

**Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Universität zu Lübeck**

Direktor: Prof. Dr. med. Stefan Borgwardt

**In Zusammenarbeit mit dem
Institut für Neurogenetik der Universität zu Lübeck
Direktorin: Prof. Dr. med. Christine Klein**

Klinisch-epidemiologische Studien zur klinischen Charakterisierung der idiopathischen und monogenen Parkinsonerkrankung

Kumulative Inauguraldissertation

zur

**Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck**

- Aus der Sektion Medizin –

Vorgelegt von

Eva-Juliane Vollstedt

aus Kiel

Lübeck 2020

1. Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Meike Kasten

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med Harm Wienbergen

Tag der mündlichen Prüfung: 16.06.2021

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 16.06.2021

Promotionskommission der Sektion Medizin

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
Einleitung	2
<i>Definition und Ätiologie der Parkinsonerkrankung.....</i>	<i>2</i>
<i>Die prädiagnostische Phase.....</i>	<i>2</i>
<i>Genetische Aspekte</i>	<i>3</i>
<i>Nicht-motorische Symptome</i>	<i>4</i>
<i>Bedeutung unterschiedlicher Studientypen</i>	<i>5</i>
Publikationen	7
<i>„Cohort Profile: a population-based cohort to study non-motor symptoms in parkinsonism (EPIPARK)“</i>	<i>7</i>
<i>„A population-based study on combined markers for early Parkinson's disease“</i>	<i>10</i>
<i>„Genotype-Phenotype Relations for the Parkinson's Disease Genes Parkin, PINK1, DJ1: MDSGene Systematic Review.“</i>	<i>12</i>
<i>„Using global team science to identify genetic Parkinson's disease worldwide“</i>	<i>14</i>
Zusammenfassung und Ausblick	16
Verzeichnis der Publikationen.....	20
Danksagung	21
Lebenslauf	22
<i>Weitere Publikationen</i>	<i>22</i>
Originalartikel	22
Eigene Poster	23

Abkürzungsverzeichnis

DJ1	Oncogen DJ1; PARK7
EPIPARK	Epidemiologie von nicht-motorischen Symptomen beim Parkinsonsyndrom
GBA	Glucocerebrosidase
LRRK2	Leucine-rich repeat kinase 2
NMS	nicht-motorische Symptome
PD	Parkinsonerkrankung (englisch: Parkinson's disease)
PINK1	Phosphatase and tensin homolog induced putative kinase 1
SN+	vergrößerter hyperechogener Bereich der Substantia nigra im transkraniellen Ultraschall
SNCA	Alpha-synuclein
VPS35	Vacuolar-protein sorting-associated protein 35

Einleitung

Definition und Ätiologie der Parkinsonerkrankung

Die Parkinsonerkrankung (PD) wurde erstmals zu Beginn des 19. Jahrhunderts von ihrem Namensgeber James Parkinson beschrieben und ist eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen. Klinisch ist die Erkrankung durch eine Bewegungsstörung mit Bewegungsarmut (Hypokinese), Muskelsteifigkeit (Rigor), Zittern (Tremor) und eine eher spät im Krankheitsverlauf auftretende Störung der Körperhaltung (posturale Instabilität) charakterisiert. Nicht-motorische Symptome sind ebenfalls häufig, sie sind allerdings nicht Teil Diagnosekriterien. Histologisch findet sich eine Degeneration von Nervenzellen im Gehirn, dabei sind unter anderem dopaminerge Zellen in der Substantia nigra betroffen. Wodurch genau der Untergang der Zellen ausgelöst wird, konnte bislang nicht sicher geklärt werden, wahrscheinlich spielen dabei genetische Faktoren und verschiedene neurotoxische Mechanismen eine Rolle. Es wird von einer multifaktoriellen Ätiologie der Erkrankung ausgegangen, bei der verschiedene Gene und Umwelteinflüsse interagieren. Wenn die ersten motorischen Symptome auftreten, ist die Erkrankung aus pathophysiologischer Sicht bereits fortgeschritten und man nimmt an, dass zu diesem Zeitpunkt bereits über die Hälfte der dopaminergen Nervenzellen in der Substantia nigra zugrunde gegangen sind.

Die prädiagnostische Phase

Der Zeitpunkt zu dem die Diagnosekriterien einer PD bei einer Person erfüllt sind, liegt damit deutlich nach dem Beginn der pathologischen Prozesse im Organismus. Ein besonderes Interesse der Forschung liegt daher auf der Phase vor Diagnosezeitpunkt, der so genannten prädiagnostischen Phase. Bislang sind die pathophysiologischen Prozesse, die sich in dieser Phase abspielen, nicht in ausreichendem Detail definiert und es gibt keine Untersuchung, mit der man Personen in dieser Phase sicher identifizieren kann. Es gibt jedoch messbare Merkmale, die bei Personen mit PD häufig sind und die oft schon vor dem Auftreten der motorischen Symptome nachweisbar sind. Beispiele hierfür sind ein vermindertes Riechvermögen (Hyposmie) und eine vergrößerte Hyperechogenität der Substantia nigra im transkraniellen Ultraschall.

Das Erforschen dieser Phase hat als Ziel die Pathophysiologie der Erkrankung und den Zusammenhang der biologischen Prozesse mit den Symptomen besser zu verstehen und Medikamente zu entwickeln, die in diese Prozesse eingreifen. Personen in dieser Phase können in Zukunft möglicherweise gezielten Therapien zugeführt werden, die das Ausbrechen einer PD verhindern oder zumindest verzögern.

Genetische Aspekte

Oft ist die Ursache für das Auftreten einer PD nicht bekannt (idiopathische PD), in seltenen Fällen sind Mutationen in einem einzelnen Gen Auslöser für die Erkrankung (monogene PD). Bislang konnten sechs Gene eindeutig identifiziert werden, in denen Mutationen zu einer monogenen PD mit klassischem Verlauf führen können, der sich teilweise kaum von dem einer idiopathischen PD unterscheidet. Diese Gene sind *Parkin*, *PINK1* (Phosphatase and tensin homolog induced putative kinase 1) und *DJ1* (Oncogen DJ1; PARK7) mit autosomal-rezessivem Erbgang und *LRRK2* (Leucine-rich repeat kinase 2), *SNCA* (Alpha-synuclein) und *VPS35* (Vacuolar-protein sorting-associated protein 35) mit autosomal-dominantem Erbgang. Ein Sonderfall ist *GBA* (Glucocerebrosidase) als sogenannter genetischer Risikofaktor. Personen, die Mutationen in diesem Gen tragen, haben ein erhöhtes Risiko für die PD, jedoch kommt es nur bei einer Minderheit der Träger zum Ausbruch der Erkrankung.

Hinweis für eine monogene PD ist ein früher Erkrankungsbeginn vor dem Alter von 40 Jahren oder eine positive Familienanamnese für PD. Die Familienanamnese kann wegweisend sein bei der Entscheidung, ob eine rezessive oder dominante Form wahrscheinlicher ist und dadurch bei der Auswahl der zu untersuchenden Gene hilfreich sein. Allein anhand klinischer Merkmale ist es derzeit nicht möglich, monogene Fälle sicher von idiopathischen zu unterscheiden, und auch für monogene Formen untereinander gibt es bislang keine robusten Unterscheidungsmerkmale. Auf statistischer Ebene können Unterschiede zwischen diesen Gruppen hinsichtlich der Häufigkeit bestimmter Merkmale beschrieben werden, jedoch sind diese Merkmale nicht spezifisch für eine spezielle Form und können auch im Rahmen anderer Formen oder bei Gesunden auftreten, was die präzise Vorhersage einer bestimmten Form anhand klinischer Merkmale auf individueller Ebene ausschließt. Bei *Parkin* und *PINK1* beispielsweise wurden ein früher

Erkrankungsbeginn und Dystonien früh im Krankheitsverlauf beobachtet, bei *PINK1* häufiger auch psychiatrische Symptome. Für *LRRK2* sind sowohl der Verlauf als auch das Erkrankungsalter vergleichbar mit dem der idiopathischen PD. Personen mit Mutationen in *GBA* scheinen im Rahmen einer PD eher kognitive Symptome zu entwickeln als andere Personen mit PD.

