B. M. Crohn) oder eines Reizdarmsyndroms (Irritable Bowel Syndrome).
Manifestiertes Parkinson-Syndrom gemäß den Kriterien der United Kingdom Brain Bank (UKBB).	Therapie mit Neuroleptika zum Zeitpunkt des Krankheitsbeginns.
	Remission der Parkinson-Erkrankung.
	Supranukleäre Blicklähmung.
	Cerebelläre Zeichen.
	Schwere autonome Dysfunktion.

	Frühe dementielle Entwicklung (innerhalb des 1. Krankheitsjahres).
	Pyramidenbahnzeichen.
	Schlechtes Ansprechen auf L-Dopa.

Tab. 2.1: Ein- und Ausschlusskriterien der Experimentalgruppe.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Alter zwischen 35 und 95 Jahre.	Jedwede Einschränkung, die den Patienten daran hindert, verständlich mit dem Prüfarzt zu kommunizieren, seine schriftliche Einverständniserklärung abzugeben oder andere Anforderungen der Studie zu erfüllen.
Fähigkeit zur Bereitschaft, verständlich mit dem Prüfarzt zu kommunizieren sowie die Anforderungen der Studie zu verstehen und ihnen zu entsprechen.	Erfüllt die Kriterien einer manifesten Demenz gemäß ICD-10.
Ausstellung einer schriftlichen Einverständniserklärung zu Teilnahme an der Studie.	Anamnese einer entzündlichen Darmerkrankung (z.B. M. Crohn) oder eines Reizdarmsyndroms (Irritable Bowel Syndrome).
	Anamnese einer neurodegenerativen Erkrankung (z.B. PD, Lewy-Körperchen Demenz, M. Alzheimer, M. Pick, Amyotrophe Lateralsklerose, M. Huntington)

Tab. 2.2: Ein- und Ausschlusskriterien der Kontrollgruppe.

2.6 Datenerhebung

Alle Patienten, die für die Studie in Frage kamen und ihre Bereitschaft zu einer Teilnahme bekundeten, wurden einer Studienvsiste unterzogen. Die im Rahmen der Studienvsiste erhobenen Daten wurden auf standardisierten Erhebungsbögen (Case Report Form = CRF) (siehe Anhang) erhoben.

2.7 Variablen

Von allen Studienteilnehmern wurden im Rahmen der Studienvisite die zur späteren Auswertung der Ergebnisse nötigen Daten erfasst. Dazu gehörten Alter, Geschlecht, Medikamentenanamnese sowie Grad der gastrointestinalen Beschwerden. Bei den Patienten der Experimentalgruppe wurde außerdem die Anamnese in Bezug auf die Parkinsonerkrankung erhoben. Diese beinhaltete den Zeitpunkt der Erstdiagnose, sowie die Symptomatik zu Beginn der Parkinson-Erkrankung. Außerdem wurde ein aktueller klinisch-neurologischer Befund erhoben und die Symptomatik mit Hilfe der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) und des Hoehn & Yahr Score gemessen. Die Funktion der Riechzellen wurde unter Verwendung der „Sniffin' Sticks“ getestet. Zur Einschätzung der kognitiven Einschränkung wurde der Montreal Cognitive Assessment Score (MoCA) angewandt.

2.8 Messmethoden (Fragebögen, Case Report Form)

Diagnose der Parkinsonerkrankung.

Zur weiteren Differenzierung der Patienten der Experimentalgruppe wurden die häufigen Parkinson-Symptome in Haupt- und Nebenkriterien unterteilt und nach der Häufigkeit ihres Auftretens abgefragt. Außerdem wurden die bereits bei den Ausschlusskriterien genannten Anzeichen atypischer Parkinson-Syndrome einzeln überprüft. Der Zeitpunkt der Erstmanifestation sowie der Erstdiagnose und die Symptomatik bei Erstmanifestation wurden ebenfalls in diesem Abschnitt notiert.

Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) [63].

Die UPDRS besteht aus vier Teilen:

- Teil I (Erfahrungen des täglichen Lebens – nicht motorische Aspekte)
- Teil II (Aktivitäten des täglichen Lebens – motorische Aspekte)
- Teil III (motorische Untersuchung)
- Teil IV (motorische Komplikationen).

In den ersten beiden Teilen gibt die UPDRS Instruktionen, die dem Patienten vorgelesen werden und die dieser anschließend beantworten soll. Teilweise werden zusätzlich Instruktionen für den Untersucher angegeben, die dem Patienten nicht vorgelesen, sondern vom Untersucher weiter als Ergänzung ausgeführt oder entsprechend exploriert werden können. Die Antwort zu jedem Item sollte sich auf den Zeitraum der vorherigen Woche einschließlich des Untersuchungstages beziehen. Für alle Items wird eine ganze Zahl vergeben, die den Grad der Funktionsfähigkeit widerspiegeln soll. Die Ausprägung der jeweiligen Auffälligkeit wird auf einer Antwortskala von 0 (normal, nicht vorhanden) bis 4 (schwer ausgeprägt) bewertet. Zur besseren Differenzierung der Ausprägung werden dem Untersucher konkrete Erklärungen der Skaleneinteilung bei jedem Item angegeben. Teil III gibt Instruktionen für den Untersucher vor, die dieser vorliest oder demonstriert und anschließend die Ausführung des Patienten nach Grad der Ausprägung bewertet. Die Skala entspricht der der vorangehenden Abschnitte. In Teil IV werden das Auftreten von und die Beeinträchtigung durch Komplikationen wie Dyskinesien und OFF-Phasen beurteilt.

ROME-III Constipation Module [64].

Die Rome-Kriterien dienen der Identifikation von funktionellen Störungen des gastrointestinalen Systems. Dabei werden einzelne Beschwerden abgefragt und das Auftreten („ja“ = ein Punkt; „nein“ = null Punkte) bzw. die Häufigkeit (Skala von „nie oder selten“ = null Punkte bis „immer“ = vier Punkte) bewertet.

REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire (RBDSQ) [65].

Der RBDSQ beschreibt 14 Verhaltensauffälligkeiten bei Schlaf und Trauminhalt, die jeweils mit „ja“ oder „nein“ beantwortet werden. Hinweise auf eine REM-Schlaf-Verhaltensstörung liegen ab fünf Ja-Antworten vor.

Hoehn & Yahr Skala [66].

Diese Skala dient der groben Stadieneinteilung der Parkinson-Erkrankung nach motorischer Beeinträchtigung ohne Berücksichtigung nichtmotorischer Symptome. Das Stadium wird auf einer Skala von „Asymptomatisch“ (null Punkte) bis „ohne fremde Hilfe auf den Rollstuhl angewiesen oder bettlägerig“ (fünf Punkte) angegeben.

Montreal Cognitive Assessment (MoCA) [67].

Der MoCA-Test wurde als Screening-Instrument für leichte kognitive Störungen entwickelt. Er berücksichtigt unterschiedliche kognitive Bereiche: Aufmerksamkeit und Konzentration, Exekutivfunktionen, Gedächtnis, Sprache, visokonstruktive Fähigkeiten, konzeptuelles Denken, Rechnen und Orientierung. Der Patient kann maximal 30 Punkte erreichen, ein Ergebnis zwischen 26 und 30 Punkten gilt als normwertig.

Sniffin' Stick®-Test [68].

Dem Probanden werden nacheinander 12 Riechstifte vorgelegt. Außerdem erhält er jeweils eine Karte mit vier möglichen Duftstoffen, aus denen er den vorliegenden identifizieren soll. Die Summe der richtig erkannten Duftstoffe wird notiert und zudem als Prozentwert angegeben.

2.9 Datenarchivierung

Die CRFs der Patienten, die schriftlich in eine Studienteilnahme eingewilligt hatten, wurden in Papierform archiviert und zusätzlich in elektronischer Form gespeichert. Unmittelbar nach Erhebung der Daten wurden diese pseudonymisiert. In Anlehnung an die Pseudonymisierung wurde für alle Probanden ein Verschlüsselungscode angelegt. Die im Rahmen der Koloskopie gewonnenen Gewebeproben wurden unter einem Nummerncode geführt und in dieser Form an Dritte weitergegeben.

2.10 Probengewinnung

Die Biopsien für die Studie wurden im Rahmen von Koloskopien gewonnen, die aus anderen medizinischen Gründen durchgeführt wurden. Dabei wurden aus dem Bereich des aufsteigenden Dickdarms, dem Colon ascendens, 3-4 Biopsien entnommen. Vor der Entnahme der Biopsien wurde das entsprechende Areal mit NaCl-Lösung unterspritzt. Diese Maßnahme ermöglichte eine Entnahme von

tieferegehenden Biopsien und damit dem Gewinn von Nervenzellen, während das Risiko für eine Ruptur des Darms mit dieser Maßnahme vermindert werden kann. Gewonnen wurden die Biopsien unter Verwendung einer Biopsiezange ohne Dorn (Ø 2.3 x 2300 mm, beschichtet, 155-929-02, Pauldrach).

Um zu überprüfen, ob mit dieser Methode ausreichend Gewebe entnommen werden kann, welches Nervenzellen enthält, wurde eine Biopsie entnommen und immunhistochemisch gefärbt (SOP siehe Anhang). Dazu wurden die Proben in einer Lösung mit Ziegen-Antikörper-Serum vorinkubiert. Anschließend erfolgte zur Färbung die Inkubation bei Raumtemperatur in zwei Schritten über jeweils mehrere Stunden. Als primärer Antikörper wurde Anti-NSE (Neuron-spezifische Enolase) verwendet, zur Färbung der Farbstoff Indocarbocyanin Cy3. Nach dem Eindecken wurde die Biopsie über Nacht gekühlt weiter inkubiert und am folgenden Tag unter dem Mikroskop ausgewertet.

Die Biopsien wurden gleich nach Entnahme in einem Röhrchen mit Flüssigkeit zu Konservierung des Gewebes (DNA/RNA Shield™, Zymo Research [69]) gesammelt, für den Transport auf Eis gestellt und anschließend bei -80°C bis zur weiteren Verarbeitung gelagert. Um zusätzlich einen möglichen Unterschied in der miRNA-Expression in mukosalem bzw. submukosalem Gewebe untersuchen zu können, wurden einzelne Biopsien vor der Lagerung bei -80°C unter dem Mikroskop durch Mikrodissektion in diese beiden Schichten getrennt.

2.11 RNA Isolation und Sequenzierung

Um einen Abbau der RNA durch RNasen zu verhindern, wurden die Biopsien ab dem Zeitpunkt der Entnahme in einem dafür vorgesehenen Reagens, dem DNA/RNA-Shield gelagert. Anschließend wurde die Gesamt-RNA isoliert. Hierfür wurde das TRI Reagens TRIzol (Sigma, St. Louis) verwendet, womit in einem Schritt biologisches Gewebe aufgelöst und Proteine denaturiert werden.

Die RNA-Bibliotheken wurden mit 10-50 ng der Gesamt-RNA mit dem NEXTflex Small RNA Seq Kit v3 (Bio Scientific) nach Protokoll des Herstellers erstellt. Diese Bibliotheken wurden verwendet, um eine Sequenzierung bei einer

Konzentration von 10 nM zu ermöglichen. Die Sequenzierung von 1 x 75 Basenpaaren erfolgte an der Core Unit für Sequencing des IZKF Leipzig (Fakultät für Medizin, Universität Leipzig) mit einem Illumina NextSeq 550 Sequenzer.

Das Demultiplexen der Rohdaten, Trimmen der Adapter und Filtern der Qualität wurde entsprechend Stokowy et al. [70] durchgeführt. Hierbei wurden die Adapter-Sequenzen des NEXTflex kit verwendet, welches randomisierte Adapter-Basen enthält, um die Bias durch Ligation zu verringern. Für die Zuordnung zu entsprechenden Sequenzierungen der Datenbank miRBase (release 22) als Referenz [71] wurde Bowtie2 [72] genutzt. Die Read counts wurden mit dem R bioconductor package (Rsamtools) [73] berechnet und mit DESeq2 [74] des bioconductor package der R-Version 3.4.1 normiert.

2.12 miRNA Target und „Pathway Enrichment“-Analyse des enterischen Nervensystems

Es wurden zwei Datenbanken von miRNA-Zielen zur Suche von validierten Zielen von hsa-miR-486-5p verwendet: miRTarBase und mirDIP [75, 76]. Das Netzwerk der microRNA-Ziele wurde mittels Cytoscape der Version 3.7.1 visualisiert [77]. Um herauszufinden, wie hsa-miR-486-5p exprimiert wird, wurde eine Pathway Enrichment-Analyse mit METASCAPE [78] durchgeführt. Auf der Plattform der internationalen Initiative „Gene Ontology“ können Kommentare aus früheren Forschungsarbeiten zum Hintergrund hochregulierter biologischer Prozesse (BP) eingesehen werden. Ein BP galt ab einem P-Wert von <0,05 als signifikant.

Um herauszufinden, welche Ziele von hsa-miR-486-5p mit dem enterischen Nervensystem in Verbindung gebracht werden können, wurden diese gegenüber dem Transkriptom Signature Profile von Roy-Carson et al. aufgetragen [79]. Mit dem gProfiler Tool [80] konnten Zebrafisch-verwandte Gensymbole dieses Datensatzes mit den menschlichen Homologen verglichen werden. Die zelluläre Lokalisation von übereinstimmenden Genen des ENS und der microRNA-Zielen wurde anhand des Human Protein Atlas ermittelt [81, 82].

2.13 Statistische Methoden

Die Daten der Patienten wurden mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel erfasst. Anschließend erfolgte die Berechnung der differentiellen Expression mithilfe des R-Paket „DESeq2“. Die p-Werte wurden dabei auf Grundlage des Wald-Test ermittelt. Der \log_2 fold-Change ist eine Ratio der Expressionswerte/Gruppe. Für die Analyse der Korrelation von erhöhter Expression von miR-486-5p mit klinischen Parametern wurde der Pearson's und der Spearman's Rank verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Demographie und Krankheitsgeschichte

Insgesamt nahmen 30 Patienten an der Studie teil (**Tab. 3.1**). 13 Teilnehmer waren an PD erkrankt (Experimentalgruppe), bei 17 Teilnehmern waren in der Vorgeschichte keine neurologischen oder gastroenterologischen Erkrankungen bekannt (Kontrollgruppe). Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Biopsieentnahme der gesamten Studienpopulation lag bei $67,3 \pm 8,4$ Jahren, in der Experimentalgruppe $70,4 \pm 6,9$ Jahre, in der Kontrollgruppe $64,9 \pm 8,9$ Jahre. Unter den PD-Patienten waren 23,1% der Teilnehmenden Frauen, in der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden 42,1%. Zudem wurden in der Experimentalgruppe Angaben zum Verlauf der Parkinson-Erkrankung erhoben. Daraus ergab sich, dass die Erstdiagnose bei der Befragung durchschnittlich $8,8 \pm 5,4$ Jahre zurücklag.

Charakteristika	Gesamt (N = 30)	PD (N = 13)	Kontroll- personen (N = 17)
Demographie			
Alter – Jahre	$67,3 \pm 8,4$	$70,4 \pm 6,9$	$64,9 \pm 8,9$
Weibliches Geschlecht – Zahl (%)	11 (36,7)	3 (23,1)	8 (42,1)
Jahre seit Erstdiagnose		$8,8 \pm 5,4$	

Tab. 3.1: Demographische Daten aller Studienteilnehmer.

3.2 Klinische Fragebögen (Case Report Form)

In der Studienvsiste wurden neben Alter, Geschlecht und Krankheitsvorgesichte weitere klinische Parameter erhoben (**Tab. 3.2**):

- Gastrointestinale Symptome: Erfassung anhand des ROME-III Fragebogens [83]; diese wurden im Vergleich beider Gruppen häufiger von PD-Patienten berichtet – $13,7 \pm 7,9$ Punkte im Vergleich zu $2,9 \pm 5,8$ Punkten in der Kontrollgruppe.
- Auffälligkeiten im REM-Schlaf-Verhalten: RBDSQ [65]; die Teilnehmenden der Experimentalgruppe erzielten höhere Ergebnisse. Sieben PD-Patienten, entsprechend 53,8%, lagen bei diesem Screening-Test mit ihrem Wert über dem gegebenen Cut-off-Wert von 5 Punkten und zeigten damit Anzeichen einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung, kein Studienteilnehmer der Kontrollgruppe erreichte diesen Cut-off-Wert.
- Hyposmie: Geruchstestung mittels Sniffin' Sticks®; auch hier schnitten die PD-Patienten schlechter ab, während sie durchschnittlich $5,8 \pm 2,7$ Gerüche korrekt zuordnen konnten, erkannten die Teilnehmenden der Kontrollgruppe $9,3 \pm 3,1$ Gerüche.
- Demenz-Screening: MoCA-Test; dieser Screening-Test wurde einerseits zum Ausschluss einer dementiellen Entwicklung (Ausschlusskriterium) und andererseits für die Korrelation der klinischen Parameter mit den Ergebnissen der miRNA-Analyse durchgeführt.

Charakteristika	Gesamt (N = 30)	PD (N = 13)	Kontroll- personen (N = 17)
Klinische Tests			
ROME-III	$7,5 \pm 8,6$	$13,7 \pm 7,9$	$2,7 \pm 5,8$
RBDSQ – Punktwert	$2,7 \pm 3,0$	$5,1 \pm 3,1$	$0,8 \pm 1,0$
RBDSQ (über Cut-off) – Zahl (%)		7 (53,8)	
MoCA		$26,2 \pm 2,6$	
Sniffin' Sticks®	$7,7 \pm 3,3$	$5,8 \pm 2,7$	$9,3 \pm 3,1$

Tab. 3.2: Ergebnisse der klinischen Fragebögen, Angabe der Punktwerte.

Die Teilnehmer der Experimentalgruppe erreichten in der UPDRS einen durchschnittlichen Wert von $55,5 \pm 37,0$ bei maximal 266 Punkten. In der Folge wurden die Teilabschnitte des UPDRS ausgewertet und verglichen, um die Beeinträchtigung durch die Krankheit genauer abzubilden. In Abschnitt I (Erfahrungen des täglichen Lebens – nicht motorische Aspekte) wurden im Durchschnitt $11,8 \pm 7,4$ Punkte (von möglichen 52) erreicht. Bei Abschnitt II (Aktivitäten des täglichen Lebens – motorische Aspekte) waren es $13,1 \pm 8,2$ Punkte (von möglichen 52). In Abschnitt III (motorische Untersuchung) wurden durchschnittlich $27,5 \pm 23,3$ Punkte (von 138) erzielt. In Abschnitt IV (motorische Komplikationen) lag das durchschnittliche Ergebnis bei $3,1 \pm 3,6$ Punkte (von 24). Bei der allgemeineren Einteilung der motorischen Beeinträchtigung mittels Hoehn & Yahr Skala erzielten die Teilnehmer der PD-Gruppe $2,5 \pm 1,4$ Punkte (von maximal 5 Punkten).

Charakteristika	PD (N = 13)
Klinische Tests	
UPDRS	$55,5 \pm 37,0$
Teil I (tägliches Leben – nicht motor.)	$11,8 \pm 7,4$
Teil II (tägliches Leben – motor.)	$13,1 \pm 8,2$
Teil III (motor. Untersuchung)	$27,5 \pm 23,3$
Teil IV (motor. Komplikationen)	$3,1 \pm 3,6$
Hoehn & Yahr	$2,5 \pm 1,4$

Tab. 3.3: Auswertung des UPDRS und der Hoehn & Yahr Skala in der Experimentalgruppe.

3.3 Immunhistochemische Färbung zum Nachweis von Ganglien

In einem der Studie vorausgehenden Experiment wurden Biopsien immunhistochemisch gefärbt. Der verwendete Antikörper Anti-NSE (Neuron-spezifische Enolase) zielt dabei auf das Anfärben von peripheren Nerven ab. Dies diente der Überprüfung der technischen Herangehensweise bei der Biopsieentnahme und beweist das Vorliegen von neuronalem Gewebe in der

Biopsie. Anschließend ließen sich unter dem Mikroskop neuronale Ganglien nachweisen (**Abb. 3.1a-c**).

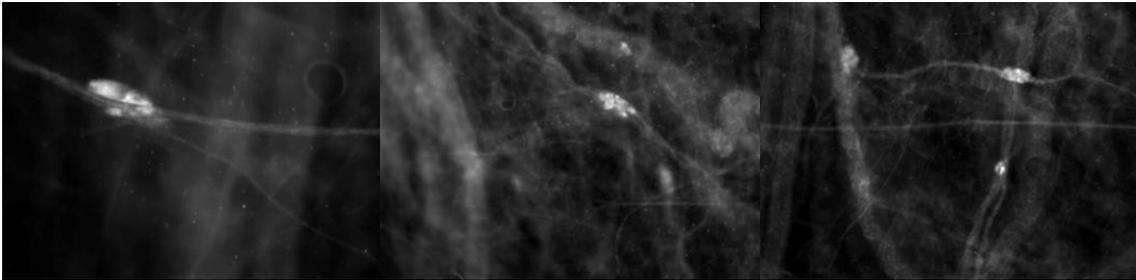


Abb. 3.1a-c: Immunhistochemische Färbung einer Biopsie mit Anti-NSE-Antikörper zum Nachweis von neuronalen Ganglien unter dem Fluoreszenzmikroskop.

3.4 miRNA-Sequenzierung der Biopsien

In der miRTarBase können bereits erforschte und veröffentlichte miRNA-Sequenzen und Anmerkungen aus früheren Forschungen zu diesen Sequenzen gesucht werden. Diese Datenbank wurde verwendet, um die Expression der miRNAs aus den gewonnenen Biopsien der PD-Patienten und der Kontrollgruppe zu analysieren. Die Kontrollgruppe wurde hierbei als Referenz genutzt. Um von differenzieller Expression in der Experimentalgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe sprechen zu können, wird ein Maß für die Quantifizierung des Differenzialausdrucks benötigt. Dafür werden fold changes (FC) als Ratios verwendet. Wenn die Bedingungen $|\log_2FC| > 1$ und P-Wert / adj. P-Wert $< 0,05$ erfüllt waren, wurde von signifikant differenziell exprimierten miRNAs gesprochen.

Die Sequenzierung identifizierte $n = 13$ differenziell exprimierte miRNAs, die in der PD-Gruppe hochreguliert waren ($\log_2FC \geq 1$; p-Wert $< 0,05$) und $n = 16$ differenziell exprimierte miRNAs, die in der PD-Gruppe herunterreguliert ($\log_2FC \leq -1$; p-Wert $< 0,05$) (**Abb. 3.2**).

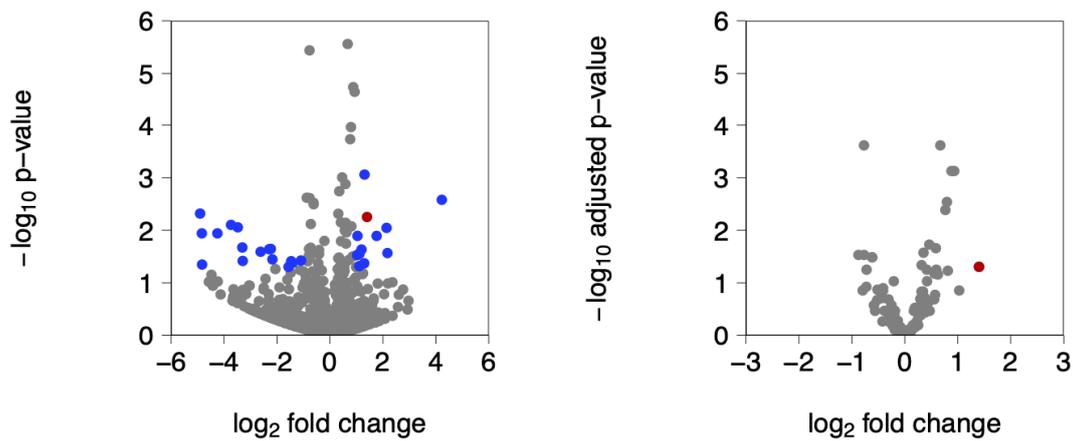


Abb. 3.2: Darstellung aller untersuchter miRNAs (grau) bzw. differenziell exprimierter miRNAs (blau/rot). In den beiden Volcano-Plots wird der P-Wert gegen den fold change aufgetragen, die einzelnen Punkte stellen die untersuchten miRNAs dar. Je höher (y-Achse), umso signifikanter die Expression dieser miRNA in der PD-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Je weiter von der Null entfernt (x-Achse), umso größer der fold change. MiRNAs die die jeweiligen Grenzwerte für differenzielle Expression überschreiten, sind blau markiert. Nach Korrektur des P-Werts blieb miRNA hsa-miR-486-5p (rot) als signifikant differenziell exprimiert.

