

Abbreviations

AE	Adverse event	MoCa	Montréal Cognitive Assessment
ANOVA	Analysis of variance	MP-RAGE	Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo
BDI	Beck's Depression Inventory	MRI	Magnetic resonance imaging
CBI	Copenhagen Burnout Inventory	NMSQ	Non-Motor Symptom Questionnaire
CISS	Coping Inventory for Stressful Situations	PANAMA	Parkinson Netzwerk Allianz Marburg
CHAPO	Challenges and Opportunities for Parkinson's Disease Patients	PDQ39	Parkinson's Disease Questionnaire 39
CRF	case report form	PHQ	Patient Health Questionnaire
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien	PDCB	Parkinson's disease caregiver burden Questionnaire
DTI	Diffusion tensor imaging	PPMI	Parkinson's Progressive Marker Initiative
EPI	echo planar imaging	PSS	Perceived Stress Scale
HRQOL	health-related-quality-of-life	QoL	quality-of-life
ICF	informed consent form	SAE	Serious adverse event
iPD	idiopathic Parkinson's disease	TE	echo time
IR-FSPGR	Inversion-recovery Prepped Fast-spoiled-gradient-echo	TR	<i>repetition time</i>
MFI-20	Multidimensional Fatigue Inventory	WHOQoL	World Health Organization Quality of Life
MDS-UPDRS	Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale		

Contents

1	Preamble	5
1.1	Contact information	5
1.2	Version	7
2	Protocol	8
2.1	Introduction	8
2.1.1	Background	8
2.1.2	Geographic context	9
2.2	Protocol synopsis	11
2.3	Study objectives and endpoints	13
2.3.1	Study objectives	13
2.3.2	Primary study endpoint	13
2.3.3	Secondary study endpoint	13
2.4	Study design	14
2.4.1	Scale and duration	14
2.4.2	Justification for study design	14
2.4.3	Hypotheses	14
2.4.4	Planned analyses	15
2.5	Subject selection	16
2.5.1	Study population and Eligibility	16
2.5.2	Inclusion and exclusion criteria idiopathic Parkinson's disease (iPD)-patients	16
2.5.3	Inclusion criteria iPD-patients' relatives	17
2.6	Subject accountability	17
2.6.1	Point of enrollment	17
2.6.2	Withdrawal	17
2.6.3	Lost to follow-up	18
2.6.4	Subject status and classification	18
2.6.5	Enrolment control	18
2.6.6	End-of-study definition	18
2.7	Study methods	18
2.7.1	Data collection	18
2.7.2	Candidate screening	20
2.7.3	Informed consent	20
2.7.4	Questionnaires	21
2.7.5	Baseline visit iPD-patients	26
2.7.6	Half year visit iPD-patients (\pm 100 days)	26
2.7.7	Annual visit iPD-patients (\pm 100 days)	26
2.7.8	Baseline visit relatives	26
2.7.9	Half year visit relatives (\pm 100 days)	27

Contents

2.7.10 Annual visit relatives (\pm 100 days)	27
2.7.11 Magnetic resonance imaging (MRI)	27
2.7.12 Biosamples	34
2.8 Data management	34
2.9 Amendments	34
2.10 Compliance	35
2.10.1 Statement of Compliance	35
2.10.2 Investigator responsibilities	35
2.10.3 Ethics committee	35
2.11 Monitoring	35
2.12 Potential Risks and Benefits	36
2.12.1 Anticipated Adverse Events	36
2.12.2 Risks associated with the study participation	36
2.12.3 Risks associated with the sampling of biodata	36
2.12.4 Risks associated with the MRI	36
2.13 Informed consent	37
2.14 Termination of the study	37
2.15 Study registration and results	37
 3 Appendix	40
3.1 Informed consent form for patients	40
3.2 Informed consent form for relatives	54
3.3 SOP head hair sample extraction	1
3.4 SOP blood sample extraction	1

Chapter 1

Preamble

1.1 Contact information

Role	Contact
Clinical contact	PD Dr. David Pedrosa (principal investigator) Neurology Department, University Hospital of Gießen and Marburg (Marburg site) Baldingerstr. 35043 Marburg david.pedrosa@staff.uni-marburg.de
	Dr. rer. nat. Urs Kleinholdermann (medical coordinator) Neurology Department, University Hospital of Gießen and Marburg (Marburg site) Baldingerstr. 35043 Marburg urs.kleinholdermann@staff.uni-marburg.de
Responsible for MRI-acquisition	Marina Ruppert, M.Sc. Neurology Department, University Hospital of Gießen and Marburg (Marburg site) Baldingerstr. 35043 Marburg marina.ruppert@uni-marburg.de
Study coordination	Mrs. Silvia Jung and Mrs. Evelyn Mahla Neurology Department, University Hospital of Gießen and Marburg (Marburg site) Baldingerstr. 35043 Marburg Silvia.Jung@uk-gm.de Evelyn.Mahla@uk-gm.de
Data protection officer	XXX XXX