Andersherum ist auch die Vorhersage des klinischen Erscheinungsbilds (Phänotyp) anhand der genetischen Grundlage (Genotyp) nicht eindeutig, denn Personen mit einer Mutation in einem Gen mit dominantem Erbgang erkranken nicht alle an PD (reduzierte Penetranz), und mehrere Personen mit der gleichen Mutation können ganz unterschiedliche Phänotypen haben (variable Expressivität). Als Ursache hierfür werden verschiedene Faktoren und ihre genaue Auswirkung auf molekularer Ebene untersucht, unter anderem sind dies Umweltfaktoren wie Pestizide, Rauchen, Entzündungsprozesse und auch die Interaktion mit anderen genetischen Faktoren.

Nicht-motorische Symptome

Nicht-motorische Symptome (NMS) bei der PD umfassen verschiedene Systeme und beinhalten kognitive und depressive Störungen, Schlafstörungen, autonome Dysregulation, sowie vermindertes Riechvermögen. Die genannten Symptome können in ganz unterschiedlicher Ausprägung und Kombination auftreten, der Zeitpunkt des Auftretens ist variabel und kann den motorischen Symptomen vorangehen. Hierzu passend zeigt sich pathophysiologisch eine unterschiedlich akzentuierte Störung von verschiedenen Transmittersystemen und Bahnen im Rahmen von neurodegenerativen Prozessen. NMS können auch als Nebenwirkung der medikamentösen Behandlung der PD auftreten (z. B. Impuls-Kontroll-Störung als Nebenwirkung einer Therapie mit Dopaminagonisten). Generell sind NMS nicht spezifisch für die PD und kommen auch bei Gesunden und Personen mit anderen Erkrankungen vor.

Im klinischen Alltag liegt der Fokus der Untersuchung von Personen mit PD typischerweise auf den motorischen Symptomen. NMS werden meist nicht systematisch untersucht und entsprechend nicht ausreichend behandelt, dabei sind sie oft Grund für eine reduzierte Lebensqualität, führen häufig zu Krankenhausbehandlungen und Inanspruchnahme von professioneller Pflege. Auch gering ausgeprägte Symptome, die nicht die Diagnosekriterien

für eine eigenständige Erkrankung (z. B. für eine Depression) erfüllen, können sich auf die Zufriedenheit und Selbstständigkeit der betroffenen Personen auswirken.

In Forschungsprojekten werden NMS dazu genutzt, bestimmte Subtypen der PD zu identifizieren, die möglicherweise ähnliche Erkrankungsverläufe aufweisen und denen ähnliche pathophysiologische Prozesse zugrunde liegen könnten.

Inzwischen sind diverse Messinstrumente für NMS verfügbar, die teilweise extra für die Anwendung bei der PD entwickelt oder dafür validiert wurden. Diese Instrumente untersuchen NMS mit unterschiedlichem Fokus und es gibt keine weltweit verbreitete Standard-Testbatterie. Daten zu NMS werden dadurch in ganz unterschiedlichem Umfang und Detail erfasst und Metaanalysen werden erschwert.

Bedeutung unterschiedlicher Studientypen

Da die Finanzierung und Durchführung von Studien immer eine Herausforderung darstellen, muss bei der Auswahl des Studiendesigns auch die Machbarkeit berücksichtigt werden. Studien zu klinischen Merkmalen der PD sind aus diesem Grund oft monozentrisch und schließen nur einen Untersuchungszeitpunkt und eine begrenzte Zahl von Probanden ein. Studienpopulationen können, um den Aufwand zu minimieren, aus Ambulanz- oder Klinikpatienten zusammengestellt werden. Anamnestische und klinische Daten, die im Rahmen von Klinikaufenthalten oder Sprechstundenbesuchen erhoben wurden, können zu Studienzwecken aus Patientenakten extrahiert und retrospektiv ausgewertet werden. Meist folgen die Untersuchungen im Rahmen der Patientenversorgung keinem festen Protokoll, sodass der Umfang und die Qualität der verfügbaren Daten variieren, insbesondere wenn mehrere Untersucher beteiligt sind und die Daten über einen längeren Zeitraum gesammelt werden (eingeschränkte Interraterreliabilität). Merkmale, die auf diese Weise untersucht werden, charakterisieren die untersuchte Stichprobe, haben jedoch eine eingeschränkte Aussagekraft für die Gruppe aller Personen mit PD weltweit (eingeschränkte Generalisierbarkeit). Bei der Interpretation der Ergebnisse ist außerdem zu berücksichtigen, dass die Art und der Ort der Rekrutierung das Ergebnis verzerren können (z. B. durch besonders schwer betroffene Patienten in Spezialambulanzen oder Umwelteinflüsse in einer bestimmten Region). Dies ist besonders für Studien mit kleinen Stichproben relevant. Für die seltenen Formen der monogenen PD stehen einzelnen

Zentren oft nur wenige Fälle zur Verfügung, sodass die klinische Charakterisierung dieser Untergruppen überwiegend auf einzelnen Fallbeschreibungen von auf der Welt verteilten Zentren mit unterschiedlich erhobenen Daten beruht.

Auch die Aufnahme von gesunden Personen in Studien ist für die Charakterisierung der PD wichtig, denn dadurch kann untersucht werden ob bestimmte Merkmale bei Personen mit PD tatsächlich gehäuft vorkommen. Oft werden in Bezug auf Bewegungsstörungen gesunde Angehörige von Personen mit PD rekrutiert, ob jedoch ein Zusammenhang zwischen motorischen und anderen Merkmalen besteht kann auf diese Weise nicht geklärt werden. Bevölkerungsbasierte Studien ermöglichen auch den Vergleich mit weniger gesunden Personen und erlauben dadurch genauere Aussagen über die Spezifität von Merkmalen für die PD.

Um eine genauere Charakterisierung der PD zu erreichen und dabei die Heterogenität der Erkrankung, genetisch definierte Untergruppen sowie Umweltfaktoren zu berücksichtigen, werden Studien mit einem umfassenden und standardisierten Untersuchungsprotokoll und der Beteiligung von Studienzentren weltweit benötigt. In dieser Arbeit untersuche ich wie die Verfügbarkeit und Auswertung von Daten zur Charakterisierung der PD auf regionaler und internationaler Ebene unter Berücksichtigung verschiedener Arten der Zusammenstellung von Studienpopulationen verbessert werden können. Mein Fokus liegt dabei auf klinisch-epidemiologischen Beobachtungsstudien.

Publikationen

Publikation 1:

„Cohort Profile: a population-based cohort to study non-motor symptoms in parkinsonism (EPIPARK)“

Kasten M, Hagenah J, Graf J, Lorwin A, Vollstedt EJ, Peters E, Katalinic A, Raspe H, Klein C.