Die Korrektur für multiples Testen ergab eine miRNA, hsa-miR-486-5p, als signifikant hochreguliert in der Gruppe der PD-Patienten (**Abb. 3.3**).

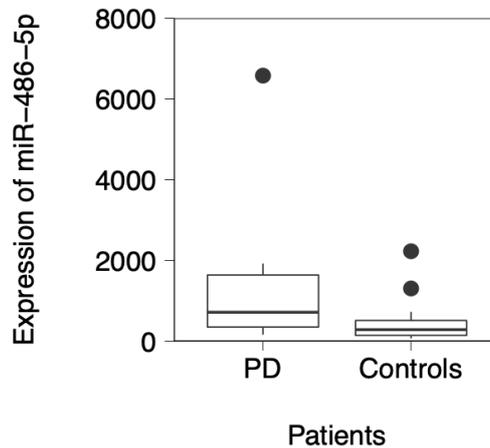


Abb. 3.3: Expression von hsa-miR-486-5p – Experimental- (PD) vs. Kontrollgruppe (Controls).

Bei der zusätzlichen Analyse von 3 Biopsien, bei denen Mukosa und Submukosa jeweils getrennt worden waren, fand sich die Expression von miR-486-5p in der Submukosa (**Abb. 3.4**).

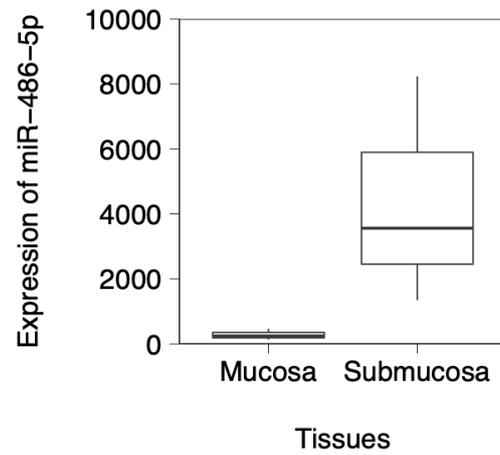


Abb. 3.4: Untersuchung der Expression von miR-486-5p in Mukosa und Submukosa.

3.5 Korrelation mit klinischen Parametern

Im nächsten Schritt stellte sich die Frage, ob die oben beschriebene, hochregulierte Expression von miR-486-5p mit klinischen Parametern, wie sie in der Studienvisite erhoben wurden, korreliert. Um einen Zusammenhang statistisch feststellen zu können, wurden die Pearson- und die Spearman-Korrelation angewendet. Dabei betrachtet die Pearson-Korrelation einen linearen Zusammenhang, der sich bei keinem der untersuchten Parameter feststellen ließ. Die Spearman-Korrelation zielt hingegen auf nicht-parametrische Zusammenhänge ab.

In der Gruppe der PD-Patienten wurde nach Anwendung dieser Korrelation ein signifikanter Zusammenhang der Expression von miR486-5p mit dem Alter erkennbar (**Abb. 3.5** im Anhang und **Tab. 3.4**). Bei der Kontrollgruppe zeigte sich dagegen in Bezug auf das Alter keine Korrelation. Das Alter scheint also bei nicht an PD Erkrankten keinen signifikanten Einfluss auf die Expression von miR-486-5p zu haben. Weiterhin ließ sich auch eine signifikante Korrelation mit dem Schweregrad der Parkinson-Erkrankung feststellen. Dies galt für die Teile II und III des UPDRS, also der subjektiven motorischen Einschränkung im Alltag und der motorischen Untersuchung, wie auch für die Hoehn & Yahr Skala, die ebenfalls den motorischen Aspekt der Krankheitssymptome betrifft. Insgesamt lässt sich also sagen, dass miR-486-5p umso ausgeprägter exprimiert wird, je älter ein PD-Patient ist und je stärker er motorisch durch seine Erkrankung beeinträchtigt wird (**Abb. 3.5** im Anhang und **Tab. 3.4**).

	R	p
Alter	0.71671	0.00584
Jahre seit Erstdiagnose	0.52617	0.06473
UPDRS I	0.14876	0.62765
UPDRS II	0.62448	0.02251
UPDRS III	0.56276	0.04525
UPDRS IV	0.18522	0.54464
UPDRS gesamt	0.49794	0.08334
ROME-III	0.11295	0.71333
RBDSQ	-0.26243	0.38637
Hoehn & Yahr	0.62082	0.02356
MoCA	-0.21203	0.50825
Sniffin' Sticks®	-0.05654	0.86145

Tab. 3.4: Spearman-Korrelation in der Experimentalgruppe

Im Gegensatz dazu zeigten andere, im klinischen Alltag verbreitete Marker insbesondere früher Krankheitsstadien wie der ROME-Fragebogen, der RBDSQ oder der Geruchstest keine signifikante Korrelation mit der Expression von miR-486-5p.

3.6 Analyse der miR-486-5p-Targets und deren biologische Relevanz

Um die Ergebnisse der Analyse der miRNA-Expression in einen größeren Zusammenhang stellen zu können, untersuchte Rohit Kumar am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen die Zielstrukturen (Targets), an die miR-486-5p ansetzt. Er verglich diese Ergebnisse mit anderen Analysen, um die biologische Bedeutung dieser Targets für den Organismus festzustellen. Für die Analyse der miR-486-5p-Targets wurden die Datenarchive *miRNA targets* und *miRTarBase* verwendet.

Dabei konnten 301 potenzielle Gen-Targets identifiziert und als Netzwerk visualisiert werden (**Abb. 3.6a**).

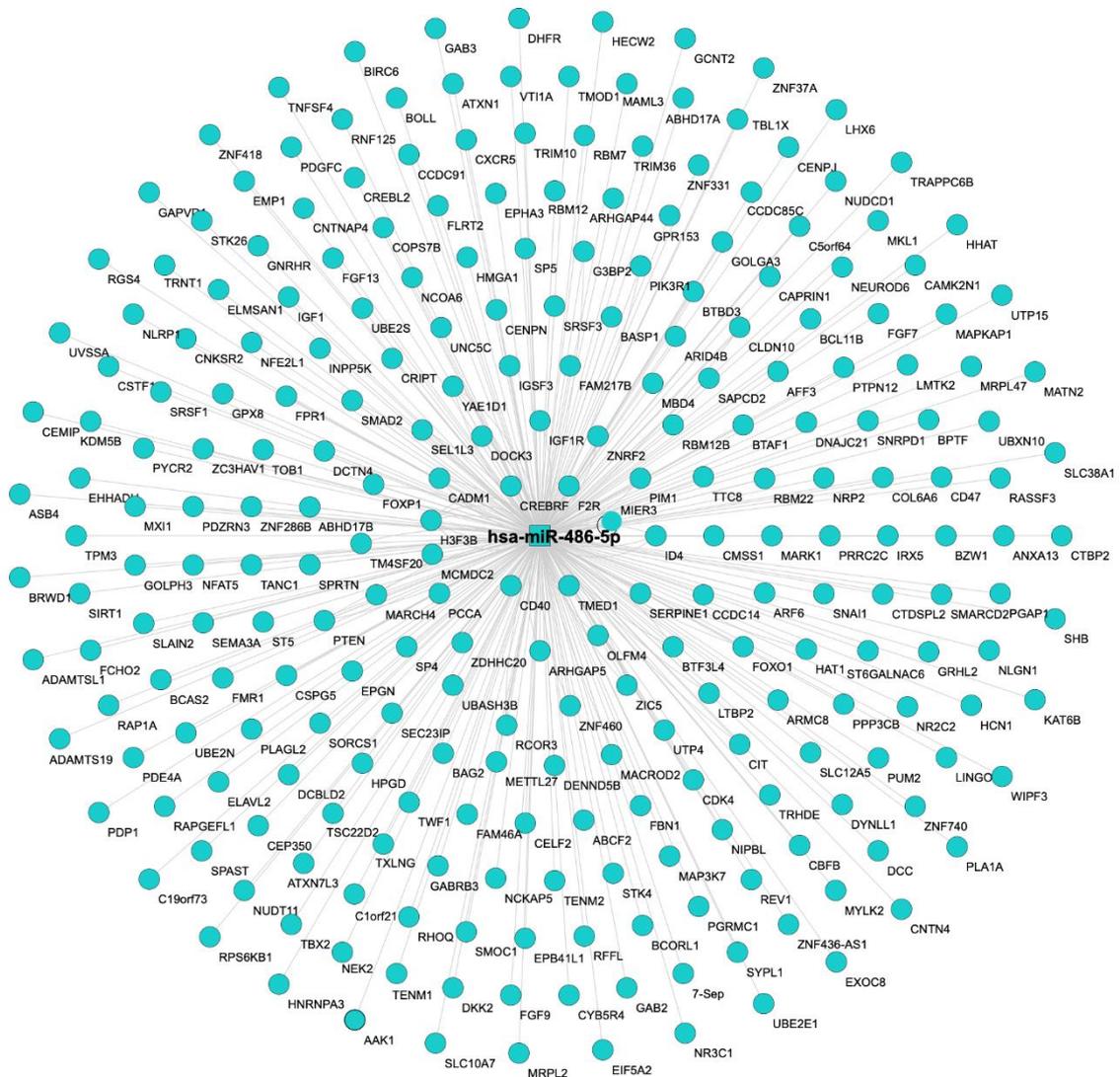


Abb. 3.6a: Visualisierung des Netzwerks von hsa-miR-486-5p-Target Genen.

Mit dem Ansatz der „Gene Ontology“-Initiative konnten im nächsten Schritt die wichtigsten hochregulierten biologischen Prozesse unter den potenziellen Targets identifiziert werden (**Abb. 3.6b**).

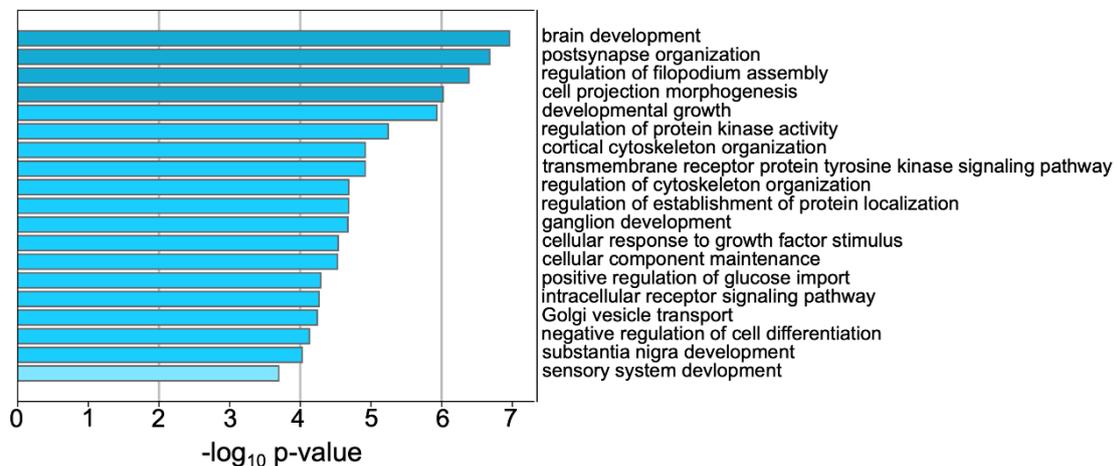


Abb. 3.6b: Balkendiagramm für die biologischen Prozesse, die durch die hsa-miR-486-5p-Target Gene beeinflusst werden ($P < 0.05$).

Folgende Vorgänge konnten mit den miR-486-5p-Targets assoziiert werden:

- Gehirnentwicklung
- postsynaptische Organisation
- Regulation der Filopodien-Assemblierung
- Morphogenese der Zellprojektion
- Entwicklungswachstum
- Regulation der Proteinkinase-Aktivität
- Organisation des kortikalen Zytosketletts
- Signalweg der transmembranen Rezeptor-Tyrosinkinase
- Regulation der Zytoskelett-Organisation
- Regulierung der Etablierung der Proteinlokalisierung
- Ganglienenwicklung
- zelluläre Reaktion auf Wachstumsfaktor-Stimulation
- Aufrechterhaltung der zellulären Komponenten
- positive Regulation von Glukose-Import
- intrazelluläre Rezeptor-Signalwege

- Golgi-Vesikel-Transport
- negative Regulation der Zelldifferenzierung
- Entwicklung der Substantia nigra und des sensorischen Systems.

Zusammengefasst scheint eine erhöhte Expression von miR-486-5p verschiedene biologische Reaktionen im GI-Trakt von PD-Patienten zu beeinflussen. Um die Relevanz von miR-486-5p für das ENS nachvollziehen zu können, wurden die 301 identifizierten Ziele auf die transkriptomische Signatur zurückgeführt, die Roy-Carson et al. bei Untersuchungen des Zebrafischs und entsprechenden menschlichen Homologen erhalten haben [79] (**Abb. 3.6d**).

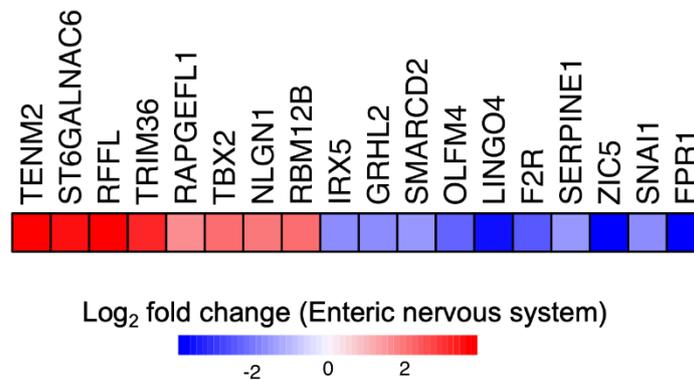


Abb. 3.6d: Heat map mit Darstellung der Target Gene im Zusammenhang mit dem ENS.

Folgende Gene wurden für die weiteren Analysen berücksichtigt: *TENM2*, *STG6GALNAC6*, *RFFL*, *TRIM36*, *RAPGEFL1*, *TBX2*, *NLGN1*, *RBM12B* als wichtige hochregulierte und *IRX5*, *GRHL2*, *SMARCD2*, *OLFM4*, *LINGO4*, *F2R*, *SERPINE1*, *ZIC5*, *SNAI1* und *FPR1* als wichtige herabregulierte Gene.

Die Targets waren in Nucleoli, dem Zytosol, in Vesikeln, dem Nukleoplasma, den Mikrotubuli, dem Golgi-Apparat und in der extrazellulären Matrix lokalisiert und werden mit deren zellulären Funktionen assoziiert. In unseren Analysen erschien auch *LINGO4* als möglicherweise interessantes Target von miR-486-5p, zu dem

allerdings bisher keine entsprechenden Informationen verfügbar waren. Diese Target-Gene tragen zu einem breiten Spektrum von funktionalen Pfaden bei:

- neuronale Entwicklung
- Gangliosidensynthese
- Regulation des Ziels von Rapamycin (TOR) Signal
- Regulation des Zellzyklus
- G-Protein coupled Rezeptor (GPCR) Signal
- Notch-Signalweg
- Entwicklung des Nervensystems
- RNA-Bindung, Neuronenreifung
- Zellproliferation
- Chromatin-Umbau, Zelladhäsion und Angiogenese.

Zusammengefasst ergab die bioinformatische Analyse eine große Zahl an neuartigen ENS-assoziierten biologischen Gen-Prozessen, die die Expression von miR-486-5p mit der ENS-(Dys-)funktion verbinden könnten.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Methoden

Studienteilnehmer

Zur Größe der Studienpopulation ist zu sagen, dass einerseits die Bedingungen für die Biopsieentnahme, nämlich dass unabhängig von einer Teilnahme an der Studie eine Koloskopie aus anderen medizinischen Gründen indiziert sein musste, einen wichtigen limitierenden Faktor darstellte. Andererseits erschwerten auch die neurologischen Kriterien in Bezug auf die PD-Erkrankung die Rekrutierung der Probanden für die Experimentalgruppe, da sie etwa Patienten mit Symptomen einer atypischen Parkinson-Erkrankung sowie auch solche mit einem schlechten Ansprechen auf L-Dopa ausschlossen, um eine größtmögliche Vergleichbarkeit zu schaffen. So musste eine Schnittmenge aus den PD-Patienten gebildet werden, für die eine medizinische Indikation für eine Koloskopie gestellt werden konnte. Eine Koloskopie im Rahmen der Krebsvorsorge wird ab dem 55. Lebensjahr in zehnjährigem Abstand empfohlen. Während das Alter hierbei keine Limitation ergab, hatten zahlreiche der kontaktierten Patienten vor weniger als zehn Jahren bereits eine Koloskopie gehabt oder hatten generell kein Interesse an dieser Form der Vorsorge. Da eine Koloskopie einen medizinischen Eingriff mit entsprechenden Risiken wie etwa Verletzung bzw. Perforation des Darms oder (Nach-)Blutung darstellt und außerdem häufig im Rahmen einer Sedierung mit zusätzlichen Risiken durchgeführt wird, ist eine Koloskopie ausschließlich zu Studienzwecken dennoch keine Alternative. Zusammengefasst war die hier gewählte Strategie geeignet, weil sie vergleichbare Ergebnisse unter für die teilnehmenden Patienten ethisch vertretbaren Voraussetzungen erreicht.

Datenerhebung

Die Fragebögen, anhand derer im Rahmen der Studienvsiste auf den standardisierten Erhebungsbögen die Daten der Patienten erhoben wurden, wurden speziell für diese Studie zusammengestellt. Dabei wurde darauf

geachtet, allgemein anerkannte Fragebögen und Skalen zu verwenden. Einerseits sollten unterschiedliche klinische Merkmale untersucht werden, um später Korrelationsanalysen mit der Expression von miRNAs zu ermöglichen, andererseits wurde die Auswahl auf die häufigsten Symptome und somit auf ein in der Praxis realisierbares Maß beschränkt. Für das idiopathische Parkinson-Syndrom gibt die S3-Leitlinie neben den Kardinalsymptomen (Rigor, Ruhetremor und posturale Instabilität) fakultative Symptome aus den Bereichen der sensorischen, vegetativen, psychischen und kognitiven Symptome vor. In der vorliegenden Studie wurden die Kardinalsymptome mit der UPDRS-Erhebung ausführlich abgefragt. Von den fakultativen Symptomen wurde aus den einzelnen Teilbereichen je ein Symptom herausgegriffen: die Hyposmie als sensorisches, die Darmfunktion als vegetatives, Schlafstörung als psychisches und dementielle Entwicklung als kognitives Symptom. Somit wurden alle Bereiche abgedeckt, während auf eine für die Patienten zumutbare Dauer der Studienvisite (60 bis 90 Minuten) geachtet wurde. Ein möglicher Nachteil kann eher in der Breite der abgefragten Symptome diskutiert werden. Insbesondere die Ergebnisse der Korrelationsanalysen zeigen, dass zukünftige Studien gegebenenfalls differenzierter Symptome der Krankheitsschwere und des Krankheitsprogresses analysieren sollten.

Probengewinnung

Für Analysen mittels miRNA-Sequenzierung wurde bisher häufig zirkulierende miRNA z.B. aus Blut (insbesondere Serum), Liquor oder Tränen verwendet [60-62]. Auch an Material, das bei Autopsien aus dem Gehirn der Patienten entnommen wurde, wurden Sequenzierungen vorgenommen [87]. Bei jedem in Frage kommenden Ursprung für einen Biomarker ist die entsprechende Zugänglichkeit zu beachten. Einerseits muss die Erforschung in Studien die mit der Probeentnahme einhergehenden Risiken, ethisch rechtfertigen. Es sollte aber auch vorausschauend ein Zugang gewählt werden, der sich in der klinischen Praxis für einen diagnostischen Biomarker realisieren lässt. Für die vorliegende Studie ergab sich damit der neue Ansatz, die Nervenplexus der Darmwand als Materialquelle zu wählen. Durch die bekannte Verknüpfung von ENS und ZNS und das bereits nachgewiesene Vorkommen der Lewy-Pathologie im

submukösen Nervengewebe, eignet sich der Darm möglicherweise als Zugang zu relevanten Informationen über die Krankheitsentstehung und -entwicklung. Gewebe aus dem submukösen Plexus zu entnehmen ist wie oben dargelegt durch eine Biopsie in einer Koloskopie möglich, ohne erhebliche zusätzliche Risiken. Eine Koloskopie ist ein Routineeingriff und wird in nahezu jedem Krankenhaus und auch ambulant in Praxen niedergelassener Gastroenterologen täglich durchgeführt. Dadurch ist eine Bestimmung eines Biomarkers, der aus dem Darm gewonnen wird, für den klinischen Alltag interessant.

MiRNA-Sequenzierung wird in der Literatur bereits häufiger als mögliche Quelle für Biomarker bei PD genannt. Insbesondere Körperflüssigkeiten wie Blut (-serum) aber auch Urinproben wurden zur Sequenzierung verwendet [88, 89]. Der Ursprung des Materials, aus dem die miRNA isoliert wird, ist unbedingt zu beachten. Die Expression der miRNAs ist abhängig von der Physiologie bzw. der Pathologie des umliegenden Gewebes und reflektiert die Funktionstüchtigkeit der Zellen [90]. Bei der Suche nach einem Biomarker ist daher auch der Liquor zur Materialgewinnung interessant [91]. Da das Liquorsystem einen abgeschlossenen Raum darstellt und sich die Flüssigkeit in direkter Verbindung zum Parenchym des Gehirns befindet, stellt es eine mögliche Quelle für einen Biomarker dar. In den Profilen der aus Liquor-Proben isolierten miRNA-Expression ergaben sich in ersten Studien Unterschiede zwischen denen gesunder Kontrollpersonen und solchen von Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen [91-93].

miRNA-Sequenzierung

Besonders wichtig bei der Verwendung von miRNAs als Biomarker ist neben der Wahl des Materials auch die technische Durchführung. Dafür ist ein genaues Protokoll notwendig, das die Ergebnisse nachvollziehbar und reproduzierbar macht. Im ersten Schritt ist hier die Art der verwendeten Reagenzien relevant. Im Fall der vorliegenden Studie wurde ein DNA/RNA-Shield genutzt, welches die Auflösung des umgebenden Materials und die Konservierung der miRNA ermöglicht. Auch die anschließende Vermehrung der RNA und die Substanzen, die letztendlich für die Sequenzierung verwendet werden, haben einen großen Einfluss auf das Ergebnis. Idealerweise ist die Technik der Sequenzierung

möglichst sensitiv und liefert auch bei kleineren Mengen an RNA ein qualitativ gutes Ergebnis. Für die tatsächliche Einführung der Methode in die Biomarker-Diagnostik stellen einerseits die hohen Anforderungen an das Ausgangsmaterial und dessen Qualität, andererseits auch die hohen Kosten ein Hindernis dar [90]. Im Vergleich zu anderen etablierten Techniken ist die Sequenzierung eine verhältnismäßig neue Methode und wird aktuell kontinuierlich verändert und verbessert. Es ist also dahingehend in Zukunft mit einer verbesserten Methodik und Zugänglichkeit für weitere Studien und für die klinische Anwendung zu rechnen.