International Journal of Epidemiology (2013)

Die Beobachtung, dass NMS bei Personen mit Parkinsonerkrankung (PD) häufiger vorkommen als bei gesunden Personen, stützt sich überwiegend auf Daten aus Fall-Kontroll-Studien mit Querschnittscharakter. Wir beschreiben in dieser Publikation den Aufbau einer longitudinalen bevölkerungsbasierten Stichprobe („Epidemiologie von nicht-motorischen Symptomen beim Parkinsonsyndrom“ (EPIPARK)), die es über diese Beobachtung hinaus ermöglicht zu untersuchen, ob bestimmte NMS und ihre Charakteristika für die PD spezifisch sind oder sie allgemein bei Älteren oder Personen mit anderen chronischen Erkrankungen auftreten.

Um das Spektrum zwischen „erkrankt“ und „gesund“ abzubilden, haben wir insgesamt fünf Gruppen definiert: 1) gesunde Kontrollpersonen, 2) Personen mit Symptomen einer PD, die jedoch durch eine andere Erkrankung erklärt werden können, 3) Personen mit unspezifischen Symptomen, 4) Personen mit einzelnen milden Symptomen einer PD, die nicht durch eine andere Erkrankung erklärt werden können, bei denen jedoch keine PD diagnostiziert werden kann und 5) Personen mit PD.

Im ersten Vorauswahlschritt haben wir 10.000 Lübecker zwischen 50 und 79 Jahren eingeladen einen validierten Fragebogen zu Symptomen die auf eine PD hinweisen auszufüllen und konnten eine Antwortrate von 60.2% erzielen. Nach Abschluss der Vorauswahlphase haben wir eine Antwortausfall-Analyse durchgeführt. Anhand der Daten aus den Fragebögen (n=5718 ausreichend ausgefüllte Bögen) haben wir, entsprechend den oben genannten Kriterien, eine erste Gruppenzuweisung vorgenommen. Im nächsten Schritt haben wir eine definierte Zahl von Personen aus den jeweiligen Gruppen zu einer persönlichen Untersuchung eingeladen, bei der eine neurologische Untersuchung mit transkranieller Ultraschalluntersuchung durchgeführt, Medikamente und Erkrankungen erfasst, Tests und Fragebögen zu NMS (Kognition, Riechvermögen, Depression, Angst, Schlaf, autonome Symptome) erhoben wurden und eine Blutprobe entnommen wurde. Die

Ergebnisse der neurologischen Untersuchung und der Anamnese dienten uns zum Überprüfen und ggf. Anpassen der Gruppenzuweisung. Tatsächlich war ein überwiegender Anteil der Studienteilnehmer in der Vorauswahlphase in eine andere Gruppe eingeteilt worden als nach persönlicher Untersuchung. Dies betraf vorwiegend die Gruppe der Personen mit einzelnen milden Symptomen einer PD was zeigt, dass der verwendete Fragebogen bei unserer Anwendung viele falsch positive Ergebnisse für diesen Aspekt hervorbrachte.

Die erste Runde von persönlichen Untersuchungen („Baseline“) konnte nach 18 Monaten abgeschlossen werden und die Anzahl der Personen in den Gruppen betrug am Ende dieser Phase: 1) gesunde Kontrollpersonen: $n=279$, 2) Personen mit Symptomen einer PD, die jedoch durch eine andere Erkrankung erklärt werden können: $n=253$, 3) Personen mit unspezifischen Symptomen: $n=5$, 4) Personen mit einzelnen milden Symptomen einer PD, die nicht durch eine andere Erkrankung erklärt werden können, bei denen jedoch keine PD diagnostiziert werden kann: $n=68$ und 5) Personen mit PD: $n=16$, insgesamt also 621 Personen. Für die Gruppe der Personen mit PD und für Personen mit Symptomen einer PD, die nicht durch eine andere Erkrankung erklärt werden können sind jährliche persönliche Untersuchungen vorgesehen, Personen aus allen anderen Gruppen wurden auf postalischem Weg mit Fragebögen untersucht und ab Jahr 3 erneut zu einer persönlichen Untersuchung eingeladen. Aufgrund der geringen Anzahl von Personen mit PD, die wir in unserem bevölkerungsbasierten Ansatz identifizieren und persönlich untersuchen konnten, haben wir zusätzlich Personen mit PD aus unserer Sprechstunde und der Klinik definiert und untersucht ($n=75$ zum Zeitpunkt der Publikation).

In ersten Untersuchungen zeigte sich eine zwischen den Gruppen vergleichbare Verteilung von Geschlecht und Ausbildungsjahren, das Durchschnittsalter unterschied sich jedoch zwischen den Gruppen und muss daher als Einflussfaktor auf mögliche Gruppenunterschiede berücksichtigt werden. Wir zeigen in dieser Publikation als Beispiel erste Ergebnisse aus den durchgeführten kognitiven Tests. Der „Mini-Mental State Examination“-Test ergab niedrigere Durchschnittswerte für die Gruppe von Personen mit PD, was zu der Beobachtung passt, dass Personen mit PD häufiger kognitive Einschränkungen haben als Gesunde. Die Gruppe von Personen mit Symptomen einer PD die durch eine andere Erkrankung erklärt werden können zeigte jedoch ebenfalls niedrigere Werte, was unsere Hypothese unterstützt, dass der Kontrast von Personen mit PD zu

andere erkrankten Personen die Symptome betreffend geringer ist als zu gesunden Kontrollpersonen. Im sensitiveren „Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment“-Test zeigten sich für alle Gruppen außer für gesunde Kontrollpersonen Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Männer hatten bei vergleichbarem Alter und mehr Ausbildungsjahren niedrigere Durchschnittswerte als Frauen, was zuvor auch in anderen Studien beobachtet wurde.

Die Studie EPIPARK hat erstmals die Frage nach der Spezifität von NMS für die PD in den Fokus gerückt und schließt den Aufbau einer umfassend charakterisierten bevölkerungsbezogenen Stichprobe mit mehreren Untersuchungszeitpunkten und Gewinnung von Biomaterialien ein.

Ich war am Aufbau dieser Stichprobe seit Beginn beteiligt, habe die Vorauswahlphase durchgeführt und die erhobenen Daten digitalisiert, Probanden einbestellt und untersucht (bei insgesamt fast 180, also einem Drittel der Probanden in dieser Publikation, habe ich den nicht-ärztlichen Teil der Untersuchung selbst durchgeführt), eine Datenbank für die Untersuchungsdaten entwickelt, Daten eingegeben und Qualitätskontrollen durchgeführt. Im weiteren Verlauf der Studie habe ich außerdem zur Verbesserung und Weiterentwicklung des Untersuchungsprotokolls beigetragen, die Verwaltung der probandenbezogenen Daten betreut und Personen für Nachuntersuchungen identifiziert.

Publikation 2:

„A population-based study on combined markers for early Parkinson's disease“

Tunc S, Graf J, Tadic V, Brüggemann N, Schmidt A, Al-Khaled M, Wolff S, Vollstedt EJ, Lorwin A, Hampf J, Piskol L, Klein C, Hagenah J, Kasten M.

Movement Disorders (2015)

In dieser Arbeit haben wir an der in Publikation 1 beschriebenen Stichprobe (EPIPARK) untersucht, ob ein vergrößerter hyperechogener Bereich der Substantia nigra im transkraniellen Ultraschall (SN+) in Kombination mit vermindertem Riechvermögen als Merkmal nutzbar ist, um Personen in einer möglichen prädiagnostischen Phase zu identifizieren.