Bioinformatik

Bei der Ermittlung und Analyse der Zielsequenzen von miR-486-5p wurde auf anerkannte und verbreitete Datenbanken zurückgegriffen. Vor dem Hintergrund der Zielsetzung der Arbeit wurde besonders auf einen Zusammenhang mit dem enterischen Nervensystem geachtet und die Ergebnisse im Hinblick darauf interpretiert.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

Aktuell nimmt die Suche nach einem geeigneten Biomarker für die frühe Diagnostik von PD einen großen Anteil der Forschung ein. Insbesondere zu dem Vorkommen von α -Synuclein im Darm gab es in der Vergangenheit zahlreiche Studien. In unserer Studie konnten wir miR-486-5p als signifikant hochreguliert bei PD-Patienten identifizieren und diese miRNA damit als möglichen Biomarker untersuchen.

Klinische Fragebögen

Bei der Durchführung der klinischen Fragebögen in beiden Gruppen sollte eine möglichst gute Vergleichbarkeit bezüglich der relevanten Symptome geschaffen werden. Besonders die Ergebnisse des ROME-III Fragebogens waren vor dem Hintergrund der Untersuchung von Biopsien aus dem Darm interessant. Die PD-Patienten gaben hier wie erwartet deutlich häufiger Beschwerden an. Die Auswertung von RBDSQ-Screening und Sniffin' Sticks®-Untersuchung zeigten Ergebnisse, die mit den bereits bekannten Symptomen einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung und einer Hyposmie bei PD-Patienten vereinbar sind. Die Untersuchung dieser einzelnen Symptome diente der anschließenden Analyse einer Korrelation der differentiellen miRNA-Expression mit der Schwere der Erkrankung. In der Auswertung des UPDRS-Fragebogens fällt besonders eine hohe Standardabweichung auf. Eine mögliche Erklärung kann die häufig beschriebene und von den Patienten berichtete Variabilität der Symptome, abhängig von Tag und Uhrzeit sein. Bei der Vereinbarung der Termine zu den Studienvisiten wurde darauf keine Rücksicht genommen. Ein weiterer Grund für die große Differenz bei der Erkrankungsschwere kann aber auch die große Bandbreite der Erkrankungsdauer sein.

miRNA-Sequenzierung der Biopsien

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten eine erhöhte Expression von mi-486-5p in den Biopsien der Parkinson-Patienten. Diese miRNA ist bereits im

Zusammenhang mit zahlreichen anderen Erkrankungen erforscht worden. Einerseits geschieht dies in der Krebsforschung, wo die Expression von miRNAs seit einiger Zeit als wichtiger Einflussfaktor auf Krankheitsentstehung und -verlauf bekannt sind. Die Rolle von mi-486-5p als Tumor-Suppressor-Gen wurde bei Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom untersucht [94]. Außerdem wurde sie als möglicher Biomarker des Plattenepithelkarzinoms der Lunge und als therapeutischer Ansatz bei Mammakarzinom und Kolorektalem Karzinom erforscht [95-97]. Aber auch in anderen Bereichen wird miR-486-5p eine wichtige Rolle zugerechnet. Bei der Erforschung des polyzystischen Ovar-Syndroms (PCO-Syndrom) wurde eine verminderte Expression von miR-486-5p im Gewebe entdeckt. Sie scheint Einfluss zu nehmen auf die Proliferation von Granulosazellen im Ovar und so die Entwicklung eines PCO-Syndroms zu verhindern [98]. Eine ähnliche miRNA, miR-486-3p, ist auch im Zusammenhang mit PD bereits erforscht worden. Ausgehend von dem mit PD assoziierten sirtuin 2 (SIRT2) Gen, analysierten Wang et. al miRNAs, die dieses Gen zum Ziel haben. Anschließend wurde in einer klinischen Kontrollstudie mit einer Kohorte von 304 PD-Patienten und 312 gesunden Kontrollpersonen der tatsächliche Einfluss der miRNAs und deren Zielstrukturen untersucht, indem aus Leukozyten RNA isoliert wurde. MiR-486-3p zeigte dabei einen Effekt auf die Translation des SIRT2-Gens und ist somit eine weitere miRNA, die als Biomarker und als Zielstruktur für therapeutische Überlegungen in Frage kommt [99].

Gene Targets

In Fortführung der eigenen genuinen wissenschaftlichen Arbeit wurde von Rohit Kumar eine Analyse der Gene Targets durchgeführt.

Biopsien, die in Routinekoloskopien gewonnen werden, enthalten Anteile der Mukosa, aber auch der tiefer gelegenen Submukosa, die Ganglien und Neuriten enthält [51, 100]. Die getrennte Analyse von Mukosa und Submukosa ergab ein besonders hohes Vorkommen von miR486-5p in der Submukosa. In der Untersuchung von Zielstrukturen dieser miRNA konnten 301 Ziele von miR486-5p und mit diesen Gen-Targets zusammenhängende biologische Prozesse erkannt werden. Die stärkste Verbindung zeigt sich für die „Entwicklung des

Gehirns“ und die „postsynaptische Organisation“. Diese Ergebnisse deuten auf eine neue regulatorische Rolle von miR486-5p in der Physiologie des ENS hin.

Das ENS besteht neben den Neuronen selbst aus enterischen Glia-Zellen (EGZ), die sich in den Muskelschichten und der Submukosa befinden. EGZ spielen eine wichtige Rolle in der Homöostase des Darms, indem sie über die Freisetzung von Interleukinen und Chemokinen unter anderem zur Integrität der epithelialen Barriere und der Motilität beitragen [101-103]. Zusätzlich sind EGZ an der Stabilität der Tight junctions beteiligt [104]. Aus Untersuchungen der pathologischen Veränderungen im Darm bei PD-Patienten geht zunehmend hervor, dass diese nicht nur auf die Nervenzellen des ENS begrenzt sind, sondern auch die EGZ mit einbeziehen. EGZ sind deutlich zahlreicher als die Neuronen und können umso einfacher in einer Biopsie des Darms bei einer Spiegelung gewonnen werden. So wurde etwa eine erhöhte Expression des astroglialen Proteins GFAP bei PD-Patienten sowohl auf der Transkriptions- als auch auf der Proteinebene nachgewiesen [105]. Die Hochregulierung von GFAP ging in vielen Fällen mit einer erhöhten Expression von wichtigen pro-inflammatorischen Zytokinen und dem Enzym Cyclooxygenase 2 (COX-2) einher, unter anderem auch Interleukin-6, das von reaktiven EGZ sezerniert wird [105-107]. Obwohl die klinische Konsequenz dieser Ergebnisse noch zu überprüfen ist, stützen sie die Vermutung, dass EGZ-Veränderungen und eine stärker permeable Darmwand ein möglicher Startpunkt für die neurodegenerative Pathologie der Parkinson Erkrankung sein können. Bei der Suche nach Zielstrukturen von miR486-5p war außerdem LINGO4 (Leucine-rich repeat and immunoglobulin domain containing, Nogo receptor-interacting protein-1) ein weiteres Gen-Target. LINGO4 wird mit der enterischen extrazellulären Matrix (EZM) assoziiert [108]. Die Protein-Familie, der LINGO4 angehört, scheint eine Rolle in der strukturellen Plastizität, der Integrität von dopaminergen Neuronen und deren Überleben zu spielen, wie Tiermodelle von PD bereits zeigten. Die Varianten LINGO1 und LINGO2 wurden vor kurzem als PD-Risikofaktoren beschrieben [109], aus der vorliegenden Studie geht also LINGO4 als neuer Kandidat hervor.

Zusammenfassend deuten die Ergebnisse dieser Studie daher darauf hin, dass die Veränderungen, die sich bei PD im Darm beobachten lassen, über die

Lewy-Pathologie hinaus auch enterische Nervenzellen und Gliazellen, sowie auch die enterische EZM betreffen. Weiterhin unterstützen die Ergebnisse die Hypothese, dass die sogenannte „Neuro-Glio-Epitheliale Einheit“ [110] eine neue Quelle von Biomarkern für die Parkinson-Erkrankung darstellt. Das tiefere Verständnis der Homöostase des Darms und ihre Veränderungen bei PD-Patienten können einen Teil dazu beitragen, die initiale Induktion der Pathologie dieser Erkrankung nachzuvollziehen.

Ausblick

In der vorliegenden Studie wurden verschiedene miRNAs in Routinebiopsien des Darms von PD-Patienten mit solchen gesunder Kontrollpersonen verglichen und dabei miR-486-5p als hochreguliert beobachtet. Diese miRNA könnte einen möglichen neuen Biomarker für PD darstellen. Weiterführende Untersuchungen sollten erforschen, wie spezifisch die Expression von miR-486-5p für die Parkinson-Erkrankung ist. Dafür müsste besonders auf eine Vergrößerung der untersuchten Kohorte geachtet werden. Auch die Frage nach weiterem biologischen Material, das für die miRNA-Sequenzierung geeignet ist, sollte untersucht werden.

Um die Grundlagen der Entstehung von PD besser zu verstehen, kann näher auf die spezifische molekulare und zelluläre Rolle von miR486-5p eingegangen werden. Besonders interessant ist auch die Verbindung der von dieser miRNA kontrollierten, funktionellen Abläufe mit dem Mechanismus der GI-Dysfunktion bei PD, da diese – im Gegensatz zu den motorischen Anteilen der Erkrankung – ohne einen neuronalen Zelltod zu funktionieren scheint. Auch der vermutete submukosale Ursprung von miR486-5p ist bei der Klärung der Rolle dieser miRNA zu untersuchen. Zunächst muss aber die Vermutung in einer Studie mit größerer Teilnehmerzahl verifiziert werden. Um die Spezifität und Sensitivität letztendlich zu maximieren wird eine Kombination verschiedener Biomarker die beste Lösung sein [111], von denen miR486-5p ein Teil sein könnte.

5 Zusammenfassung

Bei der Parkinson-Erkrankung kommt es durch den Verlust von Neuronen in der Substantia nigra zur neurologischen Trias aus Tremor, Rigor und Akinese. Darüber hinaus gibt es aber zahlreiche weitere, mit der Krankheit assoziierte Symptome. Hiervon wird insbesondere die Obstipation aktuell tiefergehend erforscht. Dabei ergab sich auch die Frage, ob es einen Zusammenhang der Pathologie im enterischen Nervensystem (ENS) des Darms, die bei Parkinson Patienten für deren gastrointestinale Beschwerden ursächlich zu sein scheint, mit der Pathogenese der PD geben kann. Einen möglichen Ansatz stellt die Hypothese des „Spreadings“ als Pathomechanismus dar. Ähnlich wie bei einer Prionenerkrankung wird dabei das α -Syn von einer Zelle zur nächsten weitergegeben (Zell-zu-Zell-Propagation) [84]. In experimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass durch spezielle Umwelttoxine die Abgabe von α -Syn aus enterischen Neuronen und damit die Weitergabe in Richtung des ZNS ausgelöst werden kann [29-31]. Bereits seit einiger Zeit wird außerdem untersucht, welche Biomarker als diagnostisches und im Krankheitsverlauf auch prognostisches Mittel dienen könnten. Ein Ansatzpunkt für entsprechendes Gewebe, das einen Biomarker liefern kann, ist der Darm mit seinen submukösen Nervengeflechten.

Bisher lag der Schwerpunkt der Forschung darin, die Rolle von Aggregaten des α -Syn, die im ENS wie auch im ZNS eine ähnliche Pathologie zeigt, zu klären [34-36]. Die Spezifität des enterischen α -Syn wurde aber zunehmend angezweifelt und damit auch der diagnostische Wert von Lewy-Körperchen im Darm in Frage gestellt [44, 45]. Zudem scheint der Pathophysiologie der gastrointestinalen Symptomatik, im Gegensatz zur motorischen Komponente, kein neuronaler Zelltod zugrunde zu liegen [85]. Ein weiterer möglicher Ansatz bei der Frage nach der Entstehung der Pathologie im ENS – unabhängig von einer Anreicherung von α -Syn – ist die Untersuchung der Expression von miRNAs in enterischen Neuronen. Die Sequenzierung der miRNA in den gewonnenen Darmbiopsien ergab ein signifikant erhöhtes Vorkommen von miR-486-5p in der Experimentalgruppe im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen. Ein weiterer Schritt der Untersuchung legte die Vermutung nahe, dass diese miRNA insbesondere in der Submukosa des Kolons

in erhöhtem Maß vorliegt. Die anschließenden Korrelationsanalysen wiesen auf eine vermehrte Expression von miR-486-5p einerseits mit zunehmendem Alter der Patienten und andererseits auch mit der motorischen Komponente der PD-Erkrankung hin. Bei der Analyse der Zielstrukturen der exprimierten miRNA ließen sich zahlreiche Targets erkennen, von denen teilweise bereits ein Zusammenhang mit neuronaler Entwicklung und parkinsontypischer Pathologie bekannt ist.

Ob miR-486-5p als eine von mehreren miRNAs als Biomarker für die PD-Erkrankung geeignet ist, sollte in weiterführenden Studien geklärt werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Savica, R., et al., *Time trends in the incidence of parkinson disease*. JAMA Neurology, 2016. **73**(8): p. 981-989.
2. Spillantini, M.G., et al., *α -Synuclein in Lewy bodies*. Nature, 1997. **388**: p. 839.
3. Nalls, M.A., et al., *Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease*. Nat Genet, 2014. **46**(9): p. 989-93.
4. Pfeiffer, R.F., *Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease*. Parkinsonism & Related Disorders, 2011. **17**(1): p. 10-15.
5. Benarroch, E.E., *Enteric nervous system*. Functional organization and neurologic implications, 2007. **69**(20): p. 1953-1957.
6. Goyal, R.K. and I. Hirano, *The Enteric Nervous System*. 1996. **334**(17): p. 1106-1115.
7. Hoyle, C.H. and G. Burnstock, *Neuronal populations in the submucous plexus of the human colon*. J Anat, 1989. **166**: p. 7-22.
8. *Darm*. Lexikon der Biologie 1999 [cited 2021 09.02.2021]; Available from: <https://www.spektrum.de/lexikon/biologie/darm/16803>.
9. Annerino, D.M., et al., *Parkinson's disease is not associated with gastrointestinal myenteric ganglion neuron loss*. 2012. **124**(5): p. 665-680.
10. Beach, T.G., et al., *Multi-organ distribution of phosphorylated α -synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders*. 2010. **119**(6): p. 689-702.
11. Braak, H., et al., *Gastric α -synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology*. Neuroscience Letters, 2006. **396**(1): p. 67-72.
12. Cersosimo, M.G. and E.E. Benarroch, *Neural control of the gastrointestinal tract: Implications for Parkinson disease*. 2008. **23**(8): p. 1065-1075.
13. Rao, M. and M.D. Gershon, *The bowel and beyond: the enteric nervous system in neurological disorders*. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2016. **13**: p. 517.
14. Djaldetti, R., I. Ziv, and E. Melamed, *Impaired absorption of oral levodopa: a major cause for response fluctuations in Parkinson's disease*. Isr J Med Sci, 1996. **32**(12): p. 1224-7.
15. Goetze, O., et al., *Impaired gastric emptying of a solid test meal in patients with Parkinson's disease using ^{13}C -sodium octanoate breath test*. Neuroscience Letters, 2005. **375**(3): p. 170-173.
16. Greene, J.G., A.R. Noorian, and S. Srinivasan, *Delayed gastric emptying and enteric nervous system dysfunction in the rotenone model of Parkinson's disease*. Experimental Neurology, 2009. **218**(1): p. 154-161.
17. Kurlan, R., et al., *Erratic gastric emptying of levodopa may cause "random" fluctuations of parkinsonian mobility*. Neurology, 1988. **38**(3): p. 419-21.
18. Gallagher, D.A., A.J. Lees, and A. Schrag, *What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them?* 2010. **25**(15): p. 2493-2500.
19. Kaye, J., et al., *Excess burden of constipation in Parkinson's disease: A pilot study*. 2006. **21**(8): p. 1270-1273.
20. Abbott, R.D., et al., *Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease*. 2001. **57**(3): p. 456-462.

21. Wang, L., et al., *Abnormal colonic motility in mice overexpressing human wild-type α -synuclein*. 2008. **19**(8): p. 873-876.
22. Kuo, Y.-M., et al., *Extensive enteric nervous system abnormalities in mice transgenic for artificial chromosomes containing Parkinson disease-associated α -synuclein gene mutations precede central nervous system changes*. Human Molecular Genetics, 2010. **19**(9): p. 1633-1650.
23. Inden, M., et al., *Neurodegeneration of mouse nigrostriatal dopaminergic system induced by repeated oral administration of rotenone is prevented by 4-phenylbutyrate, a chemical chaperone*. 2007. **101**(6): p. 1491-1504.
24. Au - Pan-Montojo, F.J. and R.H.W. Au - Funk, *Oral Administration of Rotenone using a Gavage and Image Analysis of Alpha-synuclein Inclusions in the Enteric Nervous System*. JoVE, 2010(44): p. e2123.
25. Pan-Montojo, F., et al., *Environmental toxins trigger PD-like progression via increased alpha-synuclein release from enteric neurons in mice*. Scientific Reports, 2012. **2**: p. 898.
26. Braak, H. and K. Del Tredici, *Neuroanatomy and pathology of sporadic Parkinson's disease*. Adv Anat Embryol Cell Biol, 2009. **201**: p. 1-119.
27. Del Tredici, K. and H. Braak, *Review: Sporadic Parkinson's disease: development and distribution of α -synuclein pathology*. Neuropathol Appl Neurobiol, 2016. **42**(1): p. 33-50.
28. Braak, H., et al., *Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology*. Neurosci Lett, 2006. **396**(1): p. 67-72.
29. Drolet, R.E., et al., *Chronic rotenone exposure reproduces Parkinson's disease gastrointestinal neuropathology*. Neurobiol Dis, 2009. **36**(1): p. 96-102.
30. Miwa, H., et al., *Intragastric proteasome inhibition induces alpha-synuclein-immunopositive aggregations in neurons in the dorsal motor nucleus of the vagus in rats*. Neurosci Lett, 2006. **401**(1-2): p. 146-9.
31. Kim, S., et al., *Transneuronal Propagation of Pathologic α -Synuclein from the Gut to the Brain Models Parkinson's Disease*. Neuron, 2019. **103**(4): p. 627-641.e7.
32. Svensson, E., et al., *Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease*. Ann Neurol, 2015. **78**(4): p. 522-9.
33. Liu, B., et al., *Vagotomy and Parkinson disease: A Swedish register-based matched-cohort study*. Neurology, 2017. **88**(21): p. 1996-2002.
34. Shannon, K.M., et al., *Alpha-synuclein in colonic submucosa in early untreated Parkinson's disease*. Mov Disord, 2012. **27**(6): p. 709-15.
35. Sanchez-Ferro, A., et al., *In vivo gastric detection of alpha-synuclein inclusions in Parkinson's disease*. Mov Disord, 2015. **30**(4): p. 517-24.
36. Aldecoa, I., et al., *Alpha-synuclein immunoreactivity patterns in the enteric nervous system*. Neurosci Lett, 2015. **602**: p. 145-9.
37. Yan, F., et al., *Gastrointestinal nervous system α -synuclein as a potential biomarker of Parkinson disease*. Medicine (Baltimore), 2018. **97**(28): p. e11337.
38. Chung, S.J., et al., *Alpha-synuclein in gastric and colonic mucosa in Parkinson's disease: Limited role as a biomarker*. Mov Disord, 2016. **31**(2): p. 241-9.
39. Visanji, N.P., et al., *Colonic mucosal α -synuclein lacks specificity as a biomarker for Parkinson disease*. Neurology, 2015. **84**(6): p. 609-16.
40. Shin, C., et al., *Fundamental limit of alpha-synuclein pathology in gastrointestinal biopsy as a pathologic biomarker of Parkinson's disease:*

- Comparison with surgical specimens.* Parkinsonism Relat Disord, 2017. **44**: p. 73-78.
41. Gray, M.T., et al., *Alpha-synuclein in the appendiceal mucosa of neurologically intact subjects.* Mov Disord, 2014. **29**(8): p. 991-8.
 42. Böttner, M., et al., *Expression pattern and localization of alpha-synuclein in the human enteric nervous system.* Neurobiol Dis, 2012. **48**(3): p. 474-80.
 43. Ruffmann, C., et al., *Detection of alpha-synuclein conformational variants from gastro-intestinal biopsy tissue as a potential biomarker for Parkinson's disease.* Neuropathol Appl Neurobiol, 2018. **44**(7): p. 722-736.
 44. Lee, J.M., et al., *The Search for a Peripheral Biopsy Indicator of alpha-Synuclein Pathology for Parkinson Disease.* J Neuropathol Exp Neurol, 2017. **76**(1): p. 2-15.
 45. Ruffmann, C. and L. Parkkinen, *Gut Feelings About alpha-Synuclein in Gastrointestinal Biopsies: Biomarker in the Making?* Mov Disord, 2016. **31**(2): p. 193-202.
 46. Doppler, K., et al., *Cutaneous neuropathy in Parkinson's disease: a window into brain pathology.* Acta Neuropathol, 2014. **128**(1): p. 99-109.
 47. Haga, R., et al., *Clinical Utility of Skin Biopsy in Differentiating between Parkinson's Disease and Multiple System Atrophy.* Parkinsons Dis, 2015. **2015**: p. 167038.
 48. Doppler, K., et al., *Distinctive distribution of phospho-alpha-synuclein in dermal nerves in multiple system atrophy.* Mov Disord, 2015. **30**(12): p. 1688-92.
 49. Adler, C.H., et al., *Peripheral synucleinopathy in early Parkinson's disease: Submandibular gland needle biopsy findings.* Mov Disord, 2017. **32**(5): p. 722-723.
 50. Adler, C.H., et al., *Submandibular gland needle biopsy for the diagnosis of Parkinson disease.* Neurology, 2014. **82**(10): p. 858-64.
 51. Lebouvier, T., et al., *Routine colonic biopsies as a new tool to study the enteric nervous system in living patients.* Neurogastroenterol Motil, 2010. **22**(1): p. e11-4.
 52. Hilton, D., et al., *Accumulation of alpha-synuclein in the bowel of patients in the pre-clinical phase of Parkinson's disease.* Acta Neuropathol, 2014. **127**(2): p. 235-41.
 53. Stokholm, M.G., et al., *Pathological alpha-synuclein in gastrointestinal tissues from prodromal Parkinson disease patients.* Ann Neurol, 2016. **79**(6): p. 940-9.
 54. Eulalio, A., E. Huntzinger, and E. Izaurralde, *Getting to the root of miRNA-mediated gene silencing.* Cell, 2008. **132**(1): p. 9-14.
 55. Tran, T.H. and M.A. Montano, *Chapter 1 - MicroRNAs: Mirrors of Health and Disease*, in *Translating MicroRNAs to the Clinic*, J. Laurence, Editor. 2017, Academic Press: Boston. p. 1-15.
 56. Staehler, P., *Molekulare Diagnoseverfahren: miRNA-Biomarker im Blut.* 2010. **107**(10): p. 454-.
 57. Forterre, A., et al., *A Comprehensive Review of Cancer MicroRNA Therapeutic Delivery Strategies.* Cancers, 2020. **12**(7): p. 1852.
 58. Keller, A., et al., *Multiple sclerosis: microRNA expression profiles accurately differentiate patients with relapsing-remitting disease from healthy controls.* PLoS One, 2009. **4**(10): p. e7440.
 59. Taguchi, Y.H. and H. Wang, *Exploring MicroRNA Biomarkers for Parkinson's Disease from mRNA Expression Profiles.* Cells, 2018. **7**(12).

60. Bai, X., et al., *Downregulation of blood serum microRNA 29 family in patients with Parkinson's disease*. Sci Rep, 2017. **7**(1): p. 5411.
61. van den Berg, M.M.J., et al., *Circulating microRNAs as potential biomarkers for psychiatric and neurodegenerative disorders*. Prog Neurobiol, 2020. **185**: p. 101732.
62. Parnetti, L., et al., *CSF and blood biomarkers for Parkinson's disease*. Lancet Neurol, 2019. **18**(6): p. 573-586.
63. Goetz, C.G.e.a., *MDS-UPDRS*. 2008, Movement Disorder Society: www.movementdisorders.org.
64. Rome, F., *Guidelines--Rome III Diagnostic Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders*. Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD, 2006. **15**(3): p. 307-312.
65. Stiasny-Kolster, K., et al., *The REM sleep behavior disorder screening questionnaire--a new diagnostic instrument*. Mov Disord, 2007. **22**(16): p. 2386-93.
66. Hoehn, M.M. and M.D. Yahr, *Parkinsonism: onset, progression and mortality*. Neurology, 1967. **17**(5): p. 427-42.
67. <http://www.mocatest.org/>. [cited 2020 10.10.2020].
68. Kobal, G., et al., *"Sniffin' sticks": screening of olfactory performance*. Rhinology, 1996. **34**(4): p. 222-6.
69. Research, Z. <https://www.zymoresearch.de/collections/dna-rna-shield>. 2020 [cited 2020 14.01.2020].
70. Stokowy, T., et al., *Analysis options for high-throughput sequencing in miRNA expression profiling*. BMC Res Notes, 2014. **7**: p. 144.
71. Griffiths-Jones, S., et al., *miRBase: microRNA sequences, targets and gene nomenclature*. Nucleic Acids Research, 2006. **34**(suppl_1): p. D140-D144.
72. Langmead, B. and S.L. Salzberg, *Fast gapped-read alignment with Bowtie 2*. Nature Methods, 2012. **9**(4): p. 357-359.
73. bioconductor. <http://bioconductor.org/packages/release/bioc/html/Rsamtools.html>. [cited 2020 13.01.2020].
74. Love, M.I., W. Huber, and S. Anders, *Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2*. Genome Biol, 2014. **15**(12): p. 550.
75. Chou, C.H., et al., *miRTarBase update 2018: a resource for experimentally validated microRNA-target interactions*. Nucleic Acids Res, 2018. **46**(D1): p. D296-d302.
76. Tokar, T., et al., *mirDIP 4.1-integrative database of human microRNA target predictions*. Nucleic Acids Res, 2018. **46**(D1): p. D360-d370.
77. Shannon, P., et al., *Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks*. Genome Res, 2003. **13**(11): p. 2498-504.
78. Zhou, Y., et al., *Metascope provides a biologist-oriented resource for the analysis of systems-level datasets*. Nature Communications, 2019. **10**(1): p. 1523.
79. Roy-Carson, S., et al., *Defining the transcriptomic landscape of the developing enteric nervous system and its cellular environment*. BMC Genomics, 2017. **18**(1): p. 290.
80. Raudvere, U., et al., *g:Profiler: a web server for functional enrichment analysis and conversions of gene lists (2019 update)*. Nucleic Acids Res, 2019. **47**(W1): p. W191-w198.

81. <https://www.proteinatlas.org/humanproteome/cell/organelle>. 2019 [cited 2020 17.01.2020].
82. Uhlen, M., et al., *Proteomics. Tissue-based map of the human proteome*. Science, 2015. **347**(6220): p. 1260419.
83. Longstreth, G.F., et al., *Functional Bowel Disorders*. Gastroenterology, 2006. **130**(5): p. 1480-1491.
84. McBride, P.A., et al., *Early spread of scrapie from the gastrointestinal tract to the central nervous system involves autonomic fibers of the splanchnic and vagus nerves*. J Virol, 2001. **75**(19): p. 9320-7.
85. Rao, M., et al., *Enteric Glia Regulate Gastrointestinal Motility but Are Not Required for Maintenance of the Epithelium in Mice*. Gastroenterology, 2017. **153**(4): p. 1068-1081.e7.
86. Beach, T.G., et al., *Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders*. Acta Neuropathol, 2010. **119**(6): p. 689-702.
87. Schulz, J., et al., *Meta-analyses identify differentially expressed micrnas in Parkinson's disease*. Ann Neurol, 2019. **85**(6): p. 835-851.
88. Akers, J.C., et al., *A cerebrospinal fluid microRNA signature as biomarker for glioblastoma*. Oncotarget, 2017. **8**(40).
89. Burgos, K., et al., *Profiles of Extracellular miRNA in Cerebrospinal Fluid and Serum from Patients with Alzheimer's and Parkinson's Diseases Correlate with Disease Status and Features of Pathology*. PLOS ONE, 2014. **9**(5): p. e94839.
90. Roser, A.E., et al., *Circulating miRNAs as Diagnostic Biomarkers for Parkinson's Disease*. Frontiers in neuroscience, 2018. **12**: p. 625-625.
91. Dangla-Valls, A., et al., *CSF microRNA Profiling in Alzheimer's Disease: a Screening and Validation Study*. Molecular Neurobiology, 2017. **54**(9): p. 6647-6654.
92. Marques, T.M., et al., *MicroRNAs in Cerebrospinal Fluid as Potential Biomarkers for Parkinson's Disease and Multiple System Atrophy*. Molecular Neurobiology, 2017. **54**(10): p. 7736-7745.
93. Reed, E.R., et al., *MicroRNAs in CSF as prodromal biomarkers for Huntington disease in the PREDICT-HD study*. Neurology, 2018. **90**(4): p. e264-e272.
94. He, J., et al., *MiR-486-5p Suppresses Proliferation and Migration of Hepatocellular Carcinoma Cells through Downregulation of the E3 Ubiquitin Ligase CBL*. Biomed Res Int, 2019. **2019**: p. 2732057.
95. Yang, S., et al., *Expression of miR-486-5p and its significance in lung squamous cell carcinoma*. J Cell Biochem, 2019. **120**(8): p. 13912-13923.
96. Li, H., et al., *MiR-486-5p inhibits IL-22-induced epithelial-mesenchymal transition of breast cancer cell by repressing Dock1*. J Cancer, 2019. **10**(19): p. 4695-4706.
97. Liu, X., et al., *DNA-methylation-mediated silencing of miR-486-5p promotes colorectal cancer proliferation and migration through activation of PLAGL2/IGF2/ β -catenin signal pathways*. Cell Death Dis, 2018. **9**(10): p. 1037.
98. Han, X.M., P.Y. Tian, and J.L. Zhang, *MicroRNA-486-5p inhibits ovarian granulosa cell proliferation and participates in the development of PCOS via targeting MST4*. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019. **23**(17): p. 7217-7223.
99. Wang, Y., et al., *miR-486-3p Influences the Neurotoxicity of α -Synuclein by Targeting the SIRT2 Gene and the Polymorphisms at Target Sites Contributing*

- to *Parkinson's Disease*. Cellular Physiology and Biochemistry, 2018. **51**(6): p. 2732-2745.
100. Corbillé, A.G., et al., *What a gastrointestinal biopsy can tell us about Parkinson's disease?* Neurogastroenterol Motil, 2016. **28**(7): p. 966-74.
 101. Annerino, D.M., et al., *Parkinson's disease is not associated with gastrointestinal myenteric ganglion neuron loss*. Acta Neuropathol, 2012. **124**(5): p. 665-80.
 102. Kabouridis, P.S., et al., *Microbiota controls the homeostasis of glial cells in the gut lamina propria*. Neuron, 2015. **85**(2): p. 289-95.
 103. da Cunha Franceschi, R., et al., *Enteric glial reactivity to systemic LPS administration: Changes in GFAP and S100B protein*. Neurosci Res, 2017. **119**: p. 15-23.
 104. Yu, Y.B. and Y.Q. Li, *Enteric glial cells and their role in the intestinal epithelial barrier*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(32): p. 11273-80.
 105. Clairembault, T., et al., *Enteric GFAP expression and phosphorylation in Parkinson's disease*. J Neurochem, 2014. **130**(6): p. 805-15.
 106. Devos, D., et al., *Colonic inflammation in Parkinson's disease*. Neurobiol Dis, 2013. **50**: p. 42-8.
 107. Pochard, C., et al., *Cyclooxygenase 2 is upregulated in the gastrointestinal tract in Parkinson's disease*. Mov Disord, 2018. **33**(3): p. 493-494.
 108. Gaudet, P., et al., *Phylogenetic-based propagation of functional annotations within the Gene Ontology consortium*. Brief Bioinform, 2011. **12**(5): p. 449-62.
 109. Chen, Y., et al., *Analysis and meta-analysis of five polymorphisms of the LINGO1 and LINGO2 genes in Parkinson's disease and multiple system atrophy in a Chinese population*. J Neurol, 2015. **262**(11): p. 2478-83.
 110. Neunlist, M., et al., *The digestive neuronal-glial-epithelial unit: a new actor in gut health and disease*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2013. **10**(2): p. 90-100.
 111. Li, T. and W. Le, *Biomarkers for Parkinson's Disease: How Good Are They?* Neurosci Bull, 2020. **36**(2): p. 183-194.

7 Anhang

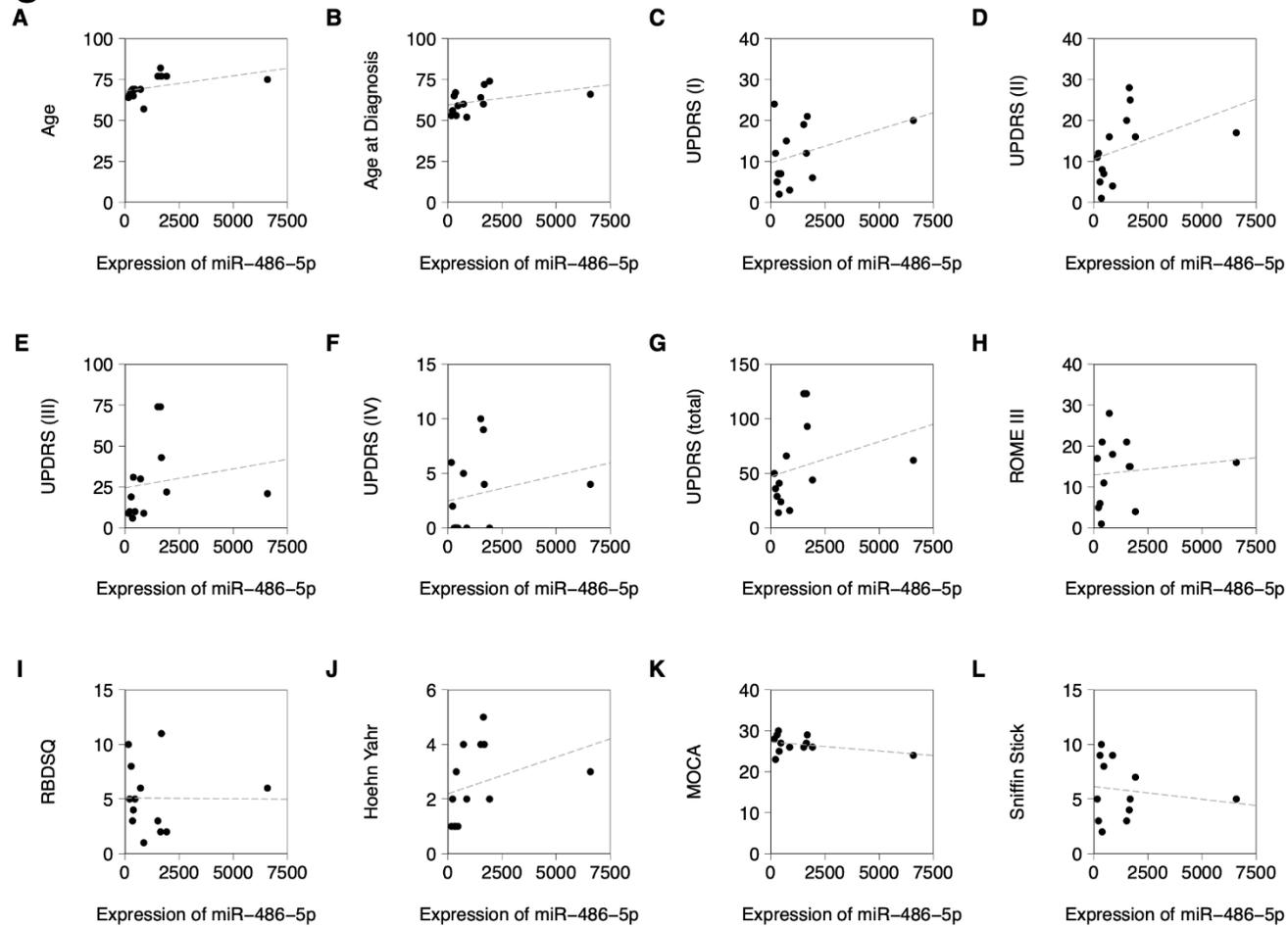


Abb. 3.5 Korrelation der Expression von hsa-miR-486-5p mit den klinischen Parametern (Experimentalgruppe).

Prüfstelle

Neurologische Klinik und Poliklinik
Klinikum der LMU
Campus Großhadern
Marchioninistr. 15
81377 München
Tel: 089 4400-0

Prüfärzte:

Dr. med. Thomas Köglsperger
Prof. Dr. med. Kai Bötzel
Dr. med. Sonja Schönecker
Dr. med. Mathias Höllerhage
Dr. med. Gesine Respondek

Patienteninformation und Einwilligungserklärung

Untersuchung der elektrophysiologischen Eigenschaften von Nervenzellen des Magen-Darm-Traktes bei Patienten mit M. Parkinson – Eine prospektive Diagnostikstudie (ENTERIC-PD).

(Investigating the electrophysiological properties of neurons in the enteric nervous system of patients with Parkinson's disease (PD) – A prospective diagnostic study)

Wenn dieses Aufklärungsblatt irgendwelche Informationen enthält, die Sie nicht verstehen, bitten Sie Ihren Arzt um eine Erklärung!

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient !

Wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen diagnostischen Studie teilzunehmen. Die nachfolgende Zusammenfassung wird Ihnen dazu die Ziele und den Ablauf dieser Studie erläutern. Falls Sie mit der Sprache oder irgendwelchen Wörtern nicht vertraut sind, wenden Sie sich bitte an Ihren Prüfarzt.

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie werden in diese Studie also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der Studie teilnehmen oder zu einem späteren Zeitpunkt aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

1. Warum wird diese Studie durchgeführt?

Hintergrund:

In Deutschland leiden etwa 400.000 Menschen an der Parkinson-Krankheit. Die Mehrzahl aller Parkinson-Patienten leidet im Verlauf ihrer Erkrankung unter Magen-Darm-Beschwerden, wie z.B. Verstopfung oder Schwierigkeiten bei der Stuhlentleerung. Die Ursache dieser Beschwerden bei der Parkinson-Erkrankung ist unbekannt. Wissenschaftliche Untersuchungen weisen darauf hin, dass es bei der Parkinson-Erkrankung ähnlich wie im Gehirn zu einer Störung der Nervenzellfunktion im Magen-Darm-Trakt kommt. Wir wollen daher die Funktion dieser Nervenzellen an Gewebeproben aus dem Magen-Darm-Trakt bei Parkinson-Patienten überprüfen. Im Magen-Darm-Trakt liegen Nervenzellen unmittelbar unterhalb der Schleimhaut. Nervenzellen im Magen-Darm-Trakt sind deshalb in Gewebeentnahmen (Biopsien) enthalten, die im Rahmen von Routineuntersuchungen (z.B. im Rahmen der Darmkrebsvorsorge) durchgeführt werden. Die in diesen Biopsien enthaltenen Nervenzellen können im Labor untersucht werden.

Studienziel:

Im Rahmen dieser Studie wollen wir Biopsien von Parkinson-Patienten im Labor untersuchen um zu klären ob es durch die Parkinson-Erkrankung zu einer Funktionsstörung dieser Nervenzellen kommt. Dazu wollen wir Biopsien von Parkinson-Patienten mit Biopsien einer nicht an M. Parkinson erkrankten Kontrollgruppe vergleichen. Vom Ergebnis der Studie erhoffen wir uns ein besseres Verständnis der Magen-Darm-Beschwerden bei der Parkinson-Erkrankung. Somit wollen wir dazu beitragen, dass in Zukunft wirksamere Behandlungsverfahren dieser Krankheitssymptome zur Verfügung stehen.

2. Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei der Teilnahme beachten?

Überblick:

Bei Ihnen ist aus medizinischen Gründen eine Koloskopie (Dickdarmspiegelung) geplant. Im Rahmen dieser Koloskopie ist die Entnahme von Gewebeproben der Darmschleimhaut geplant. Sollten Sie an unserer Studie teilnehmen, erfolgt im Rahmen Ihrer Darmspiegelung die Entnahme von zusätzlichen Gewebeproben aus der Dickdarmschleimhaut. Diese Gewebeproben werden unmittelbar nach Entnahme an das Institut für Humanbiologie an der Technischen Universität München transportiert. Dort wird die Funktion der in der Biopsie enthaltenden Nervenzellen im Labor untersucht.

Studienablauf:

Wenn Sie Interesse an einer Teilnahme haben, werden wir mit Ihnen einen Termin vereinbaren. Bei Ihrem ersten Besuch, dem sog. Screening-Besuch oder Voruntersuchung, wird von Ihrem Prüfarzt festgestellt, ob Sie an der Studie teilnehmen können. Dazu werden wir insbesondere die Vorgeschichte Ihrer Erkrankung erheben und Sie körperlich untersuchen. Insgesamt bitten wir Sie bei diesem Besuch um die Teilnahme an:

- Besprechung Ihrer Krankengeschichte
- Fragen nach Ihrem Gesundheitszustand und den von Ihnen eingenommenen Medikamenten
- einer allgemeinen und neurologischen Untersuchung

Die Möglichkeit Ihrer weiteren Teilnahme an dieser klinischen Prüfung hängt von den Ergebnissen dieser Voruntersuchung ab. Ergeben die Voruntersuchungen, dass Sie für die Studie geeignet sind, werden Sie durch den Prüfarzt über die Risiken, die mit der Teilnahme an der Studie verbunden sind, aufgeklärt. Zu diesem Zeitpunkt haben Sie die Gelegenheit Ihre Fragen in Zusammenhang mit dieser Studie zu besprechen. Wenn Sie für die Studie geeignet sind und sich für die Teilnahme an der Studie entschieden haben, werden Sie gebeten, eine schriftliche Einwilligungserklärung zu unterschreiben. Im Anschluss an diese Voruntersuchung vereinbaren Sie einen Termin für Ihre Darmspiegelung an der Medizinischen Klinik II am Klinikum der LMU (Campus Großhadern). Die Aufklärung und Einwilligung für diese Darmspiegelung erfolgt gesondert durch die Kollegen der Inneren Medizin. Nach Abschluss dieser Aufklärung und Ihrer Einwilligung erfolgt ganz regulär die Darmspiegelung und die in Ihrem individuellen Fall notwendigen medizinischen Untersuchungen. Im Rahmen Ihrer Darmspiegelung erfolgt zudem die Entnahme von zusätzlichen Gewebeproben aus der Dickdarmschleimhaut. Diese Gewebeproben werden unmittelbar nach Entnahme an das Institut für Humanbiologie an der Technischen Universität München transportiert. Dort wird die Funktion der in der Biopsie enthaltenen Nervenzellen im Labor untersucht.

3. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?

Sie werden durch die Teilnahme an dieser Studie außer einer neurologischen Untersuchung voraussichtlich keinen persönlichen Gesundheitsnutzen haben. Die Ergebnisse der Studie können aber dazu beitragen, die Behandlung der Parkinson-Erkrankung und insbesondere der damit in Verbindung stehenden Magen-Darm-Beschwerden zukünftig entscheidend zu verbessern.

4. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?

Die Koloskopie ist eine Standardmethode, die täglich durchgeführt wird. Komplikationen treten bei der diagnostischen Koloskopie insgesamt extrem selten (ca. 1-5 Fälle pro 5000 Koloskopien) auf. Die Aufklärung und Einwilligungserklärung für die Darmspiegelung werden Sie getrennt von dieser Studie von den Kollegen der Inneren Medizin erhalten. Im Rahmen der Aufklärung und Einwilligungserklärung für die Darmspiegelung werden Ihnen auch die Risiken dieser Untersuchung und der in diesem Zusammenhang stattfindenden Gewebsentnahme erklärt einschließlich der Häufigkeit ihres Auftretens. Im Rahmen dieser Studie werden wir neben den aus medizinischen Gründen notwendigen Biopsien zusätzlich weitere Biopsien entnehmen. Diese Biopsien sind mit dem gleichen extrem geringen Risiko verbunden, wie die aus medizinischen Gründen durchgeführten Biopsien. Darüber hinaus entstehen keine weiteren Risiken für Sie, wenn Sie an unserer Studie teilnehmen.

5. Bin ich während der Studie versichert?

Diese Studie ist über die Risiken, die Ihnen aus der für Sie medizinisch notwendigen Darmspiegelung und Biopsie entstehen, mit keinen weiteren Risiken verbunden. Ein Versicherungsschutz ist daher nicht erforderlich.

6. Was geschieht mit meinen Gewebeproben?

Die speziell für die Untersuchungen im Rahmen der Studie gewonnenen Gewebeproben werden ausschließlich für diese Studie verwendet. Unmittelbar nach der Koloskopie und Gewebeentnahme erfolgt die Untersuchung der in der Biopsie enthaltenen Nervenzellen im

Labor. Nach Abschluss dieser Untersuchung erfolgt die Haltbarmachung (Fixierung) der Proben und deren Asservierung an der Neurologischen Klinik am Klinikum der Universität München. Dort werden die Gewebeproben aufbewahrt und ggf. weiterführend mikroskopisch untersucht. Untersuchungen am Erbmaterial (Genetische Untersuchungen) an den von Ihnen entnommenen Biopsien finden im Rahmen dieser Studien nicht statt und sind vom Untersuchungsprogramm explizit ausgeschlossen. Der Zeitraum der Aufbewahrung ist nicht begrenzt. Ihre Gewebeproben werden unmittelbar nach der Gewebeentnahme pseudonymisiert, d.h. es wird Ihren Proben ein Nummern- oder Buchstabencode zugeordnet. Ausschließlich in dieser pseudonymisierten Form werden Ihre Gewebeproben ausgewertet, asserviert und gegebenenfalls an Dritte weitergegeben.

7. Was geschieht mit meinen Daten?

Im Rahmen der Studie werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben, in der Prüfstelle in Ihrer Akte niedergeschrieben und zudem dort elektronisch gespeichert. Die für die Studie wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls an Dritte weitergegeben. Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen, Namensinitialen oder das Geburtsdatum verwendet werden, sondern nur ein Nummern- oder Buchstabencode, der von Ihrem Prüfarzt im Bedarfsfall wieder zugeordnet werden kann. Die Prüfstelle befindet sich an der Neurologischen Klinik und Poliklinik am Klinikum der Universität München. Verantwortlich für die Aufbewahrung der Befunde ist der Studienleiter. **Einzelheiten, insbesondere zur Möglichkeit eines Widerrufs entnehmen Sie bitte der Einwilligungserklärung, die im Anschluss an diese Patienteninformation abgedruckt ist.**

8. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Beratungsgespräche an der Prüfstelle:

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit den auf Seite 1 genannten Prüfarzten.