Wir haben Daten von 715 Personen aufgenommen und in Gruppen mit abnehmendem Kontrast zur Gruppe der Personen mit PD eingeteilt: 1) gesunde Kontrollpersonen: n=283, 2) Personen mit Symptomen einer PD, die jedoch durch eine andere Erkrankung erklärt werden können: n=253, 3) Personen mit Symptomen einer PD, die nicht durch eine andere Erkrankung erklärt werden können, bei denen jedoch keine PD diagnostiziert wurde (mögliche prädiagnostische PD): n=73 und 4) Personen mit PD: n=106. Personen mit unspezifischen Symptomen haben wir für diese Fragestellung aufgrund der kleinen Gruppengröße nicht untersucht.

Insgesamt wiesen 20% der Personen in unserer Studie einen SN+ auf. Die Größe des hyperechogenen Bereichs und der Anteil der Personen mit SN+ nahm über die Gruppen auf dem Spektrum von gesunden Kontrollpersonen zu Personen mit PD zu (jeweils 9%, 12%, 37% bzw. 76%). Wir haben in unserer Stichprobe bestätigt, dass SN+ sowohl bei Personen mit PD und als auch bei Personen mit möglicher prädiagnostischer PD häufiger ist als bei Kontrollpersonen mit oder ohne andere Erkrankung. Somit können diese Merkmale neben der klinisch-neurologischen Untersuchung als Marker genutzt werden um Personen mit möglichem prädiagnostischen PD zu identifizieren.

Insgesamt hatten 31% der Probanden ein vermindertes Riechvermögen, am häufigsten betraf dies Personen mit PD (69%). Die Kombination von beiden Merkmalen fanden wir insgesamt bei 7% aller Probanden und bei 51% der Personen mit PD. Personen mit möglicher prädiagnostischer PD trugen die Kombination der Merkmale in 7%, das heißt

deutlich seltener als Personen mit PD, jedoch häufiger als gesunde Kontrollpersonen und Personen mit Symptomen der PD und anderer zugrunde liegender Erkrankung (1% und 2%).

Wir haben den Zusammenhang von SN+ mit den Kardinalsymptomen der PD (Ruhetremor, Rigor, Bradykinese, posturale Instabilität) untersucht und gezeigt, dass einzelne Symptome die Wahrscheinlichkeit für eine SN+ erhöhen, dies trifft auch für die Zugehörigkeit zur Gruppe der Personen mit PD oder zur Gruppe der Personen mit prädiagnostischer PD zu. Andersherum macht eine SN+, vermindertes Riechvermögen oder eine Kombination beider Merkmale die Zugehörigkeit zur Gruppe der Personen mit prädiagnostischer PD wahrscheinlicher. Mit diesen Ergebnissen haben wir in unserer Stichprobe zuvor veröffentlichte Beobachtungen bestätigt, die Zusammenhänge zwischen motorischen Symptomen und SN+ und prädiagnostischem PD und SN+ beschreiben.

Zusätzlich haben wir die gute Sensitivität und Spezifität besonders für die Kombination von SN+ und vermindertes Riechvermögen in Bezug auf PD bestätigt, der errechnete positiv prädiktive Wert war aufgrund der relativ geringen Prävalenz von PD allerdings niedrig. Als diagnostischer Test ist weder die Kombination noch jedes Merkmal einzeln geeignet, da ein großer Teil an Personen nicht identifiziert würde. Mit der Kombination beider Merkmale würden 48% der Personen mit PD und 94% der Personen mit prädiagnostischer PD übersehen; mit nur einem Merkmal noch 6% bzw. 38%. Für das Anreichern von Studienpopulationen mit Personen mit prädiagnostischer PD halten wir das Konzept der kombinierten Marker trotz der möglicherweise übersehenen Personen für wirksam.

In dieser Studie konnten die Kontrollgruppen in EPIPARK (siehe Publikation 1) erfolgreich genutzt werden um die Spezifität von Merkmalen der PD und deren Verwendung für die Identifikation von Personen mit prädiagnostischem PD zu untersuchen.

Ich habe diese Studie durch Bereitstellen der qualitätsgeprüften Daten und Vorbereiten des Datensets für die Auswertungen unterstützt. Außerdem war ich maßgeblich an den Untersuchungen sowie der Organisation beteiligt.

Publikation 3:

„Genotype-Phenotype Relations for the Parkinson's Disease Genes *Parkin*, *PINK1*, *DJ1*: MDSGene Systematic Review.“

Kasten M, Hartmann C, Hampf J, Schaake S, Westenberger A, **Vollstedt EJ**, Balck A, Domingo A, Vulinovic F, Dulovic M, Zorn I, Madoev H, Zehnle H, Lembeck CM, Schawe L, Reginold J, Huang J, König IR, Bertram L, Marras C, Lohmann K, Lill CM, Klein C.

Movement Disorders (2018)

In dieser Publikation geben wir einen Überblick über genetische und klinische Charakteristika von Personen mit Mutationen in den autosomal-rezessiv vererbten Genen (*Parkin*, *PINK1* und *DJ1*), die mit der Parkinsonerkrankung assoziiert sind, präsentieren Vergleiche der Charakteristika zwischen den Genen, diskutieren fehlende Informationen und deren Auswirkungen auf die Interpretation der Ergebnisse und zeigen mögliche Bedeutungen für die genetische Beratung und zukünftige Forschungsprojekte auf. Wir haben hierzu eine systematische Literaturrecherche und Datenextraktion durchgeführt und die gewonnenen genetischen und phänotypischen Daten ausgewertet und zusammengefasst. Die Daten haben wir anschließend auf der Online-Datenbank MDSGene verfügbar gemacht.

Insgesamt haben wir Daten zu 1127 Personen mit PD (*Parkin*: n=958, *PINK1*: n=139, *DJ1*: n=30) aus 224 Publikationen nach einem zuvor von uns definierten standardisierten Protokoll extrahiert und in dieser Publikation weiter untersucht. Aufgenommen wurden nur Datensätze zu Personen, für die eine Bewegungsstörung und eine Mutation in einem der drei genannten Gene beschrieben wurde. Informationen zur Genetik haben wir einheitlich formatiert und nach Art der Mutation und Pathogenität klassifiziert. Phänotyp-Daten umfassten klinische Zeichen und Symptome, Ansprechen auf Medikation und verschiedene motorische und nicht-motorische Skalen.

Bereits bei der Extraktion der Daten aus der Literatur wurde deutlich, dass klinische Merkmale in den berücksichtigten Publikationen in sehr unterschiedlichem Umfang und Detail berichtet wurden und Informationen darüber, ob Merkmale vorhanden sind oder nicht, häufig fehlen. In welchem Ausmaß diese fehlenden Informationen jedoch tatsächlich nicht verfügbar sind oder den jeweiligen Autoren der Publikationen zwar vorliegen, aber nicht berichtet wurden, bleibt unklar und variiert vermutlich zwischen verschiedenen Arten von Informationen. Es wäre beispielsweise denkbar, dass typische und standardmäßig untersuchte Symptome wie die Kardinalsymptome Ruhetremor, Rigor, Bradykinese und

posturale Instabilität eher nicht explizit berichtet werden obwohl Daten hierzu vorhanden sind, dass weniger häufige und unauffälligere Symptome hingegen gar nicht untersucht und deshalb nicht berichtet werden und seltene, aber auffällige Symptome (zum Beispiel psychotisches Erleben) nicht vorliegen, wenn sie nicht berichtet werden.

Die unterschiedliche Häufigkeit der fehlenden Daten zu klinischen Merkmalen ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen. Ein weiterer möglicher Verzerrungseffekt kann dadurch verursacht sein, dass nach der Erstbeschreibung einer Mutation und der zugehörigen klinischen Merkmale eher außergewöhnliche Fälle mit besonderem Phänotyp oder seltener Mutation veröffentlicht werden.

Trotz dieser Einschränkungen bestätigen die Ergebnisse unserer systematischen Übersichtsarbeit zuvor beschriebene Annahmen: Personen mit autosomal-rezessiver PD haben einen relativ frühen Krankheitsbeginn, eine klinisch typische Form der PD, einen im Vergleich zur idiopathischen PD langsamen Verlauf, sprechen gut auf medikamentöse Therapie an, haben oft Dystonie und Dyskinesien und selten kognitive Einschränkungen. Unsere Ergebnisse widersprechen in einigen Aspekten jedoch bisherigen Annahmen. Zum Beispiel wurde die *Parkin*-assoziierte PD bislang für eine Erkrankung mit frühem oder juvenilem Beginn gehalten, unsere Daten zeigen jedoch, dass der Beginn bei fast einem Viertel der betroffenen Personen erst bei über 40 Jahren liegt. Bislang ist es nicht möglich anhand des Erscheinungsbilds zu unterscheiden, in welchem Gen eine Person mit rezessiver PD wahrscheinlich eine Mutation trägt und bei der aktuellen Datenlage können wir keine klinischen Merkmale identifizieren, die eine Unterscheidung erleichtern würden.

Wir zeigen in dieser Publikation, dass nicht berichtete klinische Informationen die Zuordnung eines klinischen Erscheinungsbilds (Phänotyp) zu einer genetischen Grundlage (Genotyp) bei Personen mit einer rezessiven PD aktuell erschweren. Durch systematisches Erheben und Berichten von klinischen Merkmalen ließe sich die Aussagekraft der Daten erhöhen, Unterschiede zwischen den Phänotypen könnten identifiziert und für die genetische Testung und die Rekrutierung für klinische Studien genutzt werden.

Diese Studie gibt erstmals einen strukturierten Überblick über die Verfügbarkeit von klinischen Merkmalen der rezessiven PD in der aktuellen Literatur.

Ich habe durch die Extraktion von klinischen Daten aus Originalarbeiten und Durchführen der Häufigkeitsanalysen zu dieser Studie beigetragen.

Publikation 4:

„Using global team science to identify genetic Parkinson's disease worldwide"

Vollstedt EJ, Kasten M, Klein C; MJFF Global Genetic Parkinson's Disease Study Group.

Annals of Neurology (2019)

Forscher begegnen im Bereich der monogenen PD der Herausforderung, dass die Größe der einzelnen Stichproben von Personen mit monogener PD begrenzt ist. Literaturbasierte systematische Übersichtsarbeiten können hilfreich sein, um Informationen aus mehreren kleinen Stichproben zusammenzufassen. Die Auswertung wird jedoch durch unterschiedlich formatierte Daten, fehlende Informationen und durch Verzerrung aufgrund von selektivem Veröffentlichen erschwert. Eine zusätzliche Schwierigkeit liegt darin, dass die Penetranz und klinische Ausprägung monogener Formen der PD in verschiedenen Ländern und ethnischen Gruppen unterschiedlich ist und nicht für jede Herkunft in gleichem Maße in der Literatur repräsentiert ist.

Um einen Überblick über die derzeit tatsächlich für die weltweite Forschungsgemeinschaft verfügbaren Personen mit monogener PD und zugehörige demografische und klinische Daten zu gewinnen, habe ich einen Online-Fragebogen entwickelt und internationale Wissenschaftler auf dem Gebiet eingeladen diesen auszufüllen. Informationen zu Personen mit PD und Mutationen in *GBA* als dem stärksten bekannten genetischen Risikofaktor für die Erkrankung habe ich zusätzlich einbezogen. Für die Auswahl der teilnehmenden Wissenschaftler habe ich unsere systematischen Literaturrecherchen für die Online-Datenbank MDSGene (siehe Publikation 3) genutzt und die korrespondierenden Autoren der eingeschlossenen Publikationen zu monogener PD kontaktiert. *GBA* war zum Zeitpunkt der Studie noch nicht Bestandteil von MDSGene, sodass ich eine entsprechende Literaturrecherche durchgeführt habe um weitere Wissenschaftler für die Teilnahme zu identifizieren.

Mit diesem Ansatz konnte ich zeigen, dass deutlich mehr als die veröffentlichten Fälle von Personen mit monogener PD verfügbar sind, die Anzahl der tatsächlich verfügbaren Fälle übersteigt die Zahl der in der Literatur berichteten um den Faktor 2,6. Klinische Daten sind häufiger vorhanden als publiziert, insbesondere Informationen zu NMS scheinen deutlich häufiger erfasst zu werden als sie in Publikationen berichtet werden.

Die teilnehmenden Forscher haben sich nahezu alle für eine weitere Zusammenarbeit und das gemeinsame Nutzen von Daten ausgesprochen und insgesamt waren die Reaktionen der Teilnehmer auf unser Projekt sehr positiv und unterstützend.

Meine Arbeit zeigt, dass durch die Zusammenarbeit von Wissenschaftlern auf internationaler Ebene bestehende Wissenslücken in Bezug auf seltene Erkrankungen gefüllt werden können. In Bezug auf die monogene PD kann dieser Ansatz helfen Zusammenhänge von klinischen und genetischen Merkmalen aufzudecken, Personen anhand bestimmter Merkmale für Studien auszuwählen und den Austausch zwischen beteiligten Wissenschaftlern fördern.

Diese von mir durchgeführte Studie ist die erste, die einen auf internationaler Zusammenarbeit von spezialisierten Wissenschaftlern („Team Science“) basierenden Ansatz für die Erforschung der Charakteristika der monogenen PD entwickelt und erfolgreich angewandt hat.

Zusammenfassung und Ausblick

In den vier vorgelegten Publikationen habe ich gezeigt, dass unterschiedliche Studientypen zur klinischen Charakterisierung der Parkinsonerkrankung (PD) beitragen. Die Nutzung eines standardisierten Untersuchungsprotokolls und das gemeinsame Auswerten weltweit erhobener Daten kann die Verfügbarkeit von Daten zu Merkmalen der PD verbessern.

Der Aufbau unserer lokalen Lübecker Stichprobe EPIPARK (Publikation 1) hat es uns möglich gemacht, ein umfassendes Untersuchungsprotokoll mit einem besonderen Fokus auf NMS zusammenzustellen und zu erheben, und damit ein Beispiel für eine systematische und detaillierte Erfassung dieser Symptome zu geben. Durch den bevölkerungsbasierten Ansatz und die Aufnahme von verschiedenen kontrastierenden Kontrollgruppen in unsere Studie können Charakteristika der PD in Bezug auf die Normalbevölkerung untersucht werden und die Spezifität von Charakteristika für die PD bestimmt werden. Als Beispiel haben wir die im EPIPARK-Protokoll erfassten Merkmale „vermindertes Riechvermögen“ und „vergrößerte Hyperechogenität der Substantia nigra“ auf ihren Zusammenhang mit der PD und mit einer durch klinische Merkmale definierte Untergruppe mit prädiagnostischer PD untersucht (Publikation 2).