Studienleiter:

Dr. med. Thomas Köglsperger
Neurologische Klinik und Poliklinik
Neurologische Klinik und Poliklinik
Klinikum der LMU
Campus Großhadern
Marchioninistr. 15
81377 München
Tel: 089 4400-46469
E-Mail: thomas.koeglsperger@med.uni-muenchen.de

Datenschutzerklärung:

Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten. Es werden persönliche Daten und Befunde über Sie erhoben, gespeichert und verschlüsselt (pseudonymisiert), d.h. weder Ihr Name noch Ihre Initialen oder das exakte Geburtsdatum erscheinen im Verschlüsselungscode, weitergegeben.

Im Falle des Widerrufs Ihrer Einwilligung werden die pseudonymisiert gespeicherten Daten in irreversibel anonymisierter Form weiter verwendet.

Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscode ist auf folgende Personen beschränkt: a) **Dr. med. Thomas Köglsperger** (Studienleiter) und b) **Prof. Dr. med. Kai Bötzel** (Stellvertretender Studienleiter).

Die Unterlagen und Gewebeproben werden an der Neurologischen Klinik und Poliklinik der LMU München, Marchioninstr. 15, 81377 München ohne zeitliche Begrenzung aufbewahrt.

Eine Entschlüsselung erfolgt lediglich in Fällen, in denen es Ihre eigene Sicherheit erfordert („medizinische Gründe“) oder falls es zu Änderungen in der wissenschaftlichen Fragestellung kommt („wissenschaftliche Gründe“).

Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten gewährleistet.



NEUROLOGISCHE KLINIK UND POLIKLINIK
MIT FRIEDRICH-BAUR-INSTITUT
Direktorin: Prof. Dr. med. M. Dieterich



Einwilligungserklärung

Name des Patienten in Druckbuchstaben

geb. am: _____ Teilnehmer-Nr. _____

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt:

Name der Ärztin/des Arztes in Druckbuchstaben

ausführlich und verständlich über das Wesen, die Bedeutung, die Risiken und die Tragweite der vorliegenden Studie aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit dem Studienarzt über die Durchführung der Studie zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufriedenstellend beantwortet und ich hatte im Anschluss ausreichend Zeit, eine Entscheidung über die Studienteilnahme zu treffen. Ein Exemplar der Patienten-Information und –Einwilligung habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im Studienzentrum.

Mir ist bewusst, dass die Teilnahme an dieser Studie freiwillig ist und dass ich von der Einwilligung zur Studienteilnahme jederzeit und ohne Angabe von Gründen schriftlich oder mündlich zurücktreten kann ohne dass mir daraus Nachteile entstehen. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden dürfen, nachdem diese in eine irreversibel anonymisierte Form überführt worden sind.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Patienten oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:



NEUROLOGISCHE KLINIK UND POLIKLINIK
MIT FRIEDRICH-BAUR-INSTITUT

Direktorin: Prof. Dr. med. M. Dieterich



in Assoziation mit dem Institut für Klinische Neuroimmunologie
und dem Institut für Schlaganfall- und Demenzforschung

Möchten Sie an der Erforschung der Parkinson-Krankheit mitwirken?

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Wie Sie selbst leiden in Deutschland etwa 400.000 Menschen an der Parkinson-Krankheit. Die Mehrzahl aller Parkinson- Patienten leidet im Verlauf ihrer Erkrankung unter Magen- Darm- Beschwerden, wie z.B. Verstopfung oder Schwierigkeiten bei der Stuhlentleerung. Die Ursache dieser Beschwerden bei der Parkinson-Erkrankung ist unbekannt. Wissenschaftliche Untersuchungen weisen darauf hin, dass es dabei ähnlich wie im Gehirn zu einer Störung der Nervenzellfunktion im Magen- Darm-Trakt kommt. Wir wollen daher im Rahmen einer wissenschaftlichen Studie die Funktion dieser Nervenzellen an Gewebeproben aus dem Magen-Darm-Trakt bei Parkinson-Patienten untersuchen.

Im Magen-Darm-Trakt liegen Nervenzellen gut zugänglich unmittelbar unterhalb der Schleimhaut. Nervenzellen im Magen-Darm-Trakt sind deshalb in Gewebeatnahmen (Biopsien) enthalten, die im Rahmen von Routineuntersuchungen (z.B. im Rahmen der Darmkrebsvorsorge) durchgeführt werden. Die in diesen Biopsien enthaltenen Nervenzellen können im Labor genau untersucht werden.

Sollten Sie sich in nächster Zeit aus **medizinischen Gründen (z.B. im Rahmen der Darmkrebsvorsorge)** für eine **Darmspiegelung** entscheiden, würden wir uns freuen, wenn Sie uns einen Teil der bei Ihnen entnommenen Gewebeproben für unsere Forschung zur Verfügung stellen. Die Ethikkommission der Ludwig-Maximilian-Universität München hat diese Studie begutachtet und ihrer Durchführung zugestimmt.

Mit besten Grüßen!

Prof. Dr. med. K. Bötzel
Leiter der Ambulanz für Bewegungsstörungen

Das Klinikum der Universität München ist eine Anstalt des öffentlichen Rechts

Öffentl. Verkehr: U6 Endstation Klinikum Großhadern, Bus Linie 266 oder 269 bis Klinikum Großhadern oder 56 oder N41 bis Haltestelle Klinikum Ost

--	--

Case Report Form

Studienleiter: Dr. med. Thomas Köglsperger
 Neurologische Klinik und Poliklinik
 Klinikum der Universität München
 Marchioninstr. 15
 81377 München
 Tel: 089 4400 46469
 E-Mail: thomas.koeglsperger@med.uni-muenchen.de

Studientitel: Untersuchung der elektrophysiologischen Eigenschaften von Nervenzellen im Magen-Darm-Trakt von Parkinson-Patienten – Eine Prospektive Diagnostikstudie (ENTERIC-PD)

A. Demographische Daten

Geburtsjahr: _ _ _ _ _

Geschlecht: männlich weiblich

B. Allgemeine Ein- und Ausschlusskriterien

Allgemeine Einschlusskriterien	Ja	Nein
Alter zwischen 35 und 95.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fähigkeit und Bereitschaft, verständlich mit dem Prüfarzt zu kommunizieren sowie die Anforderungen der Studie zu verstehen und ihnen zu entsprechen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ausstellung einer schriftlichen Einverständniserklärung zu Teilnahme an der Studie.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Manifestiertes Parkinson-Syndrom gemäß den Kriterien der United Kingdom Brain Bank (UKBB) (Abschnitt C).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Allgemeine Ausschlusskriterien	Ja	Nein
Jedwede Einschränkung, die den Patienten daran hindert verständlich mit dem Prüfarzt zu kommunizieren, seine schriftliche Einverständniserklärung abzugeben oder andere Anforderungen der Studie zu erfüllen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Erfüllt die Kriterien einer manifesten Demenz gemäß ICD-10.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anamnese einer entzündlichen Darmerkrankung (z.B. M. Crohn)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anamnese eines Reizdarmsyndroms (Irritable Bowel Syndrome)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Patienten-ID: _____	Untersuchungsdatum: ____/____/____
---------------------	------------------------------------

D1. UPDRS - Teil I**1.1 Kognitive Beeinträchtigung**

Instruktionen für den Untersucher: Beurteilen Sie alle Arten von Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit einschließlich kognitiver Verlangsamung, Störungen des logischen Denkens, Gedächtniseinbußen, Defizite in der Aufmerksamkeit und der Orientierung. Beurteilen Sie deren Einfluss auf die Aktivitäten des täglichen Lebens, wie sie vom Patienten selbst und/oder der Betreuungsperson wahrgenommen werden.

Instruktionen für den Patienten: Haben Sie im Verlauf der letzten Woche Schwierigkeiten gehabt, sich an Dinge zu erinnern, Gesprächen zu folgen, aufmerksam zu bleiben, klare Gedanken zu fassen oder sich zu Hause oder außerhalb des Hauses zurecht zu finden? (Wenn dies mit ja beantwortet wird, dann sollte der Untersucher den Patienten oder die Betreuungsperson bitten, dies weiter auszuführen und der Untersucher wird nach weiteren Angaben explorieren).

0	normal	Keine kognitive Beeinträchtigung.	Wert
1	angedeutet vorhanden	Eine Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit wird vom Patienten oder der Betreuungsperson wahrgenommen. Diese interferiert jedoch nicht mit der Fähigkeit des Patienten, normale Aktivitäten und soziale Interaktionen zu verrichten.	_____
2	leicht ausgeprägt	Klinisch nachweisbare kognitive Dysfunktion. Diese interferiert jedoch nur gering mit der Fähigkeit des Patienten, normale Aktivitäten oder soziale Interaktionen zu verrichten.	
3	mäßig ausgeprägt	Kognitive Defizite interferieren mit der Fähigkeit des Patienten, normale Aktivitäten und soziale Interaktionen zu verrichten, ohne ihn vollständig daran zu hindern.	
4	schwer ausgeprägt	Kognitive Dysfunktion verhindert normale Alltagsaktivitäten und soziale Interaktionen des Patienten zu verrichten.	

1.2 Halluzinationen und Psychose

Instruktionen für den Untersucher: Bitte sowohl Illusionen (Fehlinterpretation von realen Stimuli) als auch Halluzinationen (spontane falsche Sinneseindrücke) einbeziehen. Alle sensorischen Domänen (Sehen, Hören, Fühlen, Riechen und Schmecken) werden berücksichtigt. Bestimmen Sie das Vorhandensein ungeformter (zum Beispiel Präsenzerlebnisse oder flüchtiger, falscher Eindrücke) und geformter (voll entwickelt und detaillierte) Sinneseindrücke. Beurteilen Sie die Einsichtsfähigkeit des Patienten in die Halluzinationen und identifizieren Sie Wahnvorstellungen sowie psychotisches Denken.

Instruktionen für den Patienten: Haben Sie im Verlauf der letzten Woche Dinge gesehen, gehört, geschmeckt, gerochen oder gefühlt, die nicht wirklich vorhanden waren? (Wenn dies mit ja beantwortet wird, dann sollte der Untersucher den Patienten oder die Betreuungsperson bitten, dies weiter auszuführen und der Untersucher wird nach weiteren Angaben explorieren).

0	normal	Keine Halluzinationen oder psychotisches Verhalten.	Wert
1	angedeutet vorhanden	Illusionen oder ungeformte Halluzinationen. Der Patient erkennt dies jedoch ohne Verlust der Einsichtsfähigkeit.	

Patienten-ID: _____	Untersuchungsdatum: ____/____/____
---------------------	------------------------------------

2	leicht ausgeprägt	Geformte Halluzinationen unabhängig von Stimuli der Umgebung. Kein Verlust der Einsichtsfähigkeit.	_____
3	mäßig ausgeprägt	Geformte Halluzinationen einhergehend mit Verlust der Einsichtsfähigkeit.	
4	schwer ausgeprägt	Patient hat Wahnvorstellungen oder paranoide Ideen.	

1.3 Depressive Verstimmung

Instruktionen für den Untersucher: Gedrückte Stimmung, Traurigkeit, Hoffnungslosigkeit, Gefühle der Leere oder der Verlust von Freude werden beurteilt. Bestimmen Sie das Auftreten und die Dauer innerhalb der letzten Woche und beurteilen Sie, ob diese mit der Fähigkeiten des Patienten interferieren, seine tägliche Routine zu verrichten oder sich in sozialen Interaktionen zu betätigen.

Instruktionen für den Patienten: War Ihre Stimmung im Verlauf der letzten Woche gedrückt, waren Sie traurig, fühlten Sie sich hoffnungslos oder waren Sie nicht in der Lage, sich an Dingen zu erfreuen? Wenn ja, dauerte diese Empfindung einmal länger als einen Tag an? Behinderte Sie dies in der Ausübung Ihrer alltäglichen Aktivitäten oder im Umgang mit anderen Menschen? (Wenn dies mit ja beantwortet wird, dann sollte der Untersucher den Patienten oder die Betreuungsperson bitten, dies weiter auszuführen und der Untersucher wird nach weiteren Angaben explorieren).

0	normal	Keine depressive Stimmung.	Wert _____
1	angedeutet vorhanden	Episoden einer depressiven Stimmung, die jeweils nicht länger als einen Tag andauern Keine Beeinträchtigung der Fähigkeiten des Patienten, normale Aktivitäten und soziale Interaktionen zu verrichten.	
2	leicht ausgeprägt	Depressive Stimmung, über mehrere Tage andauernd, aber ohne Beeinträchtigung der normalen Aktivitäten oder sozialen Interaktionen.	
3	mäßig ausgeprägt	Depressive Stimmung interferiert mit der Fähigkeit des Patienten, normale Aktivitäten oder soziale Interaktionen zu verrichten, ohne ihn vollständig daran zu hindern.	
4	schwer ausgeprägt	Depressive Stimmung verhindert normale Alltagsaktivitäten und soziale Interaktionen des Patienten zu verrichten.	

1.4 Ängstliche Verstimmung

Instruktionen für den Untersucher: Bestimmen Sie das Auftreten von Nervosität, Anspannung, Besorgnis oder Angstgefühlen (einschließlich Panikattacken) innerhalb der letzten Woche und beurteilen Sie deren Dauer und, ob diese mit der Fähigkeiten des Patienten interferieren, seine tägliche Routine zu verrichten oder sich in sozialen Interaktionen zu betätigen.

Instruktionen für den Patienten: Haben Sie sich im Verlauf der letzten Woche nervös, besorgt oder angespannt gefühlt? Wenn ja, dauerte das Gefühl länger als einen Tag an? Behinderte Sie dies in der Ausübung Ihrer alltäglichen Aktivitäten oder im Umgang mit anderen Menschen? (Wenn dies mit ja beantwortet wird, dann sollte der Untersucher den Patienten oder die Betreuungsperson bitten, dies weiter auszuführen und der Untersucher wird nach weiteren Angaben explorieren).

0	normal	Keine Angstgefühle.	Wert
1	angedeutet	Angstgefühle vorhanden, die jeweils nicht länger als	

Patienten-ID: _____	Untersuchungsdatum: ____/____/____
---------------------	------------------------------------

	vorhanden	einen Tag andauern. Keine Beeinträchtigung der Fähigkeiten des Patienten, normale Aktivitäten und soziale Interaktionen zu verrichten.	
2	leicht ausgeprägt	Angstgefühle jeweils über mehr als einen Tag andauernd, aber ohne Beeinträchtigung der normalen Aktivitäten oder sozialen Interaktionen.	
3	mäßig ausgeprägt	Angstgefühle interferieren mit der Fähigkeit des Patienten, normale Aktivitäten oder soziale Interaktionen zu verrichten, ohne ihn vollständig daran zu hindern.	
4	schwer ausgeprägt	Angstgefühle verhindern normale Alltagsaktivitäten und soziale Interaktionen des Patienten zu verrichten.	

1.5 Apathie

Instruktionen für den Untersucher: Bestimmen Sie den Grad der spontanen Aktivität, Bestimmtheit, Motivation und Initiative und beurteilen Sie den Einfluss eines reduzierter Niveaus auf die täglichen Routine- und sozialen Interaktionen. Hierbei sollte der Untersucher versuchen, zwischen Apathie und ähnlichen Symptomen, die am besten durch eine Depression erklärt werden können, zu unterscheiden.

Instruktionen für den Patienten: Haben Sie sich im Verlauf der letzten Woche unentschlossen gefühlt, etwas zu unternehmen oder unter Menschen zu sein? (Wenn dies mit ja beantwortet wird, dann sollte der Untersucher den Patienten oder die Betreuungsperson bitten, dies weiter auszuführen und der Untersucher wird nach weiteren Angaben explorieren).

0	normal	Keine Apathie.	Wert
1	angedeutet vorhanden	Apathie wird vom Patienten oder der Betreuungsperson wahrgenommen. Keine Beeinträchtigung normaler Aktivitäten und sozialer Interaktionen zu verrichten.	
2	leicht ausgeprägt	Apathie beeinträchtigt einzelne Aktivitäten und soziale Interaktionen.	
3	mäßig ausgeprägt	Apathie beeinträchtigt die meisten Aktivitäten und sozialen Interaktionen.	
4	schwer ausgeprägt	Patient ist passiv und zurückgezogen, vollständiger Verlust der Eigeninitiative.	

1.6 Merkmale eines Dopamin-Dysregulationssyndroms

Instruktionen für den Untersucher: Bestimmen Sie die Beteiligung in verschiedene Aktivitäten, einschließlich pathologischem oder exzessivem Glücksspiel (z.B. in Kasinos oder Lotterien), atypischen oder übermäßigen Geschlechtstrieb oder sexuelle Interessen (z.B. ungewöhnliches Interesse an Pornografie, Masturbation, sexuelle Wünsche an den Partner), andere repetitive Aktivitäten (z.B. Hobbies, Objekte abzubauen, zu sortieren oder zu ordnen) oder die Einnahme zusätzlicher, nicht verordneter Medikamente aus nicht-medizinischen Gründen (d.h. aufgrund eines Suchtverhaltens). Beurteilen Sie den Einfluss dieser abnormalen Aktivitäten/Verhaltensweisen auf das persönliche Leben des Patienten und seiner Familie sowie auf seine sozialen Kontakte (einschließlich der Notwendigkeit, sich Geld zu leihen oder andere finanzielle Schwierigkeiten, wie beispielsweise Entzug der Kreditkarten, größere familiäre Konflikte, Abwesenheit vom Arbeitsplatz oder verpasste Mahlzeiten oder Schlafmangel aufgrund dieser Aktivitäten).

Patienten-ID: _____	Untersuchungsdatum: ____/____/____
---------------------	------------------------------------

Instruktionen für den Patienten: Haben Sie im Verlauf der letzten Woche, einen ungewöhnlich starken Impuls oder Drang verspürt, der schwer zu kontrollieren war? Fühlen Sie sich dazu getrieben, bestimmte Dinge zu tun oder treten Gedanken auf, die Sie schwer beenden können? (Geben Sie dem Patienten Beispiele wie Glücksspielen, Waschzwang, Computergebrauch, zusätzliche Medikamenteneinnahme, Besessenheit in Bezug auf Essen oder Sex, alles in Abhängigkeit von dem Patienten).

0	normal	Keine Probleme vorhanden.	Wert
1	angedeutet vorhanden	Probleme sind vorhanden, erzeugen aber normalerweise keine Schwierigkeiten für den Patienten oder die Betreuungsperson.	_____
2	leicht ausgeprägt	Probleme sind vorhanden und verursachen wenige Schwierigkeiten im persönlichen Leben des Patienten und in seinem familiären Leben.	
3	mäßig ausgeprägt	Probleme sind vorhanden und verursachen gewöhnlich viele Probleme im persönlichen Leben des Patienten und in seinem Familienleben.	
4	schwer ausgeprägt	Probleme sind vorhanden und machen unmöglich, dass der Patient normale Alltagsaktivitäten oder soziale Interaktionen verrichtet oder die bisherigen Standards im persönlichen oder familiären Leben aufrecht erhält.	

1.7 Schlafstörungen

Instruktionen für den Patienten: Hatten Sie in der vergangenen Woche Probleme, nachts einzuschlafen oder durchzuschlafen? Überlegen Sie, wie erholt Sie sich morgens nach dem Aufwachen gefühlt haben.

0	normal	Keine Probleme.	Wert
1	angedeutet vorhanden	Schlafprobleme sind vorhanden, erzeugen aber in der Regel keine Probleme, die Nacht durchzuschlafen.	_____
2	leicht ausgeprägt	Schlafprobleme führen meist zu gewissen Schwierigkeiten, die Nacht durchzuschlafen.	
3	mäßig ausgeprägt	Schlafprobleme führen zu erheblichen Schwierigkeiten, die Nacht durchzuschlafen. Ich kann aber dennoch in der Regel für mehr als die Hälfte der Nacht schlafen.	
4	schwer ausgeprägt	Den Großteil der Nacht schlafe ich nicht.	

1.8 Tagesschläfrigkeit

Instruktionen für den Patienten: Hatten Sie in der vergangenen Woche Probleme damit, tagsüber wach zu bleiben?

0	normal	Keine Tagesschläfrigkeit.	Wert
1	angedeutet vorhanden	Tagesschläfrigkeit kommt vor, aber ich schaffe es, wach zu bleiben.	_____
2	leicht ausgeprägt	Ich schlafe manchmal ein, wenn ich alleine bin und mich entspanne, zum Beispiel beim Lesen oder Fernsehen.	
3	mäßig ausgeprägt	Ich schlafe manchmal zu unpassenden Zeitpunkten ein, zum Beispiel bei Mahlzeiten oder im Gespräch	

Patienten-ID: _____	Untersuchungsdatum: ____/____/____
---------------------	------------------------------------

		mit anderen Personen.	
4	schwer ausgeprägt	Ich schlafe oft zu unpassenden Zeitpunkten ein, zum Beispiel bei Mahlzeiten oder im Gespräch mit anderen Menschen.	

1.9 Schmerz und andere Empfindungen

Instruktionen für den Patienten: Hatten Sie in der vergangenen Woche unangenehme Körperempfindungen, wie Schmerzen, dumpfes Ziehen, ein kribbelndes Gefühl oder Krämpfe?

0	normal	Keine unangenehmen Empfindungen.	Wert
1	angedeutet vorhanden	Ich habe diese Empfindungen, aber ich kann ohne Schwierigkeiten meine Tätigkeiten erledigen und mit anderen Personen zusammen sein.	
2	leicht ausgeprägt	Diese Empfindungen bereiten mir gewisse Probleme, wenn ich meine Tätigkeiten erledige oder mit anderen Menschen zusammen bin.	
3	mäßig ausgeprägt	Diese Empfindungen verursachen erhebliche Probleme, halten mich aber nicht davon ab, meine Tätigkeiten zu erledigen oder mit anderen Menschen zusammen zu sein.	
4	schwer ausgeprägt	Diese Empfindungen halten mich davon ab, meine Tätigkeiten zu erledigen oder mit anderen Menschen zusammen zu sein.	

1.10 Blasenstörungen

Instruktionen für den Patienten: Hatten Sie in den vergangenen Wochen Probleme mit der Harnkontrolle (z.B. starken Harndrang, zu häufigen Harndrang oder unwillkürlichen Harnverlust).

0	normal	Keine Probleme bei der Kontrolle des Wasserlassens.	Wert
1	angedeutet vorhanden	Ich muss oft oder dringend Wasser lassen. Diese Probleme erzeugen aber keine Schwierigkeiten bei meinen täglichen Aktivitäten.	
2	leicht ausgeprägt	Die Blasenstörungen erzeugen gewisse Schwierigkeiten in meinen täglichen Aktivitäten. Ich habe aber keinen unwillkürlichen Harnverlust.	
3	mäßig ausgeprägt	Die Blasenstörungen verursachen erhebliche Schwierigkeiten in meinen täglichen Aktivitäten, es kommt auch zum unwillkürlichen Harnverlust.	
4	schwer ausgeprägt	Ich habe keine Kontrolle über meine Blase und benötige Einlagen oder trage einen Blasenkatheter.	

1.11 Verstopfungsprobleme

Instruktionen für den Patienten: Litten Sie in der vergangenen Woche unter Verstopfung und hatten daher Schwierigkeiten mit dem Stuhlgang?

0	normal	Keine Verstopfung.	Wert
1	angedeutet vorhanden	Ich leide unter Verstopfung, der Stuhlgang erfordert besondere Anstrengungen. Dieses Problem beeinträchtigt mich aber nicht bei meinen Aktivitäten.	