Der von uns mit dem EPIPARK-Protokoll erhobene Datensatz enthält inzwischen Daten von >1.200 umfassend charakterisierten Personen. Dieser „Datenschatz“ ermöglicht die Stratifikation von zugehörigen Biomaterialien z. B. für Studien zu Biomarkern und auch die Identifikation von Teilnehmern für Folgestudien anhand bestimmter Merkmale. Die EPIPARK-Stichprobe hat als Besonderheit jährliche Nachuntersuchungen, für die das Untersuchungsprotokoll im Kern dem bei Aufnahme in die Studie gleicht, sodass wir für viele Merkmale Daten von mehreren Zeitpunkten erheben konnten und den Datensatz stets aktualisieren. Auf Grundlage dieser systematischen und detaillierten Erfassung von Symptomen konnten wir Kooperationen mit ähnlich motivierten Studienleitern und -leiterinnen aufbauen und gemeinsam Studien zur Kombination mehrerer Stichproben und zu speziellen Auswertetechniken durchführen.

Bei der EPIPARK-Stichprobe lag der Fokus auf der idiopathischen PD, aufgrund des zu Beginn der Studie rein bevölkerungsbasierten Charakters und der Seltenheit von monogenen Formen. Im Verlauf haben wir auch Personen mit monogener PD mit dem

EPIPARK-Protokoll untersucht, jedoch stand uns keine ausreichend große Stichprobe von betroffenen Personen zur Verfügung um die klinischen Charakteristika dieser genetisch definierten Untergruppen persönlich und mit unserem eigenen Protokoll zu untersuchen.

Wir haben deshalb eine systematische Literaturrecherche durchgeführt und weltweit publizierte Fälle eingeschlossen (Publikation 3). Für die standardisierte Extraktion der klinischen Charakteristika aus den einzelnen Publikationen haben wir das EPIPARK-Protokoll als Ausgangspunkt genutzt um einen Satz Variablen zusammenzustellen, der eine umfassende klinische Charakterisierung ermöglicht. Die Verfügbarkeit der Daten hierzu variierte stark. Manche Parameter, die wir in EPIPARK standardmäßig erheben, wurden in der Literatur nur selten aufgeführt - ob diese Merkmale jedoch nicht untersucht wurden oder nicht auftraten ist nicht bekannt.

Der beschriebene Datensatz zu aus der Literatur extrahierten Charakteristika der monogenen PD ist Teil der frei verfügbaren Online-Datenbank MDSGene, die mittlerweile auch Daten zu weiteren genetisch definierten Untergruppen der PD und anderen Bewegungsstörungen enthält. Dadurch, dass die Daten regelmäßig aktualisiert werden und auf der Webseite graphisch aufbereitet werden und man sie für bestimmte Eigenschaften filtern kann, ist MDSGene zu einer hilfreichen Informationsquelle für klinisch und wissenschaftlich auf dem Gebiet Tätige geworden. Perspektivisch ist auch die Integration von Daten von Personen mit idiopathischer PD und von gesunden Kontrollpersonen geplant, um die Schwierigkeit unterschiedlicher Datenformate zu überwinden und Merkmale auch mit diesen Gruppen vergleichen zu können.

Die Frage nach der tatsächlichen Verfügbarkeit von in der Literatur nicht berichteten klinischen Informationen habe ich in einem von der Michael J. Fox Stiftung finanzierten nächsten Schritt bearbeitet (Publikation 4). Zu diesem Zweck habe ich die Autoren der zuvor untersuchten Publikationen kontaktiert und eine Übersicht zu weltweit verfügbaren Fällen monogener PD und den dazu erhobenen klinischen Daten erstellt. Ich konnte zeigen, dass der internationalen Forschungsgemeinschaft deutlich mehr als die veröffentlichten Fälle bekannt sind und klinische Merkmale häufiger strukturiert erfasst werden als sie in der Literatur berichtet wurden.

Die Resonanz der kontaktierten Wissenschaftler auf unsere Initiative war derart positiv und unterstützend, dass ich in einem weiteren von der Michael J. Fox Stiftung unterstützten

Schritt detaillierte klinische und genetische Daten zu den berichteten Fällen sammeln und zu einem gemeinsamen Datensatz, sozusagen einer virtuellen Studienpopulation, zusammenfassen konnte. Diesen Datensatz werde ich aktuell aus.

Klinische Charakteristika der PD als solche zu identifizieren, sie strukturiert zu erheben und auszuwerten ist in mehrerlei Hinsicht von hoher Bedeutung. NMS beispielsweise können, wenn sie nicht durch eine strukturierte Untersuchung erfasst werden, leicht übersehen werden. Insbesondere von Betroffenen selbst können Merkmale leicht als von der PD unabhängig angesehen werden, wenn diese nicht gezielt abgefragt werden. Dies hat zur Folge, dass manche Symptome lange Zeit unbehandelt bleiben und für die Betroffenen, Angehörige und letztlich auch das Gesundheitssystem (durch eine vermehrte Hospitalisierung und Inanspruchnahme von professioneller Pflege) eine Belastung darstellen. Bestimmte klinische Merkmale können außerdem Warnhinweise sein für einen schwerwiegenden Verlauf oder eine atypische Form der Erkrankung.

Die umfassende klinische Charakterisierung im Rahmen von Studien liefert Parameter, mit deren Hilfe innerhalb der heterogenen Gruppe von Personen mit PD Untergruppen von Personen mit ähnlichen Merkmal-Profilen identifiziert werden können. Es wird vermutet, dass diesen klinisch definierten Untergruppen ähnliche Prozesse auf pathophysiologischer Ebene zugrunde liegen. In funktionellen Studien können solche Untergruppen genutzt werden um Pathomechanismen zu untersuchen und Ansatzpunkte für Medikamente zu identifizieren. Um auch genetisch definierten Untergruppen klinische Merkmal-Profile zuordnen zu können und den Zusammenhang von klinischen Charakteristika und genetischem Hintergrund zu untersuchen sind große Datensätze erforderlich, die auf lokaler Ebene für die meisten Gene nicht zu erreichen sind. Durch die Zusammenarbeit von internationalen Wissenschaftlern und die Integration weltweit erhobener Daten können ausreichend hohe Fallzahlen erreicht werden, die es ermöglichen diesen Zusammenhang im Detail zu erforschen.

Schließlich können Merkmale der PD auch herangezogen werden um Personen in der prädiagnostischen Phase zu identifizieren. Diese Gruppe von Personen ist besonders für Studien zur Pathogenese der PD von hohem Wert und kann möglicherweise selbst von diesen Studien profitieren - denn, wenn die zugrundeliegenden Pathomechanismen besser verstanden werden, können Therapien entwickelt werden, die in der Lage sind den Ausbruch der Erkrankung zu verzögern oder sogar ganz zu verhindern.

Meine Arbeit zur Charakterisierung der PD führe ich in verschiedenen Projekten fort (siehe Abbildung 1). Zum einen bin ich an einem großen Konsortium unter Leitung des Instituts für Neurogenetik (Forscherguppe) beteiligt, das den Einfluss von genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen auf die Pathogenese und das Ausbrechen der PD untersucht. Der mögliche Zusammenhang mit klinischen Merkmalen wird dabei berücksichtigt und ich trage zu diesem Projekt maßgeblich bei, indem ich die entsprechenden Daten für die große, aus verschiedenen internationalen und lokalen (u.a. EPIPARK) Stichproben zusammengesetzte, Studienpopulation verfügbar mache. Ich bin zudem Teil des Leitungsteams einer multizentrischen Studie, deren Ziel die Charakterisierung der LRRK2-assoziierten PD, das heißt der häufigsten monogenen Form, ist. Für diese Studie habe ich ein Untersuchungsprotokoll zusammengestellt, das Skalen enthält, die zu Beginn von EPIPARK noch nicht verfügbar waren und die neben weiteren klinischen Merkmalen auch Umwelteinflüsse strukturiert erfassen. Für mein Projekt zur Nutzung international verfügbarer Daten werde ich in einem nächsten Schritt Biomaterial sammeln um auch genetische Faktoren untersuchen zu können. Außerdem werde ich eine Übersicht über weltweit an der monogenen PD forschenden Zentren mit den jeweils für die klinische und genetische Charakterisierung zur Verfügung stehenden Ressourcen zusammenstellen und der internationalen Forschungsgemeinschaft zugänglich machen, um die weltweite Zusammenarbeit und gemeinsame Nutzung von Daten unterstützen.

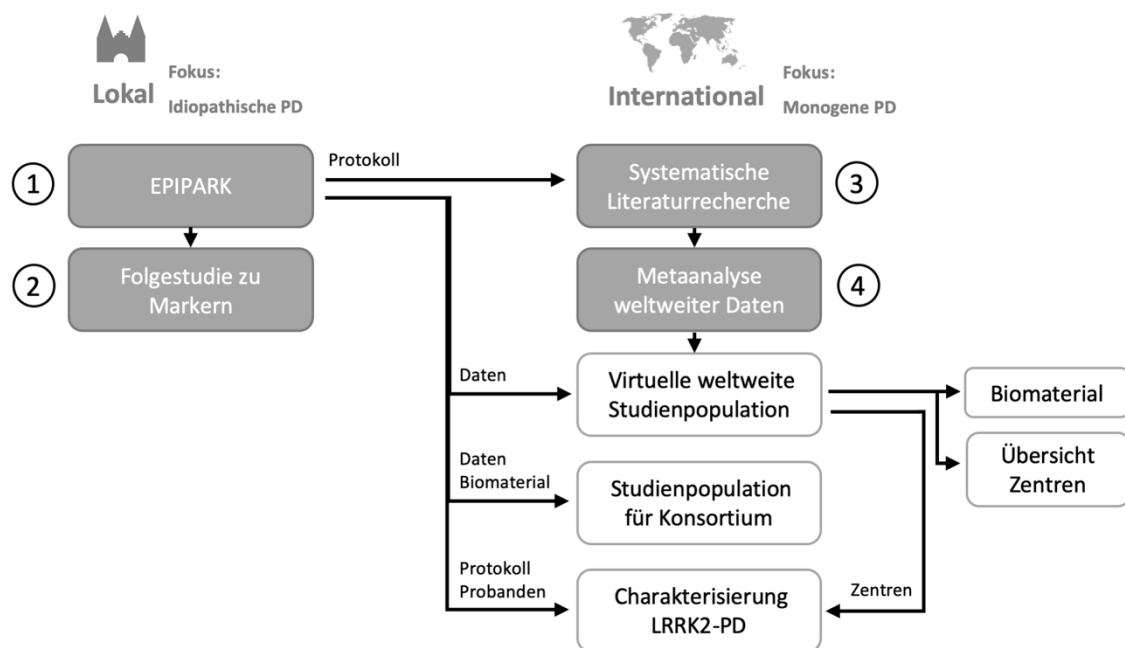


Abbildung 1: Zusammenspiel der Studien zur Charakterisierung der PD. Die Studien in blau sind Teil dieser Arbeit, die nebenstehenden Zahlen geben die Publikation an. Blau umrandet sind Projekte, die aus diesen Studien resultiert sind.

Verzeichnis der Publikationen

Publikation 1: Kasten M, Hagenah J, Graf J, Lorwin A, Vollstedt EJ, Peters E, Katalinic A, Raspe H, Klein C. Cohort Profile: a population-based cohort to study non-motor symptoms in parkinsonism (EPIPARK). *Int J Epidemiol.* 2013 Feb;42(1):128-128k. doi: 10.1093/ije/dys202. Epub 2012 Dec 19. PMID: 23257687.

Publikation 2: Tunc S, Graf J, Tadic V, Brüggemann N, Schmidt A, Al-Khaled M, Wolff S, **Vollstedt EJ**, Lorwin A, Hampf J, Piskol L, Klein C, Hagenah J, Kasten M. A population-based study on combined markers for early Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015 Apr;30(4):531-7. doi: 10.1002/mds.26100. Epub 2014 Dec 27. PMID: 25546094.

Publikation 3: Kasten M, Hartmann C, Hampf J, Schaaake S, Westenberger A, **Vollstedt EJ**, Balck A, Domingo A, Vulinovic F, Dulovic M, Zorn I, Madoev H, Zehnle H, Lembeck CM, Schawe L, Reginold J, Huang J, König IR, Bertram L, Marras C, Lohmann K, Lill CM, Klein C. Genotype-Phenotype Relations for the Parkinson's Disease Genes Parkin, PINK1, DJ1: MDSGene Systematic Review. *Mov Disord.* 2018 May;33(5):730-741. doi: 10.1002/mds.27352. Epub 2018 Apr 11. PMID: 29644727.

Publikation 4: **Vollstedt EJ**, Kasten M, Klein C; MJFF Global Genetic Parkinson's Disease Study Group. Using global team science to identify genetic parkinson's disease worldwide. *Ann Neurol.* 2019 Aug;86(2):153-157. doi: 10.1002/ana.25514. Epub 2019 Jun 26. PMID: 31155756.

Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei meiner Doktormutter Frau Prof. Meike Kasten für das Überlassen des Themas dieser Dissertation, die Betreuung meiner Arbeit und die Einführung in das wissenschaftliche Arbeiten bedanken.

Mein besonderer Dank gilt der Leiterin des Instituts für Neurogenetik, Frau Prof. Christine Klein, für ihre Unterstützung und die ansteckende Begeisterung für ihr Forschungsgebiet.

Ich danke außerdem allen Personen die dazu beigetragen haben, dass die Studien, die den vorgelegten Publikationen zugrunde liegen, erfolgreich durchgeführt werden konnten – insbesondere unseren Probanden für ihre Zeit und die Informationen die sie uns zur Verfügung gestellt haben, unseren internationalen Kooperationspartnern für das Teilen ihrer Daten, dem Team um Prof. Katja Lohmann für die Arbeit an genetischen Aspekten der Projekte, Prof. Thomas Münte für die Kooperation und das Bereitstellen der Räumlichkeiten für die Untersuchungen im Rahmen der EPIPARK-Studie, Prof. Norbert Brüggemann für die Unterstützung, insbesondere bei der Rekrutierung von Probanden, und den Koautorinnen und Koautoren der Publikationen für die gute Zusammenarbeit.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für die liebevolle Unterstützung.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Eva-Juliane Vollstedt

Geburtsjahr: 1986

Hochschulstudium

- 2005-2013 Studium der Humanmedizin, TU Dresden und Universität zu Lübeck
- 2008 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- 2010-2012 Wissenschaftliche Tätigkeit am Institut für Neurogenetik in Kooperation mit dem Zentrum für Integrative Psychiatrie (AG Neuropsychiatrische Epidemiologie, Prof. Dr. Meike Kasten)
- 2013 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und Approbation

Ärztliche und wissenschaftliche Tätigkeit

- seit 2013 Assistenzärztin am Institut für Neurogenetik der Universität zu Lübeck
- 2014-2016 Assistenzärztin in der Weiterbildung zur Fachärztin für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie am Zentrum für Integrative Psychiatrie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein am Campus Lübeck

Zeitraum der Dissertation

- seit 2010 Promotionsarbeit bei Prof. Dr. Meike Kasten (AG Neuropsychiatrische Epidemiologie, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Kooperation mit dem Institut für Neurogenetik der Universität zu Lübeck)

Weitere Publikationen

Originalartikel

Heinzel S, Kasten M, Behnke S, **Vollstedt EJ**, Klein C, Hagenah J, Pausch C, Heilmann R, Brockmann K, Suenkel U, Yilmaz R, Liepelt-Scarfone I, Walter U, Berg D. Age- and sex-related heterogeneity in prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018 Jul;33(6):1025-1027. doi: 10.1002/mds.27349. Epub 2018 Mar 23. PMID: 29570852.