Patienten-ID: _____	Untersuchungsdatum: ____/____/____
---------------------	------------------------------------

		oder mein Wohlbefinden.	
2	leicht ausgeprägt	Die Verstopfung erzeugt gewisse Beschwerden, meine Tätigkeiten zu erledigen oder bezüglich meines Wohlbefindens.	_____
3	mäßig ausgeprägt	Die Verstopfung erzeugt erhebliche Beschwerden, meine Tätigkeiten zu erledigen oder bezüglich meines Wohlbefindens. Insgesamt verhindert sie jedoch nicht, meine Tätigkeiten erledigen.	
4	schwer ausgeprägt	Ich benötige meist fremde physische Hilfe bei meinem Stuhlgang.	

1.12 Schwindelgefühle im Stehen

Instruktionen für den Patienten: Haben Sie sich in der vergangenen Woche kraftlos, benommen oder schwindelig gefühlt, nachdem Sie aus einer liegenden oder sitzenden Position aufgestanden sind?

0	normal	Keine Benommenheit oder Schwindelgefühle.	Wert _____
1	angedeutet vorhanden	Benommenheit oder Schwindelgefühle treten auf, sie beeinträchtigen mich aber nicht bei meinen Tätigkeiten.	
2	leicht ausgeprägt	Bei Benommenheit oder Schwindelgefühlen muss ich mich manchmal abstützen, ich muss mich aber nicht setzen oder hinlegen.	
3	mäßig ausgeprägt	Bei Benommenheit oder Schwindelgefühlen muss ich mich setzen oder hinlegen, um einer Ohnmacht oder Stürzen vorzubeugen.	
4	schwer ausgeprägt	Benommenheit oder Schwindelgefühle führen zu Ohnmacht oder Stürzen.	

1.13 Mattigkeit

Instruktionen für den Patienten: Haben Sie sich in der vergangenen Woche meist matt gefühlt? Bitte beziehen Sie sich hier nur auf die Mattigkeit, nicht aber wenn dies im Rahmen von Schläfrigkeit oder Traurigkeit auftritt.

0	normal	Keine Mattigkeit empfunden.	Wert _____
1	angedeutet vorhanden	Die Mattigkeit besteht, diese verursacht aber keine Beschwerden, meine Tätigkeiten zu erledigen oder mit anderen Menschen zusammen sein.	
2	leicht ausgeprägt	Die Mattigkeit verursacht gewisse Beschwerden, meine Tätigkeiten zu erledigen oder mit anderen Menschen zusammen sein.	
3	mäßig ausgeprägt	Die Mattigkeit verursacht erhebliche Beschwerden, meine Tätigkeiten zu erledigen oder mit anderen Menschen zusammen zu sein. Insgesamt verhindert sie jedoch nicht, meine Tätigkeiten erledigen.	
4	schwer ausgeprägt	Die Mattigkeit verhindert es, meine Tätigkeiten zu erledigen oder mit anderen Menschen zusammen zu sein.	

Patienten-ID: _____	Untersuchungsdatum: ____/____/____
---------------------	------------------------------------

D2. UPDRS - Teil II**2.1 Sprechen**

Instruktionen für den Patienten: Hatten Sie in der vergangenen Woche Probleme mit dem Sprechen?

0	normal	Überhaupt nicht (Keine Probleme).	Wert
1	angedeutet vorhanden	Meine Sprache ist leise, undeutlich oder ungleichmäßig, andere Personen müssen mich jedoch nicht um eine Wiederholung bitten.	_____
2	leicht ausgeprägt	Meine Sprache veranlasst andere Personen, mich gelegentlich, aber nicht täglich, um eine Wiederholung zu bitten.	
3	mäßig ausgeprägt	Meine Sprache ist so unverständlich, dass andere Personen mich jeden Tag bitten müssen, das Gesagte noch einmal zu wiederholen, obwohl das meiste verstanden wird.	
4	schwer ausgeprägt	Ich spreche meistens bzw. immer so undeutlich, dass ich nicht verstanden werde.	

2.2 Speichel und Speichelfluss

Instruktionen für den Patienten: Hatten Sie in der vergangenen Woche meist zu viel Speichelfluss während Sie wach waren oder beim Schlafen?

0	normal	Überhaupt nicht (Keine Probleme).	Wert
1	angedeutet vorhanden	Ich habe zu viel Speichel, aber der Speichel fließt nicht aus dem Mund.	_____
2	leicht ausgeprägt	Der Speichel fließt manchmal während des Schlafens aus dem Mund, aber nicht während ich wach bin.	
3	mäßig ausgeprägt	Der Speichel fließt manchmal während ich wach bin aus dem Mund, aber ich benötige üblicherweise kein Taschentuch.	
4	schwer ausgeprägt	Ich verliere soviel Speichel, dass ich regelmäßig ein Tuch oder Taschentuch benutze, um meine Kleidung zu schützen.	

2.3 Kauen und Schlucken

Instruktionen für den Patienten: Hatten Sie in der vergangenen Woche regelmäßig Probleme beim Schlucken von Tabletten oder beim Essen Ihrer Mahlzeiten? Müssen Sie Ihre Tabletten teilen oder zerstoßen oder Ihre Mahlzeiten zerkleinern oder zerdrücken, um ein Verschlucken zu vermeiden?

0	normal	Keine Probleme.	Wert
1	angedeutet vorhanden	Ich bin mir bewusst, dass ich langsam kaue und mich beim Schlucken anstrengen muss, aber ich verschlucke mich nicht und muss mir meine Mahlzeiten nicht besonders vorbereiten lassen.	_____
2	leicht ausgeprägt	Ich muss meine Tabletten zerkleinern und meine Mahlzeiten besonders zubereiten lassen, da ich mit dem Schlucken und Kauen Probleme habe, aber ich habe mich während der vergangenen Woche nicht	

Patienten-ID: _____	Untersuchungsdatum: ____/____/____
---------------------	------------------------------------

		verschluckt.	
3	mäßig ausgeprägt	Ich habe mich mindestens einmal in der vergangenen Woche verschluckt.	
4	schwer ausgeprägt	Aufgrund der Kau- und Schluckprobleme benötige ich eine Magensonde.	

2.4 Essen

Instruktionen für den Patienten: Hatten Sie in der letzten Woche häufig Schwierigkeiten mit der Einnahme Ihrer Mahlzeiten oder mit dem Gebrauch Ihres Bestecks? Haben Sie zum Beispiel Schwierigkeiten beim Umgang mit Fingerfood oder im Gebrauch von Gabel, Messer, Löffel oder Stäbchen?

0	normal	Überhaupt nicht (Keine Probleme).	Wert
1	angedeutet vorhanden	Ich bin langsam, aber ich esse selbstständig ohne Hilfe und verschützte nichts beim Essen.	_____
2	leicht ausgeprägt	Ich bin langsam beim Essen und verschützte gelegentlich etwas. Bei manchen Dingen, wie zum Beispiel dem Schneiden von Fleisch, benötige ich Hilfe.	
3	mäßig ausgeprägt	Ich benötige in vielen Bereichen der Essensaufnahme Hilfe, kann jedoch Einiges noch alleine machen.	
4	schwer ausgeprägt	Ich benötige Hilfe in den meisten oder allen Bereichen der Essensaufnahme.	

2.5 Ankleiden

Instruktionen für den Patienten: Hatten Sie in der letzten Woche häufig Probleme beim Ankleiden? Waren Sie zum Beispiel langsam oder benötigten Sie Hilfe beim Knöpfen, bei Rei.verschließen, beim An- und Ausziehen Ihrer Kleidung oder Ihres Schmucks?

0	normal	Überhaupt nicht (Keine Probleme).	Wert
1	angedeutet vorhanden	Ich bin langsam, ich benötige jedoch keine Hilfe.	_____
2	leicht ausgeprägt	Ich bin langsam und benötige bei manchen Tätigkeiten Hilfe (Knöpfen, Armbändern).	
3	mäßig ausgeprägt	Ich benötige in vielen Bereichen des An- und Auskleidens Hilfe.	
4	schwer ausgeprägt	Ich benötige in den meisten oder allen Bereichen des An- und Auskleidens Hilfe.	

2.6 Körperpflege

Instruktionen für den Patienten: Waren Sie in der vergangenen Woche bei der Körperpflege langsam oder benötigten Sie Hilfe beim Waschen, Baden, Rasieren, Zähneputzen, Kämmen Ihrer Haare oder anderen Verrichtungen der Körperpflege?

0	normal	Überhaupt nicht (Keine Probleme).	Wert
1	angedeutet vorhanden	Ich bin langsam, ich benötige jedoch keine Hilfe.	_____
2	leicht ausgeprägt	Ich benötige eine andere Person, die mir bei verschiedenen Aspekten der Körperpflege hilft.	
3	mäßig ausgeprägt	Ich benötige bei vielen Aspekten der Körperpflege Hilfe.	

Patienten-ID: _____	Untersuchungsdatum: ____/____/____
---------------------	------------------------------------

4	schwer ausgeprägt	Ich brauche für die meisten oder alle Verrichtungen der Körperpflege Hilfe.	
---	-------------------	---	--

2.7 Handschrift

Instruktionen für den Patienten: Hatten andere Personen im Verlauf der letzten Woche häufig Schwierigkeiten beim Lesen Ihrer Handschrift?

0	normal	Überhaupt nicht (Keine Probleme).	Wert
1	angedeutet vorhanden	Ich schreibe langsam, schwerfällig oder ungleichmäßig, aber alle Wörter sind lesbar.	
2	leicht ausgeprägt	Einige Wörter sind unklar und schwierig zu lesen.	
3	mäßig ausgeprägt	Viele Wörter sind unklar und schwierig zu lesen.	
4	schwer ausgeprägt	Die meisten oder alle Wörter sind unleserlich.	

2.8 Hobbies und andere Aktivitäten

Instruktionen für den Patienten: Hatten Sie in der vergangenen Woche Probleme beim Ausüben Ihrer Hobbies oder sonstigen Tätigkeiten, die Sie gerne tun?

0	normal	Überhaupt nicht (Keine Probleme).	Wert
1	angedeutet vorhanden	Ich bin etwas langsam, kann diese Tätigkeiten aber leicht ausüben.	
2	leicht ausgeprägt	Das Ausüben dieser Tätigkeiten bereitet mir gewisse Schwierigkeiten.	
3	mäßig ausgeprägt	Ich habe erhebliche Probleme beim Ausüben dieser Tätigkeiten, übe die meisten Tätigkeiten aber dennoch aus.	
4	schwer ausgeprägt	Ich bin nicht in der Lage, die meisten oder alle dieser Tätigkeiten auszuüben.	

2.9 Drehen im Bett

Instruktionen für den Patienten: Hatten Sie im Laufe der vergangenen Woche Schwierigkeiten sich im Bett umzudrehen?

0	normal	Überhaupt nicht (Keine Probleme).	Wert
1	angedeutet vorhanden	Ich habe leichte Probleme mich im Bett umzudrehen, benötige aber keine Hilfe.	
2	leicht ausgeprägt	Ich habe große Schwierigkeiten beim Umdrehen im Bett und benötige gelegentlich die Hilfe anderer Personen.	
3	mäßig ausgeprägt	Beim Umdrehen benötige ich oft die Hilfe von anderen Personen.	
4	schwer ausgeprägt	Ich bin nicht in der Lage, mich ohne fremde Hilfe umzudrehen.	

2.10 Tremor

Instruktionen für den Patienten: Litten Sie im Laufe der vergangenen Woche meist unter Zittern oder Tremor?

0	normal	Überhaupt nicht. Ich habe kein Zittern oder Tremor.	Wert
1	angedeutet vorhanden	Zittern oder Tremor treten zwar auf, führen aber nicht zu Problemen bei irgendwelchen Aktivitäten.	
2	leicht ausgeprägt	Zittern oder Tremor verursachen bei vereinzelt Aktivitäten Probleme.	

Patienten-ID: _____	Untersuchungsdatum: ____/____/____
---------------------	------------------------------------

3	mäßig ausgeprägt	Zittern oder Tremor verursachen bei vielen meiner Aktivitäten des täglichen Lebens Probleme.	
4	schwer ausgeprägt	Zittern oder Tremor verursachen bei den meisten oder allen Aktivitäten Probleme.	

2.11 Aufstehen aus dem Bett, Aussteigen aus einem Auto oder Aufstehen aus einem tiefen Sessel

Instruktionen für den Patienten: Hatten Sie im Laufe der letzten Woche Schwierigkeiten, aus dem Bett, aus einem Autositz oder einem Sessel aufzustehen?

0	normal	Überhaupt nicht (Kein Probleme).	Wert _____
1	angedeutet vorhanden	Ich bin zwar langsam oder unbeholfen, schaffe es aber in der Regel beim ersten Versuch.	
2	leicht ausgeprägt	Ich benötige mehr als einen Versuch, um aufzustehen oder brauche gelegentlich Hilfe.	
3	mäßig ausgeprägt	Ich benötige manchmal Hilfe beim Aufstehen, aber meistens kann ich es alleine.	
4	schwer ausgeprägt	Ich benötige meistens oder immer Hilfe.	

2.12 Gehen und Gleichgewicht

Instruktionen für den Patienten: Hatten Sie im Laufe der vergangenen Woche, Schwierigkeiten mit dem Gleichgewicht und dem Gehen?

0	normal	Überhaupt nicht (Kein Probleme).	Wert _____
1	angedeutet vorhanden	Ich bin etwas langsam und ziehe eventuell ein Bein nach. Ich benötige keine Gehhilfe.	
2	leicht ausgeprägt	Ich benutze gelegentlich eine Gehhilfe, aber ich benötige keine fremde Hilfe.	
3	mäßig ausgeprägt	Ich benutze in der Regel eine Gehhilfe (Stock oder Gehwagen), um sicher zu gehen und nicht zu fallen. Ich benötige aber meist keine fremde Hilfe.	
4	schwer ausgeprägt	Ich benötige normalerweise fremde Hilfe, um sicher zu gehen ohne zu fallen.	

2.13 „Freezing“ - Blockaden beim Gehen

Instruktionen für den Patienten: Mussten Sie während der vergangenen Woche im Laufe eines gewöhnlichen Tages beim Gehen plötzlich stehen bleiben oder konnten nicht mehr weiter gehen, so als ob Ihre Füße auf dem Boden festkleben würden?

0	normal	Überhaupt nicht (Kein Probleme).	Wert _____
1	angedeutet vorhanden	Es treten Blockaden beim Gehen auf, aber ich kann direkt weitergehen. Ich benötige wegen der Bewegungs-Blockaden weder fremde Hilfe noch eine Gehhilfe (Stock, Gehwagen).	
2	leicht ausgeprägt	Es treten Blockaden beim Gehen auf, danach habe ich Schwierigkeiten, wieder weiterzugehen. Ich benötige aber wegen der Blockaden beim Gehen weder fremde Hilfe noch eine Gehhilfe (Stock, Gehwagen).	
3	mäßig ausgeprägt	Wenn eine Blockade beim Gehen auftritt, habe ich große Schwierigkeiten, wieder weiterzugehen. Ich benötige wegen der Blockaden beim Gehen	

Patienten-ID: _____	Untersuchungsdatum: ____/____/____
---------------------	------------------------------------

4	schwer ausgeprägt	manchmal eine Gehhilfe oder fremde Hilfe. Wegen einer Blockade beim Gehen benötige ich meist oder immer eine Gehhilfe oder fremde Hilfe.
---	-------------------	---

D3. UPDRS - Teil III

	Ja	Nein
Erhält der Patient Medikamente zur Behandlung der Symptome der Parkinsonerkrankung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	ON ¹	OFF ²
Falls der Patient Medikamente zur Behandlung der Symptome der Parkinson- Krankheit bekommt, geben Sie bitte den momentanen Status des Patienten unter Verwendung folgender Begriffe an:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

¹: ON ist der typische funktionelle Status, wenn die Patienten Medikamente bekommen und gut auf sie ansprechen.

²: OFF ist der typische funktionelle Status, wenn die Patienten trotz Medikamenteneinnahme schlecht auf sie ansprechen.

	Ja	Nein
Nimmt der Patient Levodopa ein?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Falls ja, geben Sie bitte die Minuten seit der letzten Levodopa-Dosis an _____ Minuten		

3.1 Sprache

Instruktionen für den Untersucher: Beurteilen Sie die spontane Sprachproduktion des Patienten und beginnen Sie, falls erforderlich, ein Gespräch. Mögliche Themenvorschläge: Fragen Sie nach der Arbeit des Patienten, Hobbys, Sport oder danach, wie er in die Arztpraxis gekommen ist. Beurteilen Sie Umfang, Modulation (Prosodie) und Deutlichkeit, einschließlich undeutlicher Artikulation, Palilalie (Silbenwiederholung) und Tachyphemie (Sprachbeschleunigung, Zusammenfassen von Silben).

0	normal	Keine Sprachprobleme.	Wert
1	angedeutet vorhanden	Verlust von Modulation, Diktion oder Lautstärke, alle Wörter sind aber noch leicht zu verstehen.	
2	leicht ausgeprägt	Verlust von Modulation, Diktion oder Lautstärke mit einigen unklaren Wörtern, aber insgesamt leicht verständlichen Sätzen.	
3	mäßig ausgeprägt	Sprache ist schwer zu verstehen, da einige, jedoch nicht die meisten Sätze schlecht zu verstehen sind.	
4	schwer ausgeprägt	Der Großteil des Gesprochenen ist schwer zu verstehen oder unverständlich.	

3.2 Gesichtsausdruck

Instruktionen für den Untersucher: Beobachten Sie den in Ruhe sitzenden Patienten für 10 Sekunden sowohl wenn er nicht spricht als auch im Gespräch. Beobachten Sie die Frequenz seines Augenblinzelns, maskenhafter Gesichtsausdruck oder den Verlust der mimischen Expression, spontanes Lächeln und offenstehenden Mund.

Patienten-ID: _____	Untersuchungsdatum: ____/____/____
---------------------	------------------------------------

0	normal	Normaler Gesichtsausdruck	Wert
1	angedeutet vorhanden	Minimaler maskenhafter Gesichtsausdruck, das sich nur durch die reduzierte Frequenz des Augenblinzeln manifestiert.	_____
2	leicht ausgeprägt	Zusätzlich zu der reduzierten Frequenz des Augenblinzeln zeigt sich ein maskenhafter Gesichtsausdruck auch im unteren Teil des Gesichts mit spärlichen Bewegungen im Mundbereich, wie etwa weniger spontanes Lächeln. Der Mund steht jedoch nicht offen.	
3	mäßig ausgeprägt	Maskenhafter Gesichtsausdruck mit zeitweise geöffnetem Mund, wenn nicht gesprochen wird.	
4	schwer ausgeprägt	Maskenhafter Gesichtsausdruck mit überwiegend geöffnetem Mund, wenn nicht gesprochen wird.	

3.3 Rigor

Instruktionen für den Untersucher: Rigor wird bei langsamer passiver Bewegung der großen Gelenke geprüft, während sich der Patient in entspannter Position befindet und der Untersucher dabei Extremitäten und Nacken bewegt. Zu Beginn wird ohne ein Bahnungsmanöver geprüft. Prüfen und bewerten Sie Nacken und jede Extremität gesondert. An den Armen prüfen Sie gleichzeitig Hand- und Ellenbogengelenke. An den Beinen prüfen Sie gleichzeitig Hüft- und Kniegelenke. Falls Sie keinen Rigor feststellen, benutzen Sie ein Bahnungsmanöver wie Fingertippen, Faustöffnen/-schließen oder Fersentippen in der kontralateralen Extremität. Bitten Sie den Patienten, sich während der Rigorprüfung so gut wie möglich zu entspannen.

0	normal	Kein Rigor.	Wert
1	angedeutet vorhanden	Rigor lässt sich nur durch ein Bahnungsmanöver feststellen.	RO
2	leicht ausgeprägt	Rigor ist ohne Bahnungsmanöver feststellbar, der volle Bewegungsumfang ist jedoch erhalten	LO
3	mäßig ausgeprägt	Rigor ist ohne Bahnungsmanöver feststellbar, voller Bewegungsumfang wird nur durch Anstrengung erreicht.	RU
4	schwer ausgeprägt	Rigor ist ohne Bahnungsmanöver feststellbar und ein voller Bewegungsumfang wird nicht erreicht.	LU
			Nacken

3.4 Fingertippen

Instruktionen für den Untersucher: Jede Hand wird einzeln geprüft. Führen Sie die Aufgabe vor, jedoch setzen Sie die Demonstration nicht fort, während der Patient getestet wird. Erklären Sie dem Patienten, dass er seinen Zeigefinger schnellstmöglich UND mit der größtmöglichen Amplitude 10 Mal gegen dem Daumen führen soll. Bewerten Sie jede Seite gesondert, unter Berücksichtigung von Geschwindigkeit, Amplitude, Verzögerungen, Unterbrechungen und Amplitudendekrement.

0	normal	Keine Probleme.	Wert
---	--------	-----------------	------

Patienten-ID: _____	Untersuchungsdatum: ____/____/____
---------------------	------------------------------------

1	angedeutet vorhanden	Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) Regulärer Rhythmus ist gestört durch eine oder zwei Unterbrechungen oder Verzögerungen während des Fingertippens; b) angedeutete Verlangsamung; c) Amplitudendekrement kurz vor dem 10ten Tippen.	_____ L _____ R
		Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) 3 bis 5 Unterbrechungen beim Fingertippen; b) leichte Verlangsamung; c) Amplitudendekrement mitten in der 10er Tippsequenz.	
3	mäßig ausgeprägt	Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) mehr als 5 Unterbrechungen beim Fingertippen oder mindestens eine längere Pause („Einfrieren“) in der Ausführung; b) mässige Verlangsamung; c) Amplitudendekrement bereits nach dem ersten Tippen.	
4	schwer ausgeprägt	Patient kann die Aufgabe nicht oder nur schwerlich durchführen aufgrund von Verlangsamung, Unterbrechungen oder Dekrement.	

3.5 Handbewegungen

Instruktionen für den Untersucher: Jede Hand wird einzeln geprüft. Führen Sie die Aufgabe vor, jedoch setzen Sie die Demonstration nicht fort, während der Patient getestet wird. Erklären Sie dem Patienten, dass er seine Faust fest schließen muss, während sein Arm im Ellenbogen gebeugt ist, so dass die Handfläche zum Untersucher gerichtet ist. Fordern Sie den Patienten auf, die Hand 10 Mal mit größtmöglicher Amplitude UND schnellstmöglich zu öffnen. Falls der Patient die Faust nicht richtig ballt oder die Hand nicht vollständig öffnet, erinnern Sie ihn/sie an die korrekte Ausführung. Bewerten Sie jede Seite gesondert, unter Berücksichtigung von Geschwindigkeit, Amplitude, Verzögerungen, Unterbrechungen und Amplitudendekrement.

0	normal	Keine Probleme.	Wert
1	angedeutet vorhanden	Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) Regulärer Rhythmus ist gestört durch eine oder zwei Unterbrechungen oder Bewegungsverzögerungen; b) angedeutete Verlangsamung; c) Amplitudendekrement zum Ende der Aufgabe.	_____ L _____ R
		Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) 3 bis 5 Bewegungsunterbrechungen; b) leichte Verlangsamung; c) Amplitudendekrement mitten in der Durchführung.	
3	mäßig ausgeprägt	Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) mehr als 5 Bewegungsunterbrechungen oder mindestens eine längere Pause („Einfrieren“) in der fortlaufenden Bewegung; b) mäßig Verlangsamung; c) Amplitudendekrement nach der erster „Öffnen und Schließen“-Sequenz.	
4	schwer ausgeprägt	Patient kann die Aufgabe nicht oder nur schwerlich durchführen aufgrund von Verlangsamung, Unterbrechungen oder Dekrement.	

3.6 Pronations- und Supinationsbewegungen

Patienten-ID: _____	Untersuchungsdatum: ____/____/____
---------------------	------------------------------------

Instruktionen für den Untersucher: Jede Hand wird einzeln geprüft. Führen Sie die Aufgabe vor, jedoch setzen Sie die Demonstration nicht fort, während der Patient getestet wird. Erklären Sie dem Patienten, seinen Arm vor dem Körper mit der Handfläche nach unten auszustrecken und dann die Handfläche schnellstmöglich und mit größtmöglicher Amplitude alternierend 10 Mal nach oben und nach unten zu wenden. Bewerten Sie jede Seite gesondert, unter Berücksichtigung von Geschwindigkeit, Amplitude, Verzögerungen, Unterbrechungen und Amplitudendekrement.

0	normal	Keine Probleme.	Wert
1	angedeutet vorhanden	Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) Regulärer Rhythmus ist gestört durch eine oder zwei Unterbrechungen oder Bewegungsverzögerungen; b) angedeutete Verlangsamung; c) Amplitudendekrement zum Ende der Aufgabe.	_____ L _____ R
		Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) 3 bis 5 Bewegungsunterbrechungen; b) leichte Verlangsamung; c) Amplitudendekrement mitten in der Übung.	
3	mäßig ausgeprägt	Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) mehr als 5 Bewegungsunterbrechungen oder mindestens eine längere Pause („Einfrieren“) in der fortlaufenden Bewegung; b) mäßig Verlangsamung; c) Amplitudendekrement nach erster „Supinations-Pronations“ Sequenz.	
4	schwer ausgeprägt	Patient kann die Aufgabe nicht oder nur schwerlich durchführen aufgrund von Verlangsamung, Unterbrechungen oder Dekrement.	

3.7 Vorfußstippen

Instruktionen für den Untersucher: Der Patient sitzt auf einem Stuhl mit gerader Rückenlehne, beide Füße stehen auf dem Boden. Prüfen Sie jeden Fuß gesondert. Führen Sie die Aufgabe vor, jedoch setzen Sie die Demonstration nicht fort, während der Patient getestet wird. Erklären Sie dem Patienten, die Ferse in bequemer Position auf den Boden zu stellen und dann mit den Zehen 10 Mal mit größtmöglicher Amplitude und schnellstmöglich auf den Boden zu tippen. Bewerten Sie jede Seite gesondert, unter Berücksichtigung von Geschwindigkeit, Amplitude, Verzögerungen, Unterbrechungen und Amplitudendekrement.

0	normal	Keine Probleme.	Wert
1	angedeutet vorhanden	Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) Regulärer Rhythmus ist gestört durch eine oder zwei Unterbrechungen oder Verzögerungen der Tippbewegungen; b) angedeutete Verlangsamung; c) Amplitudendekrement kurz vor dem 10ten Tippen.	_____ L _____ R
		Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) 3 bis 5 Bewegungsunterbrechungen; b) leichte Verlangsamung; c) Amplitudendekrement mitten in der Übung.	
3	mäßig ausgeprägt	Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) mehr als 5 Bewegungsunterbrechungen oder mindestens eine längere Pause („Einfrieren“) in der fortlaufenden Bewegung; b) mässige Verlangsamung; c) Amplitudendekrement nach dem	

Patienten-ID: _____	Untersuchungsdatum: ____/____/____
---------------------	------------------------------------

		erstem Tippen.	
4	schwer ausgeprägt	Patient kann die Aufgabe nicht oder nur schwerlich durchführen aufgrund von Verlangsamung, Unterbrechungen oder Dekrement.	

3.8 Beweglichkeit der Beine

Instruktionen für den Untersucher: Der Patient sitzt auf einem Stuhl mit gerader Rückenlehne und Armlehnen. Die Füße des Patienten stehen bequem auf dem Boden. Prüfen Sie jedes Bein gesondert. Führen Sie die Aufgabe vor, jedoch setzen Sie die Demonstration nicht fort, während der Patient getestet wird. Erklären Sie dem Patienten, den Fuß in bequemer Position auf den Boden zu stellen und dann den Fuß 10 Mal mit größtmöglicher Amplitude und schnellstmöglich zu heben und auf den Boden zu stampfen. Bewerten Sie jede Seite gesondert, unter Berücksichtigung von Geschwindigkeit, Amplitude, Verzögerungen, Unterbrechungen und Amplitudendekrement.

0	normal	Keine Probleme.	Wert
1	angedeutet vorhanden	Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) Regulärer Rhythmus ist gestört durch eine oder zwei Unterbrechungen oder Bewegungsverzögerungen; b) angedeutete Verlangsamung; c) Amplitudendekrement zum Ende der Aufgabe.	
		Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) 3 bis 5 Bewegungsunterbrechungen; b) leichte Verlangsamung; c) Amplitudendekrement mitten in der Übung.	L
3	mäßig ausgeprägt	Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) mehr als 5 Bewegungsunterbrechungen oder mindestens eine längere Pause („Einfrieren“) in der fortlaufenden Bewegung; b) moderate Verlangsamung; c) Amplitudendekrement nach dem erstem Aufstampfen.	R
4	schwer ausgeprägt	Patient kann die Aufgabe nicht oder nur schwerlich durchführen aufgrund von Verlangsamung, Unterbrechungen oder Dekrement.	

3.9 Aufstehen vom Stuhl

Instruktionen für den Untersucher: Der Patient sitzt auf einem Stuhl mit gerader Rückenlehne und Armlehnen, beide Fü. e stehen auf dem Boden und der Rücken berührt die Stuhllehne (Letzteres nur falls der Patient nicht zu klein ist). Fordern Sie den Patienten auf, seine/ihre Arme vor der Brust zu verschränken und aufzustehen. Falls es dem Patienten nicht gelingt, wird der Versuch maximal zweimal wiederholt. Gelingt es dem Patienten immer noch nicht, bitten Sie den Patienten, sich auf die Stuhlkante zu setzen und mit vor der Brust verschränkten Armen aufzustehen. In diesem Fall erlauben Sie nur einen Versuch. Bleibt der Patient weiterhin erfolglos, erlauben Sie dem Patienten, sich an den Armlehnen aufzustützen. Dabei sind maximal drei Versuche erlaubt. Bleibt auch dieser Versuch erfolglos, helfen Sie dem Patienten aufzustehen. Nachdem der Patient aufgestanden ist, beobachten Sie die Körperhaltung für das Item 3.13

0	normal	Keine Schwierigkeiten. Patient kann schnell und ohne Verzögerung aufstehen.	Wert
1	angedeutet vorhanden	Das Aufstehen erfolgt langsamer als normal oder es wird mehr als ein Versuch dazu benötigt; oder eine	

Patienten-ID: _____	Untersuchungsdatum: ____/____/____
---------------------	------------------------------------

		Bewegung zum Stuhlrand ist erforderlich, um aufstehen zu können. Benutzung der Armlehnen ist jedoch nicht nötig.	
2	leicht ausgeprägt	Patient drückt sich mit Hilfe der Armlehnen ohne Schwierigkeiten hoch.	
3	mäßig ausgeprägt	Patient drückt sich hoch, aber neigt zum Zurückfallen; oder er muss es mehrmals unter Benutzung der Armlehnen versucht werden; Aufstehen ist jedoch ohne fremde Hilfe möglich.	
4	schwer ausgeprägt	Kann nicht ohne Hilfe aufstehen.	

3.10 Gehen und Gangbild

Instruktionen für den Untersucher: Die Überprüfung des Gangs führt man am besten durch, indem man den Patienten vom Untersucher zuerst weg und dann wieder auf ihn/sie zu gehen lässt, so dass die rechte und linke Körperseite des Patienten gleichzeitig beobachtet werden können. Der Patient soll mindestens 10 Meter gehen, dann sich umdrehen und zum Untersucher zurückkehren. In diesem Item werden unterschiedliche Gangeigenschaften bewertet: Schrittlänge, Schrittgeschwindigkeit, Höhe der Fußhebung, Schlurfen beim Gehen, Umdrehen, Mitschwingen der Arme, jedoch nicht ein „Freezing“. Bewerten Sie das „Freezing“ beim Gehen für die nächste Frage 3.11. Beobachten Sie die Körperhaltung für das Item 3.13

0	normal	Keine Probleme.	Wert
1	angedeutet vorhanden	Patient geht ohne Hilfe mit leichter Gangstörung.	
2	leicht ausgeprägt	Patient geht ohne Hilfe, jedoch mit erheblicher Gangstörung.	
3	mäßig ausgeprägt	Patient benötigt eine Gehhilfe für sicheres Gehen (Gehstock, Gehwagen). Ist aber in der Lage, ohne fremde Hilfe zu gehen.	
4	schwer ausgeprägt	Patient kann gar nicht gehen oder nur mit fremder Hilfe.	

3.11 Blockaden beim Gehen

Instruktionen für den Untersucher: Während der Überprüfung des Gangbildes beurteilen Sie parallel das Auftreten von „Blockaden beim Gehen“-Episoden beim Gehen. Achten Sie auf das Auftreten von Starthemmung und Trippelschritte, insbesondere beim Umdrehen und am Ende der Prüfung. Soweit es die Sicherheit zulässt, dürfen die Patienten KEINE sensorischen Hilfestellungen bei der Untersuchung anwenden.

0	normal	Keine Blockade beim Gehen.	Wert
1	angedeutet vorhanden	Eine Blockade beim Gehen tritt entweder beim Starten, Umdrehen oder Gehen durch den Türeingang auf und zeigt sich als nur eine Bewegungsunterbrechung bei einer dieser Bewegungsabläufe; danach werden fortlaufende fließende Bewegungen ohne Blockade beim Geradeausgehen ausgeführt.	
2	leicht ausgeprägt	Eine Blockade beim Gehen tritt beim Starten, Umdrehen oder Gehen durch den Türeingang auf, hierbei kommt es zu mehr als einer	

Patienten-ID: _____	Untersuchungsdatum: ____/____/____
---------------------	------------------------------------

		Bewegungsunterbrechung bei diesen Bewegungsabläufen, danach werden fortlaufende fließende Bewegungen ohne Blockaden beim Geradeausgehen ausgeführt.	
3	mäßig ausgeprägt	Eine Blockade tritt einmal beim Geradeausgehen auf.	
4	schwer ausgeprägt	Eine Blockade tritt mehrfach beim Geradeausgehen auf.	

3.12 Posturale Stabilität

Instruktionen für den Untersucher: Es wird die Reaktion auf ein plötzliches Verlagern des Körpers durch ein schnelles, kräftiges Ziehen an den Schultern des Patienten geprüft. Der Patient steht dabei aufrecht mit geöffneten Augen und bequem leicht gespreizten und parallel ausgerichteten Beinen. Untersuchen Sie auch die Retropulsion. Stellen Sie sich hinter den Patienten und erklären Sie ihm, was passieren wird. Erklären Sie, dass er/sie einen Schritt nach hinten machen darf, um einen Sturz zu vermeiden. Hinter dem Untersucher soll sich in mindestens 1-2 Meter Entfernung eine feste Wand befinden, um die Schritte rückwärts bei Retropulsion zu beobachten. Das erste Ziehen soll als eine beispielhafte Vorführung dienen und wird absichtlich schwächer ausgeführt und wird nicht bewertet. Beim zweiten Mal zieht man schnell und kräftig an den Schultern zum Untersucher hin, die Kraft muss ausreichen, um den Körperschwerpunkt so zu verlagern, dass der Patient einen Schritt nach hinten machen MUSS. Der Untersucher sollte bereit sein, den Patienten aufzufangen, muss jedoch weit genug hinten stehen, damit der Patient ausreichend Platz hat, um einige Schritte zu machen und das Gleichgewicht selbst wiederzuerlangen. Lassen Sie den Patienten seinen Körper nicht absichtlich nach vorne beugen, in Vorbereitung auf den Zug. Beobachten Sie die Anzahl der Schritte oder die Fallneigung. Bis zu zwei Schritte rückwärts als Ausgleich werden als normal betrachtet, so dass die Bewertung als „nicht normal“ ab dem dritten Schritt beginnt. Wenn der Patient die Aufgabe nicht verstanden hat, kann der Untersucher den Versuch wiederholen, so dass die Bewertung auf demjenigen Eindruck des Untersuchers basiert, der die Einschränkungen des Patienten und nicht eine missverständliche oder unzureichende Vorbereitung als Ursache dafür darstellt. Beobachten Sie die Körperhaltung für das Item 3.13

0	normal	Keine Probleme: Patient fängt sich nach einem oder zwei Schritten auf.	Wert
1	angedeutet vorhanden	3-5 Schritte, Patient fängt sich jedoch ohne Hilfe auf.	
2	leicht ausgeprägt	Mehr als 5 Schritte, Patient fängt sich jedoch ohne Hilfe auf.	
3	mäßig ausgeprägt	Sicherer Stand, posturale Antwort ist jedoch nicht vorhanden; fällt, wenn er nicht vom Untersucher aufgefangen wird.	
4	schwer ausgeprägt	Sehr instabil; neigt dazu, das Gleichgewicht spontan bzw. auf ein leichtes Ziehen an den Schultern hin zu verlieren.	

3.13 Körperhaltung

Instruktionen für den Untersucher: Die Haltung wird an dem aufrecht stehenden Patienten beurteilt, nachdem er von einem Stuhl aufgestanden ist sowie beim Gehen und ebenso während der Untersuchung der posturalen Reflexe. Wenn Sie eine schlechte Körperhaltung bemerken, fordern Sie den Patienten auf, gerade zu stehen und beobachten Sie, ob sich die Körperhaltung bessert (siehe Punkt 2 unten). Bewerten Sie die schlechteste Körperhaltung.

Patienten-ID: _____	Untersuchungsdatum: ____/____/____
---------------------	------------------------------------

die Sie während dieser drei Beobachtungspunkte sehen. Beobachten Sie die Flexion und die Seitenneigung.

0	normal	Keine Probleme.	Wert
1	angedeutet vorhanden	Nicht ganz aufrechte Haltung; die Körperhaltung könnte jedoch für eine ältere Person normal sein.	_____
2	leicht ausgeprägt	Eindeutige Flexion, Skoliose oder Seitenneigung, aber der Patient kann die Haltung nach Aufforderung korrigieren	
3	mäßig ausgeprägt	Gebückte Haltung, Skoliose oder Seitenneigung, die vom Patienten willentlich zu einer aufrechten Haltung nicht korrigiert werden kann.	
4	schwer ausgeprägt	Flexion, Skoliose oder Seitenneigung mit ausgeprägter Haltungsstörung.	

3.14 Globale Spontaneität der Bewegung (Bradykinese des Körpers)

Instruktionen für den Untersucher: Diese globale Bewertung kombiniert alle Beobachtungen von Langsamkeit, Verzögerungen, geringer Amplitude und allgemeiner Bewegungsarmut, einschließlich der Reduktion von Körpergestik und Überkreuzen der Beine. Die Beurteilung basiert auf dem Gesamteindruck des Untersuchers nach Beobachtung der spontanen Körpergestik beim Sitzen und wie der Patient aufsteht und läuft.

0	normal	Keine Probleme.	Wert
1	angedeutet vorhanden	Angedeutete globale Verlangsamung und Verarmung der Spontanbewegungen.	_____
2	leicht ausgeprägt	Leichte globale Verlangsamung und Verarmung der Spontanbewegungen.	
3	mäßig ausgeprägt	Mäßig globale Verlangsamung und Verarmung der Spontanbewegungen.	
4	schwer ausgeprägt	Schwere globale Verlangsamung und Verarmung der Spontanbewegungen.	

3.15 Haltetremor der Hände

Instruktionen für den Untersucher: Alle Tremor-Arten, einschließlich des wieder auftretenden Ruhetremors, der nach einer Pause beim Hochnehmen der Arme mit Latenz auftritt werden in der Bewertung berücksichtigt. Beurteilen Sie jede Hand gesondert. Bewerten Sie die größte auftretende Amplitude. Fordern Sie den Patienten auf, die Arme vor seinem Körper mit den Handflächen nach unten auszustrecken. Die Handgelenke sollten dabei gerade ausgerichtet sein und die Finger bequem voneinander getrennt sein, so dass sie einander nicht berühren. Beobachten Sie diese Haltung für 10 Sekunden.

0	normal	Kein Tremor.	Wert
1	angedeutet vorhanden	Tremor ist vorhanden, die Amplitude ist jedoch geringer als 1 cm.	_____ L
		Tremor mit einer Amplitude von mehr als 1 cm, aber geringer als 3 cm.	
3	mäßig ausgeprägt	Tremor mit einer Amplitude von mindestens 3 cm, jedoch geringer als 10 cm.	_____ R
4	schwer ausgeprägt	Tremor mit einer Amplitude von mindestens 10 cm.	

3.16 Bewegungstremor der Hände

Instruktionen für den Untersucher: Die Prüfung erfolgt als Finger-Nase-Versuch. Der Patient

Patienten-ID: _____	Untersuchungsdatum: ____/____/____
---------------------	------------------------------------

beginnt den Versuch mit ausgestreckten Armen und führt den Finger- Nase-Versuch mit jeder Hand mindestens dreimal durch. Hierbei soll jede Hand so weit wie möglich gestreckt werden, um den Finger des Untersuchers zu berühren. Der Finger-Nase-Versuch soll langsam durchgeführt werden, um einen möglichen Tremor nicht durch zu schnelle Armbewegungen zu unterdrücken. Wiederholen Sie den Versuch mit der anderen Hand und beurteilen Sie jede Hand gesondert. Der Tremor kann durchgehend während der Bewegung vorhanden sein oder bei der Berührung des Ziels (Nase oder Finger) auftreten. Bewerten Sie die größte Amplitude.

0	normal	Kein Tremor.	Wert
1	angedeutet vorhanden	Tremor ist vorhanden, die Amplitude ist jedoch geringer als 1 cm.	____ L
		Tremor mit einer Amplitude von mehr als 1 cm, aber geringer als 3 cm.	
3	mäßig ausgeprägt	Tremor mit einer Amplitude von mindestens 3 cm, jedoch geringer als 10 cm.	____ R
4	schwer ausgeprägt	Tremor mit einer Amplitude von mindestens 10 cm.	

3.17 Amplitude des Ruhetremors

Instruktionen für den Untersucher: Dieses und das folgende Item wurden absichtlich an das Ende der Untersuchung gestellt, um dem Untersucher die Möglichkeit zu geben, die Beobachtungen zum Ruhetremor zu sammeln, die jederzeit während der Untersuchung auftreten können, wie etwa beim ruhigen Sitzen, beim Gehen und bei Aktivitäten, bei denen sich nur bestimmte Körperteile bewegen, während andere hingegen in Ruhe bleiben. Bewerten Sie die maximale Amplitude, die während der Untersuchung aufgetreten ist, als Endwert. Bewerten Sie nur die Amplitude und nicht die Persistenz bzw. die Periodizität des Tremors. Als Teil der Bewertung soll der Patient ruhig auf einem Stuhl sitzen mit den Händen auf den Armlehnen (nicht auf dem Schoß) und bequem auf dem Boden stehenden Füßen für 10 Sekunden ohne weitere Anweisungen. Der Ruhetremor wird gesondert an allen vier Extremitäten und an den Lippen/am Kiefer beurteilt. Bewerten Sie als Endwert nur die maximale Amplitude, die gesehen wurde.

Bewertung der Extremitäten			Wert
0	normal	Kein Tremor.	
1	angedeutet vorhanden	< 1 cm maximale Amplitude.	____ RO
2	leicht ausgeprägt	> 1 cm, aber < 3 cm maximale Amplitude.	
3	mäßig ausgeprägt	3-10 cm maximale Amplitude.	
4	schwer ausgeprägt	> 10 cm maximale Amplitude.	____ LO
Bewertung von Lippen und Kiefer			
0	normal	Kein Tremor.	
1	angedeutet vorhanden	< 1 cm maximale Amplitude.	____ RU
2	leicht ausgeprägt	> 1 cm, aber < 2cm maximale Amplitude.	
3	mäßig ausgeprägt	> 2 cm, aber < 3 cm maximale Amplitude.	
4	schwer ausgeprägt	> 3 cm maximale Amplitude.	____ Lippen/ Kiefer

3.18 Konstanz des Ruhetremors

Instruktionen für den Untersucher: In diesem Item wird der gesamte Ruhetremor mit nur

Patienten-ID: _____	Untersuchungsdatum: ____/____/____
---------------------	------------------------------------

einem Wert versehen. Der Fokus liegt hierbei auf der Konstanz des Ruhetremors während der Untersuchungszeit, in der sich unterschiedliche Körperteile abwechselnd in Ruhelage befinden. Diese Bewertung erfolgt absichtlich am Ende der Untersuchung, so dass verschiedene Informationen in die Bewertung einfließen können.

0	normal	Kein Tremor.	Wert
1	angedeutet vorhanden	Ruhetremor ist bei < 25% der gesamten Untersuchungszeit vorhanden.	_____
2	leicht ausgeprägt	Ruhetremor ist bei 26-50% der gesamten Untersuchungszeit vorhanden.	
3	mäßig ausgeprägt	Ruhetremor ist bei 51-75% der gesamten Untersuchungszeit vorhanden.	
4	schwer ausgeprägt	Ruhetremor ist bei > 75% der gesamten Untersuchungszeit vorhanden.	

3.18 Konstanz des Ruhetremors

Instruktionen für den Untersucher: In diesem Item wird der gesamte Ruhetremor mit nur einem Wert versehen. Der Fokus liegt hierbei auf der Konstanz des Ruhetremors während der Untersuchungszeit, in der sich unterschiedliche Körperteile abwechselnd in Ruhelage befinden. Diese Bewertung erfolgt absichtlich am Ende der Untersuchung, so dass verschiedene Informationen in die Bewertung einfließen können.

0	normal	Kein Tremor.	Wert
1	angedeutet vorhanden	Ruhetremor ist bei < 25% der gesamten Untersuchungszeit vorhanden.	_____
2	leicht ausgeprägt	Ruhetremor ist bei 26-50% der gesamten Untersuchungszeit vorhanden.	
3	mäßig ausgeprägt	Ruhetremor ist bei 51-75% der gesamten Untersuchungszeit vorhanden.	
4	schwer ausgeprägt	Ruhetremor ist bei > 75% der gesamten Untersuchungszeit vorhanden.	

	Ja	Nein
Traten Dyskinesien (Chorea oder Dystonie) während der Untersuchung auf?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Ja	Nein
Falls ja, hatten diese Bewegungen Einfluss auf die Bewertung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Patienten-ID: _____	Untersuchungsdatum: ____/____/____
---------------------	------------------------------------

D4. UPDRS - Teil IV

4.1 Dauer von Dyskinesien

Instruktionen für den Untersucher: Ermitteln Sie die Stunden der üblichen Wachheit tagsüber und die Stunden mit Dyskinesien. Berechnen Sie daraus den Prozentwert. Falls der Patient Dyskinesien in der Sprechstunde entwickelt, können Sie auf diese Bezug nehmen, damit der Patient und der Angehörige besser verstehen, was sie bewerten sollen. Sie können auch die dyskinetischen Bewegungen, die Sie bei dem Patienten zuvor gesehen haben, oder typische dyskinetische Bewegungen anderer Patienten vorspielen. Schließen Sie frühmorgendliche und nächtliche schmerzhaftige Dystonien in dieser Frage aus.

Anweisungen für den Patienten: Wie viele Stunden pro Tag haben Sie in der vergangenen Woche normalerweise geschlafen, einschließlich Nachtschlaf und Schlafzeiten tagsüber? Also, wenn Sie _____ Stunden schlafen, sind Sie _____ Stunden wach. In wie vielen Stunden der Wachzeit treten hin- und herschaukelnde, ruckartige, unregelmäßige oder zuckende Bewegungen auf? Berücksichtigen Sie nicht die Zeiten, in denen Sie an einem Tremor, also einem gleichmäßigen Zittern leiden, bzw. Zeiten, in denen Sie schmerzhaftige Verkrampfungen oder Spasmen des Fußes am frühen Morgen oder nachts entwickeln. Danach werden Sie später befragt. Konzentrieren Sie sich nur auf hin- und herschaukelnde, ruckartige, unregelmäßige oder zuckende Bewegungen. Summieren Sie alle Stunden der üblichen Wachzeit tagsüber, zu denen diese normalerweise auftreten. Stundenanzahl _____ (benutzen Sie diese Zahl für Ihre Kalkulation).