Hebert E, Borngräber F, Schmidt A, Rakovic A, Brænne I, Weissbach A, Hampf J, **Vollstedt EJ**, Größer L, Schaake S, Müller M, Manzoor H, Jabusch HC, Alvarez-Fischer D, Kasten M, Kostic VS, Gasser T, Zeuner KE, Kim HJ, Jeon B, Bauer P, Altenmüller E, Klein C, Lohmann K. Functional Characterization of Rare RAB12 Variants and Their Role in Musician's and Other

Dystonias. *Genes* (Basel). 2017 Oct 18;8(10):276. doi: 10.3390/genes8100276. PMID: 29057844; PMCID: PMC5664126.

Shamir R, Klein C, Amar D, **Vollstedt EJ**, Bonin M, Usenovic M, Wong YC, Maver A, Poths S, Safer H, Corvol JC, Lesage S, Lavi O, Deuschl G, Kuhlenbaeumer G, Pawlack H, Ulitsky I, Kasten M, Riess O, Brice A, Peterlin B, Krainc D. Analysis of blood-based gene expression in idiopathic Parkinson disease. *Neurology*. 2017 Oct 17;89(16):1676-1683. doi: 10.1212/WNL.0000000000004516. Epub 2017 Sep 15. PMID: 28916538; PMCID: PMC5644465.

Prasuhn J, Piskol L, **Vollstedt EJ**, Graf J, Schmidt A, Tadic V, Tunc S, Hampf J, Warrlich E, Bibergeil C, Hagenah J, Klein C, Kasten M, Brüggemann N. Non-motor symptoms and quality of life in subjects with mild parkinsonian signs. *Acta Neurol Scand*. 2017 Nov;136(5):495-500. doi: 10.1111/ane.12760. Epub 2017 Mar 27. PMID: 28345787.

Lawton M, Kasten M, May MT, Mollenhauer B, Schaumburg M, Liepelt-Scarfone I, Maetzler W, **Vollstedt EJ**, Hu MT, Berg D, Ben-Shlomo Y. Validation of conversion between minimal state examination and montreal cognitive assessment. *Mov Disord*. 2016 Apr;31(4):593-6. doi: 10.1002/mds.26498. Epub 2016 Feb 10. PMID: 26861697; PMCID: PMC4864892.

Löchte T, Brüggemann N, **Vollstedt EJ**, Krause P, Domingo A, Rosales R, Lee LV, Hopfner F, Westenberger A, Kühn A, Klein C, Lohmann K. RAB39B mutations are a rare finding in Parkinson disease patients. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Feb;23:116-7. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.12.014. Epub 2015 Dec 22. PMID: 26739247.

Kritzinger C*, **Vollstedt EJ***, Hückelheim K, Lorwin A, Graf J, Tunc S, Klein C, Kasten M. Qualitative Characteristics of Depression in Parkinson's Patients and Controls. *Behav Neurol*. 2015;2015:961372. doi: 10.1155/2015/961372. Epub 2015 Aug 16. PMID: 26351406; PMCID: PMC4553174. (* geteilte Erstautorenschaft)

Winkler S, **Vollstedt EJ**, Kasten M, Alvarez-Fischer D, Klein C, Lohmann K. The recurrent mutation Arg258Gln in SYNJ1 (PARK20) is not a common cause of Parkinson's disease. *J Neurol*. 2014 Apr;261(4):833-4. doi: 10.1007/s00415-014-7306-y. Epub 2014 Mar 9. PMID: 24609975.

Eigene Poster

Vollstedt EJ, Kasten M, Klein C on behalf of the MJFF Global Genetic PD Study Group; Identifying genetic Parkinson's disease patients worldwide: Exploiting novel ways of team science. The Movement Disorder Society's International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. 2019; Nice, France.

Warrlich E, **Vollstedt EJ**, Modreanu R, Hauptmann B, Tadic V, Tunc S, Kritzinger C, Prasuhn J, Balck A, Borsche M, Hanssen H, Brüggemann N, Klein C, Kasten M; Frequency, course and predictors of fatigue in Parkinson's disease patients and population-based controls. The Movement Disorder Society's International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. 2019; Nice, France.

Vollstedt EJ, Hückelheim K, Tunc S, Hampf J, Kritzinger C, Kasten M, Klein C; Cognitive function and self-reported depressive symptoms in a population-based cohort to study

non-motor-symptoms of Parkinson's disease. The Movement Disorder Society's 20th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. 2016; Berlin.

Vollstedt EJ, Tadic V, Domingo A, Alvarez-Fischer D, Westenberger A, Klein C, Kasten M; Primary familial brain calcification (PFBC) with known gene mutations – a systematic review. Häufigkeit, Art und Prädiktoren kognitiver Störungen in einer Lübecker Bevölkerungsstichprobe. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN). 2015; Berlin.

Warrlich E, **Vollstedt EJ**, Tunc S, Bibergeil C, Kritzinger C, Graf J, Tadic V, Klein C, Kasten M; Frequency and predictors of fatigue in Parkinson's disease in a population-based cohort. The Movement Disorder Society's 19th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. 2015; San Diego, U.S.A..

Vollstedt EJ, Tunc S, Hampf J, Warrlich E, Bibergeil C, Graf J, Klein C, Kasten M; Characterization of cognitive function and change of function in a population-based cohort to study non-motor symptoms of Parkinson disease. 1st Congress of the European Academy. 2015; Berlin.

Vollstedt EJ, Hampf J, Tunc S, Lorwin A, Graf J, Wolff S, Klein C, Kasten M; Changes in cognitive function at one-year follow-up in a population-based cohort to study non-motor-symptoms of Parkinson's disease. The Movement Disorder Society's 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. 2014, Stockholm, Schweden.

Vollstedt EJ, Tunc S, Graf J, Klein C, Kasten M; Unterschiede der kognitiven Funktion zwischen Männern und Frauen in einer bevölkerungsbezogenen Kohorte. 87. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie im Rahmen der Neurowoche. 2014; München.

Vollstedt EJ, Klein C, Kasten M; Non-Motor Symptoms In Genetic Forms Of Parkinson Disease. 66th American Academy of Neurology Annual Meeting. 2014; Philadelphia, U.S.A..

Vollstedt EJ, Graf J, Lorwin A, Hagenah J, Tadic V, Bruggemann N, Schmidt A, Tunc S, Hampf J, Piskol L, Klein C, Kasten M; Cognitive symptoms in a population-based cohort to study parkinsonism. The Movement Disorder Society's 16th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. 2012; Dublin, Irland.

Vollstedt EJ, Graf J, Lorwin A, Hagenah J, Tadic V, Al-Khaled M, Bruggemann N, Tunc S, Hampf J, Piskol L, Klein C, Kasten M; Häufigkeit, Art und Prädiktoren kognitiver Störungen in einer Lübecker Bevölkerungsstichprobe. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN). 2011; Berlin.

Vollstedt EJ, Lorwin A, Tunc S, Graf J, Tadic V, Bruggemann N, Al-Khaled M, Hagenah J, Raspe HH, Klein C, Kasten M; Konzentration und Gedächtnis - Lübecker im Test; Lübecker Doktorandentag 2011.