0	normal	Keine Dyskinesien.	Wert
1	angedeutet vorhanden	< 25% der Wachzeit tagsüber.	_____
2	leicht ausgeprägt	26-50% der Wachzeit tagsüber.	
3	mäßig ausgeprägt	51-75% der Wachzeit tagsüber.	
4	schwer ausgeprägt	> 75% der Wachzeit tagsüber.	

Stunden der Wachzeit gesamt: _____ - Gesamtzahl von Stunden mit Dyskinesien: _____ -

Dyskinesien in % = ((2/1)*100): _____

4.2 Funktionelle Beeinträchtigung durch Dyskinesien

Instruktionen für den Untersucher: Ermitteln Sie, bis zu welchem Grad Dyskinesien das tägliche Leben des Patienten in Bezug auf Aktivitäten und soziale Interaktionen beeinträchtigen. Verwenden Sie dazu die Antwort des Patienten und des Angehörigen sowie Ihre eigenen Beobachtungen in der Sprechstunde, um die bestmögliche Antwort zu finden.

Instruktionen für den Patienten: Hatten Sie während der letzten Woche häufig Schwierigkeiten Tätigkeiten durchzuführen oder unter Menschen zu sein, wenn diese ruckartigen Bewegungen aufgetreten sind? Hindern Sie diese Bewegungen bei Ihren Tätigkeiten oder beim Umgang mit anderen Menschen?

0	normal	Keine Dyskinesien oder keine Beeinträchtigung der Aktivitäten oder sozialen Interaktionen durch Dyskinesien.	Wert
1	angedeutet vorhanden	Dyskinesien beeinträchtigen wenige Aktivitäten, aber der Patient führt normalerweise alle Aktivitäten während der Dyskinesie-Perioden durch und nimmt an allen sozialen Interaktionen teil.	_____
2	leicht ausgeprägt	Dyskinesien beeinträchtigen mehrere Aktivitäten, aber der Patient führt normalerweise alle Aktivitäten	

Patienten-ID: _____	Untersuchungsdatum: ____/____/____
---------------------	------------------------------------

		während der Dyskinesie-Perioden durch und nimmt an allen sozialen Interaktionen teil.	
3	mäßig ausgeprägt	Dyskinesien beeinträchtigen die Aktivitäten soweit, dass der Patient während der Dyskinesie-Perioden gewisse Aktivitäten nicht durchführt oder nicht an sozialen Aktivitäten teilnimmt.	
4	schwer ausgeprägt	Dyskinesien beeinträchtigen die Funktion soweit, dass der Patient während der Dyskinesie-Perioden die meisten Aktivitäten nicht durchführt oder an den meisten sozialen Interaktionen nicht teilnimmt.	

4.3 Dauer der OFF-Phase

Instruktionen für den Untersucher: Verwenden Sie bitte die in Frage 4.1 berechnete Stundenanzahl der Wachzeit und ermitteln Sie die Stunden der „OFF“-Phase. Berechnen Sie daraus die Prozentzahl. Falls der Patient eine OFF-Phase in der Sprechstunde entwickelt, können Sie auf diesen Zustand Bezug nehmen. Sie können auch auf Ihre Erfahrung mit dem Patienten zurückgreifen, um eine typische OFF-Phase zu beschreiben. Zusätzlich können Sie eine OFF-Phase, die Sie bei dem Patienten zuvor gesehen haben, oder eine typische OFF-Phase anderer Patienten nachahmen. Notieren Sie die durchschnittliche Anzahl von OFF-Stunden, die Sie für das Item 4.6 benötigen werden.

Instruktionen für den Patienten: Bei manchen Patienten mit Parkinson-Krankheit zeigen Medikamente einen guten Effekt während der gesamten Wachzeit und wir nennen diese Phase „ON“-Phase. Andere Patienten nehmen zwar ihre Medikamente und dennoch wirken diese nicht durchgängig. Manchmal kann sich der Patient deshalb einige Zeit lang nicht gut oder nur eingeschränkt oder verlangsamt bewegen. Ärzte nennen diese schlechten Phasen „OFF“-Phase. Sie haben mir vorhin gesagt, dass Sie normalerweise ____ Stunden pro Tag wach sind. Wie viele Stunden während dieser Wachzeit haben Sie diese schlechte Phase oder OFF-Phase ? (Benutzen Sie diese Zahl für Ihre Berechnung).

0	normal	Keine OFF-Zeit.	Wert
1	angedeutet vorhanden	<25% der Wachzeit tagsüber.	_____
2	leicht ausgeprägt	26-50% der Wachzeit tagsüber.	
3	mäßig ausgeprägt	51-75% der Wachzeit tagsüber.	
4	schwer ausgeprägt	> 75% der Wachzeit tagsüber.	

Stunden der Wachzeit gesamt: ____ - Gesamtzahl von Stunden im OFF: ____ - OFF

in % = ((2/1)*100): ____

4.4 Funktionelle Beeinträchtigung durch OFF-Phasen

Instruktionen für den Untersucher: Ermitteln Sie, bis zu welchem Grad motorische Fluktuationen das tägliche Leben des Patienten in Bezug auf Aktivitäten und soziale Interaktionen beeinträchtigen. Diese Frage konzentriert sich auf den Unterschied zwischen ON- und OFF - Phasen. Falls bei dem Patienten keine OFF - Phasen auftreten, ist die Bewertung „0“. Allerdings ist die Bewertung „0“ auch bei den Patienten mit sehr geringen Fluktuationen möglich, falls die Aktivitäten des täglichen Lebens nicht beeinträchtigt werden. Benutzen Sie die Antwort des Patienten und des Angehörigen sowie Ihre eigenen Beobachtungen in der Sprechstunde, um die bestmögliche Antwort zu finden.

Instruktionen für den Patienten: Überlegen Sie, wann diese schlechten Phasen

Patienten-ID: _____	Untersuchungsdatum: ____/____/____
---------------------	------------------------------------

oder „OFF“-Phasen während der letzten Woche aufgetreten sind. Haben Sie für gewöhnlich mehr Schwierigkeiten bei Ihren Tätigkeiten oder beim Umgang mit anderen Menschen im Vergleich zum Rest des Tages, wenn Sie die Wirkung Ihrer Medikamente spüren? Gibt es bestimmte Tätigkeiten, die Sie normalerweise während einer guten Periode durchführen und mit denen Sie während der schlechten Periode Probleme haben bzw. deren Ausführung Sie dann vollständig einstellen?

0	normal	Keine Fluktuationen oder keine Beeinträchtigung der Aktivitäten oder sozialen Interaktionen durch Fluktuationen.	Wert
1	angedeutet vorhanden	Fluktuationen beeinträchtigen einzelne Aktivitäten, aber der Patient führt trotzdem alle Aktivitäten während der OFF - Phase durch und nimmt an allen sozialen Interaktionen teil, die typischerweise in der ON - Phase stattfinden.	
2	leicht ausgeprägt	Fluktuationen beeinträchtigen mehrere Aktivitäten, aber der Patient führt normalerweise alle Aktivitäten während der OFF-Phase durch und nimmt an allen sozialen Interaktionen teil, die typischerweise in der ON-Phase stattfinden.	
3	mäßig ausgeprägt	Fluktuationen beeinträchtigen die Durchführung der Aktivitäten während der OFF-Phase soweit, dass der Patient gewisse Aktivitäten nicht durchführt und an gewissen sozialen Interaktionen nicht teilnimmt, die typischerweise in der ON - Phase stattfinden.	
4	schwer ausgeprägt	Fluktuationen beeinträchtigen die Funktion soweit, dass der Patient während der OFF-Phase die meisten Aktivitäten nicht durchführt oder an den meisten sozialen Interaktionen nicht teilnimmt, die typischerweise in der ON - Phase stattfinden.	

4.5 Komplexität der motorischen Fluktuationen

Instruktionen für den Untersucher: Beurteilen Sie, wie sich die OFF - Phasen durch die Medikamentendosis, Tageszeit, Nahrungseinnahme oder andere Faktoren vorhersagen lassen. Verwenden Sie dazu die Informationen vom Patienten, des Angehörigen und ergänzen Sie diese mit Ihren eigenen Beobachtungen. Fragen Sie den Patienten, wann die Fluktuationen auftreten: Immer zu bestimmten Zeiten, meistens zu bestimmten Zeiten (was Sie unten für den Unterschied zwischen „angedeutet vorhanden“ und „leicht ausgeprägt“ benötigen werden), nur manchmal zu bestimmten Zeiten oder vollkommen unvorhersehbar. Durch Eingrenzung der Prozentzahl bei der Befragung können Sie sich der richtigen Prozentzahl annähern.

Instruktionen für den Patienten: Bei manchen Patienten können die schlechte oder OFF-Phase zu bestimmten Tageszeiten bzw. beim Essen oder beim Sport auftreten. Haben Sie während der letzten Woche gewusst, wann die schlechten Phasen auftreten würden? Mit anderen Worten, kommen Ihre schlechten Phasen immer oder meistens zu einer bestimmten Zeit? Kommen sie nur manchmal zu einer bestimmten Zeit? Sind Ihre schlechten Phasen absolut unvorhersehbar?

0	normal	Keine motorischen Fluktuationen.	Wert
1	angedeutet vorhanden	OFF - Phasen sind immer oder fast immer vorhersehbar (>75%)	
2	leicht ausgeprägt	OFF - Phasen sind meistens vorhersehbar (51-75%)	

Patienten-ID: _____	Untersuchungsdatum: ____/____/____
---------------------	------------------------------------

3	mäßig ausgeprägt	OFF - Phasen sind manchmal vorhersehbar (26-50%)	_____
4	schwer ausgeprägt	OFF - Phasen sind selten vorhersehbar (<25%)	

4.6 Schmerzhaftes OFF-Stadium Dystonie

Instruktionen für den Untersucher: Ermitteln Sie bei Patienten, die motorische Fluktuationen haben, welcher Anteil der OFF-Phase auf schmerzhaftes Dystonie entfällt. Sie haben bereits die Anzahl von Stunden der OFF-Phase ermittelt (4.3). Berechnen Sie nun, wie viele davon mit Dystonie assoziiert sind und berechnen Sie den Prozentwert. Falls die OFF-Phase nicht auftritt, notieren Sie „0“.

Instruktionen für den Patienten: In einer der vorherigen Fragen, haben Sie _____ Stunden angegeben, die Sie trotz Ihrer Medikamente in einer unbeweglichen oder OFF-Phase verbringen. Kommt es während dieser schlechten Phasen oder OFF-Phasen zu schmerzhaften Verkrampfungen oder Spasmen? Wenn Sie alle Episoden der schmerzhaften Verkrampfungen während des Tages summieren, wie viele Stunden von den _____ Stunden der schlechten Phasen würden Sie berechnen?

0	normal	Keine Dystonie oder keine OFF-Phase.	Wert
1	angedeutet vorhanden	<25% der Zeit im OFF-Stadium.	
2	leicht ausgeprägt	26-50% der Zeit im OFF-Stadium.	
3	mäßig ausgeprägt	51-75% der Zeit im OFF-Stadium.	
4	schwer ausgeprägt	> 75% der Zeit im OFF-Stadium.	

Stunden der OFF-Phasen gesamt: _____ - Gesamtzahl von Stunden mit Dystonie: _____ - OFF

in % = ((2/1)*100): _____

Patienten-ID: _____	Untersuchungsdatum: ____/____/____
---------------------	------------------------------------

E. ROME III-Fragebogen

1. Wie oft litten Sie in den letzten 3 Monaten unter Missempefindungen oder Schmerzen im Bauch ?		
0	Nie	Wert _____
1	< 1 Tag/Monat	
2	1 Tag/Monat	
3	2-3 Tage/Monat	
4	1 Tag/Woche	
5	> 1 Tag/Woche	
6	Täglich	

2. <i>Für Frauen:</i> Traten diese Missempefindungen oder Schmerzen nur während der Menstruation auf und nicht an anderen Tagen des Monats ?		
0	Nein	Wert _____
1	Ja	
2	Trifft nicht zu, da ich bereits die Menopause hatte oder männlich bin.	

3. Leiden Sie unter diesen Missempefindungen oder Schmerzen seit 6 Monaten oder länger?		
0	Nein	Wert _____
1	Ja	

4. Wie häufig wurden diese Missempefindungen oder Schmerzen besser nachdem sie Stuhlgang hatten?		
0	Nie oder selten	Wert _____
1	Manchmal	
2	Oft	
3	Meistens	
4	Immer	

5. Hatten Sie nachdem diese Missempefindungen oder Schmerzen begannen häufiger Stuhlgang ?		
0	Nie oder selten	Wert _____
1	Manchmal	
2	Oft	
3	Meistens	
4	Immer	

6. Hatten Sie nachdem diese Missempefindungen oder Schmerzen begannen seltener Stuhlgang ?		
0	Nie oder selten	Wert _____
1	Manchmal	
2	Oft	
3	Meistens	
4	Immer	

Patienten-ID: _____	Untersuchungsdatum: ____/____/____
---------------------	------------------------------------

7. Hatten Sie nachdem diese Missempfindungen oder Schmerzen begannen weicherem Stuhlgang ?		
0	Nie oder selten	Wert
1	Manchmal	_____
2	Oft	
3	Meistens	
4	Immer	

8. Wie häufig hatten sie härteren Stuhlgang nachdem diese Missempfindungen oder Schmerzen begannen ?		
0	Nie oder selten	Wert
1	Manchmal	_____
2	Oft	
3	Meistens	
4	Immer	

9. Wie häufig hatten Sie innerhalb der letzten 3 Monate weniger als 3 Stuhlgänge /Woche (0-2) ?		
0	Nie oder selten	Wert
1	Manchmal	_____
2	Oft	
3	Meistens	
4	immer	

10. Wie häufig hatten Sie innerhalb der letzten 3 Monate harten oder klumpigen Stuhl ?		
0	Nie oder selten	Wert
1	Manchmal	_____
2	Oft	
3	Meistens	
4	Immer	

11. Wie häufig mussten Sie innerhalb der letzten 3 Monate beim Stuhlgang besonders stark pressen?		
0	Nie oder selten	Wert
1	Manchmal	_____
2	Oft	
3	Meistens	
4	Immer	

12. Wie häufig hatten Sie innerhalb der letzten 3 Monate das Gefühl der unvollständigen Entleerung nach dem Stuhlgang?		
0	Nie oder selten	Wert
1	Manchmal	_____
2	Oft	
3	Meistens	
4	Immer	

Patienten-ID: _____	Untersuchungsdatum: ____/____/____
---------------------	------------------------------------

13. Wie häufig hatten Sie innerhalb der letzten 3 Monate das Gefühl das der Stuhl beim Stuhlgang fest sitzt oder stecken bleibt ?

0	Nie oder selten	Wert _____
1	Manchmal	
2	Oft	
3	Meistens	
4	Immer	

14. Wie häufig haben Sie innerhalb der letzten 3 Monate auf oder um Ihren Beckenboden oder Po gedrückt oder Stuhlgang manuell entfernt um den Stuhlgang abzuschließen ?

0	Nie oder selten	Wert _____
1	Manchmal	
2	Oft	
3	Meistens	
4	Immer	

15. Wie häufig haben Sie innerhalb der letzten 3 Monate Schwierigkeiten sich zu entspannen um den Stuhlgang zu ermöglichen ?

0	Nie oder selten	Wert _____
1	Manchmal	
2	Oft	
3	Meistens	
4	Immer	

16. Hat eines oder mehrere der unter 9.-15. aufgelisteten Symptome bereits vor mehr als 6 Monaten begonnen ?

0	Nein	Wert _____
1	Ja	

17. Wie häufig hatten Sie innerhalb der letzten 3 Monate weiche, breiige oder wässrige Stuhlgänge?

0	Nie oder selten	Wert _____
1	Manchmal	
2	Oft	
3	Meistens	
4	Immer	

	Ja	Nein
Liegt aktuell eine funktionelle Verstopfung gemäß Rome-III Kriterien vor?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Patienten-ID: _____	Untersuchungsdatum: ____/____/____
---------------------	------------------------------------

F. REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire (RBDSQ)

Unterstützende Merkmale (mind. 3 Ja-Antworten sind gefordert)		
	Ja	Nein
Ich habe teilweise sehr lebhaftere Träume.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Meine Träume haben des Öfteren aggressiven oder aktionsgeladenen Inhalt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Die Traum inhalte stimmen meist mit meinem nächtlichen Verhalten überein.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mir ist bekannt, dass ich meine Arme oder Beine im Schlaf bewege.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Es ist dabei vorgekommen, dass ich meinen Partner oder mich selbst (beinahe) verletzt habe.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bei mir treten oder traten während des Träumens folgende Erscheinungen auf:		
laut Sprechen, Schimpfen, Schreien, Lachen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
plötzliche Bewegungen der Gliedmaßen/“Kämpfen“.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gesten, Bewegungsabläufe, die im Schlaf sinnlos sind, wie z.B. Winken, Salutieren, Mücken verscheuchen oder Stürzte aus dem Bett.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
um das Bett herum umfallende Gegenstände, wie z.B. Nachttischlampe, Buch, Brille.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Es kommt vor, dass ich durch meine eigenen Bewegungen wach werde.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nach dem Erwachen kann ich mich an den Inhalt meiner Träume meist gut erinnern.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mein Schlaf ist häufiger gestört.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bei mir liegt/lag eine Erkrankung des Nervensystems vor (z.B. Schlaganfall, Gehirnerschütterung, Parkinson-Krankheit, RLS, Narkolepsie, Depression, Epilepsie, entzündliche Gehirnerkrankung).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Falls ja, welche: _____

	Ja	Nein
Liegen Hinweise auf eine REM-Schlaf-Verhaltensstörung vor (mind. 5 Ja-Antworten)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Patienten-ID: _____	Untersuchungsdatum: ____/____/____
---------------------	------------------------------------

G. Hoehn & Yahr Skala

		Wert
0	Asymptomatisch	_____
1	Nur einseitige Beteiligung	
2	Beidseitige Beteiligung ohne Gleichgewichtsstörungen	
3	Leichte bis mäßig ausgeprägte beidseitige Beteiligung; gewisse Haltungsinstabilität, jedoch körperlich unabhängig; braucht Unterstützung zum Ausgleich beim Pull-Test.	
4	Starke Behinderung; kann aber noch ohne Hilfe gehen oder stehen.	
5	Ohne fremde Hilfe auf den Rollstuhl angewiesen oder bettlägerig.	

Patienten-ID: _____	Untersuchungsdatum: ____/____/____
---------------------	------------------------------------

H. MOCA

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) NAME : _____
 Ausbildung : _____ Geburtsdatum : _____
 Geschlecht : _____ DATUM : _____

VISUOSPATIAL / EXEKUTIV							PUNKTE
<p style="font-size: small;">E Ende A B C D 5 1 Beginn 2 3 4</p>	<p style="font-size: small;">Würfel nachzeichnen</p>	Eine Uhr zeichnen (Zehn nach elf) (3 Punkte)				[] [] [] Kontur Zahlen Zeiger	___/5
BENENNEN							PUNKTE
<p style="text-align: center;">[]</p>	<p style="text-align: center;">[]</p>	<p style="text-align: center;">[]</p>			___/3		
GEDÄCHTNIS							PUNKTE
Wortliste vorlesen, wiederholen lassen. 2 Durchgänge. Nach 5 Minuten überprüfen (s.u.)		GESICHT	SAMT	KIRCHE	TULPE	ROT	Keine Punkte
1. Versuch							
2. Versuch							
AUFMERKSAMKEIT							PUNKTE
Zahlenliste vorlesen (1 Zahl/ Sek.)		In der vorgegebenen Reihenfolge wiederholen [] 2 1 8 5 4 Rückwärts wiederholen [] 7 4 2					___/2
Buchstabenliste vorlesen (1 Buchst./Sek.). Patient soll bei jedem Buchstaben „A“ mit der Hand klopfen. Keine Punkte bei 2 oder mehr Fehlern		[] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB					___/1
Fortlaufendes Abziehen von 7, mit 100 anfangen [] 93		[] 86	[] 79	[] 72	[] 65	___/3	
4 oder 5 korrekte Ergebnisse: 3 P., 2 oder 3 korrekt: 2 P., 1 korrekt: 1 P., 0 korrekt: 0 P.							
SPRACHE							PUNKTE
Wiederholen: „Ich weiß lediglich, dass Hans heute an der Reihe ist zu helfen.“ [] „Die Katze versteckte sich immer unter der Couch, wenn die Hunde im Zimmer waren.“ []							___/2
Möglichst viele Wörter in einer Minute benennen, die mit dem Buchstaben F beginnen [] _____ (N ≥ 11 Wörter)							___/1
ABSTRAKTION							PUNKTE
Gemeinsamkeit von z.B. Banane und Apfelsine = Frucht [] Eisenbahn - Fahrrad [] Uhr - Lineal							___/2
ERINNERUNG							PUNKTE
Worte erinnern OHNE HINWEIS		GESICHT	SAMT	KIRCHE	TULPE	ROT	___/5
[] [] [] [] []							
Optional Hinweis zu Kategorie Mehrfachauswahl							
ORIENTIERUNG							PUNKTE
[] Datum [] Monat [] Jahr [] Wochentag [] Ort [] Stadt							___/6
© Z Nasreddine MD Version 7.Nov.2004 deutsche Übersetzung: SM Bartusch, SG Zipper		Normal ≥ 26 / 30					___/30
www.mocatest.org Untersucher: _____		TOTAL + 1 Punkt wenn ≤ 12 Jahre Ausbildung					___/30

Patienten-ID: _____	Untersuchungsdatum: ___/___/_____
---------------------	-----------------------------------

I. Prüfung des Riechvermögens

Die Prüfung des Riechvermögens erfolgt durch den Sniffin-Stick®-Test (12 Riechstifte) zur Identifikation von Duftstoffen.

	Ja	Nein
Erkältung zum Testzeitpunkt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Duftstoff 1	Duftstoff 2	Duftstoff 3	Duftstoff 4
Riechstift 1	Orange	Brombeere	Erdbeere	Ananas
Riechstift 2	Rauch	Klebstoff	Schuhleder	Gras
Riechstift 3	Honig	Vanille	Schokolade	Zimt
Riechstift 4	Schnittlauch	Pfefferminz	Fichte	Zwiebel
Riechstift 5	Kokos	Banane	Walnuss	Kirsche
Riechstift 6	Pfirsich	Apfel	Zitrone	Grapefruit
Riechstift 7	Lakritz	Gummi	Kaugummi	Kekse
Riechstift 8	Zigarette	Kaffee	Wein	Kerzenrauch
Riechstift 9	Gewürznelke	Pfeffer	Zimt	Senf
Riechstift 10	Birne	Pflaume	Pfirsich	Ananas
Riechstift 11	Kamille	Himbeere	Rose	Kirsche
Riechstift 12	Brot	Fisch	Käse	Schinken

Summe der richtig erkannten Duftstoffe	__ __ (0-12)
Summe der richtig erkannten Duftstoffe in %	__ __, __ % (0-100)

K. Dokumentation & Unterschriften

Patienten-ID: _____	Untersuchungsdatum: ____/____/____
---------------------	------------------------------------

_____ Name
(Prüfarzt)

_____ Datum
Unterschrift (Prüfarzt)