XXX
XXX

1.2 Version

Revision Version	Protocol Date	Template number and version	Protocol Section modified	Summary of Changes	Justification for Modification
A	Mai 19th, 2022		-	Initial version	Initial version
B	July 19th, 2022		<i>all</i>	Added further information	Further elaboration of protocol
C	November 24th, 2022		<i>all</i>	Finalised synopsis and determined the course of the study	Further elaboration of protocol

Chapter 2

Protocol

2.1 Introduction

2.1.1 Background

Idiopathic Parkinson's disease (iPD) represents a chronic neurodegenerative disorder manifested by both motor and non-motor symptoms. The physical impairments in iPD have a significant psychosocial impact and lead to considerable losses in patients' quality-of-life (QoL) and a high burden on (informal) caregivers. Several QoL assessment tools have been developed so far, some of which are specific to iPD (10). However, none of the models take into account positive aspects of well-being or a subject's personal attitude (e.g., optimism) but also manifold aspects in someone's life such as lack of social support as possible stress factor or level of integration, to name a few. In the present project, an investigation of iPD-patients' QoL over time will be carried out. For this purpose, a longitudinal assessment using established and validated health-related-quality-of-life (HRQOL)-questionnaires will be performed. In addition, holistic observations are intended using the the so-called CHAPO-model – an approach originally developed for the assessment of life quality of very old people¹. By adapting it to aspects of iPD-patients, the so-called CHAPO-model (11) will be applied in this cohort study. The aim of this project is thus to record QoL in a standardised way over a long period of time. This data will be additionally put into context to biomarkers obtained annually in form of a cranial MRI and data obtained from blood, saliva, urine, hair and stool samples. We envisage the identification of biomedical markers with predictive value for QoL changes. In addition, the approach in this longitudinal study aims at ascertaining the support services needed to better address the needs of family members of iPD-patients. Stress experience, changes in

¹<https://ceres.uni-koeln.de/forschung/nrw80>

sleep patterns and QoL losses over the observation period will be included in the analysis of caregivers to identify a surrogate for adequate support.

2.1.2 Geographic context

iPD is one of the most common neurological diseases. Estimates put the incidence of the disease in Germany at 84.10 per 100.000 people and per year and assume a number of approx. 400.000 people (8). In order to understand the special features of the University Hospital of Gießen and Marburg far as the care of iPD patients is concerned, it is necessary to know the location of Marburg. Approximately 77.000 live in the city of Marburg which is located in the countryside of the centre of Germany. It is a university town and a district town in the federal state of Hesse (cf. Figure ??). Due to its location at about 80.00 km direct distance between the metropolitan areas of Frankfurt am Main and Kassel, the role of the University Hospital of Gießen and Marburgust be understood as the predominant centre for medical care in the district. About 1500 people with iPD are treated there every year. To ensure access to care for patients in the district of Marburg, the Parkinson Netzwerk Allianz Marburg (PANAMA) was founded in 2016 by the Neurology Department. In this care network, different actors work together to facilitate the integration of care services and improve outcomes for patients. At the same time, it is a tertiary centre that combines established treatment services for each stage of the disease with university medicine and offers a series of studies that can provide innovative forms of therapy. This makes it possible to offer modern and tailor-made therapy to people from beyond the region.

In order to represent the diversity of the population of iPD-patients at University Hospital of Gießen and Marburgnd to ensure a balanced study cohort, as many of the treated patients as possible should be given the opportunity to participate in the HESSENKOHRTE. Accordingly, the management of the study imposes on itself to adopt the recruitment strategies that have been successfully tested in previous clinical studies and to adapt them to the requirements of the long-term cohort study. To this end, on the one hand, patients are directly offered participation in the study dur-



Figure 2.1: Location of Hesse in the German Federal Republic

ing their appointments in the outpatient clinic of the hospital or during their inpatient stay in the Neurology Department. Secondly, members of PANAMA will be made aware of the study with the aim of arousing the interest of potential participants. Finally, detailed information will be made available on the media website of University Hospital of Gießen and Marburgo ensure sufficient information (<https://www.uni-marburg.de>).

2.2 Protocol synopsis

Longitudinal digital observation of the holistic quality of the life of patients with idiopathic Parkinson's disease and their caregivers: a prospective observational cohort study

Study objectives	This study aims at observing QoL of 1000 patients suffering from iPD and their relatives over the course of 20 years and relating this to objective changes in the metabolism but also to structural imaging changes during this time.
Study design	Prospective single-center observational cohort study
Planned Number of Subjects	1000.00
Primary Endpoint	Quality of life of the index patient after an observation of up to 20 years
Secondary End-points	<ul style="list-style-type: none"> • Index of the QoL of the relatives of patients after a follow-up of up to 20 years • Changes in motor symptoms of the index patient after up to 20 years • Development of non-motor symptoms over up to 20 years • Changes of the functional imaging over the observational period
Enrollment of participants	Patients suffering from iPD may be enrolled together with their relatives at any point in time.
Study visits schedule	<ul style="list-style-type: none"> • Screening • Baseline Visit • Yearly follow-up • ... • Visit at year 2042 (<i>End-of-Study-visit</i>)
Study Duration	The study will be considered complete after all subjects complete their visit in the year 2042. Hence, the total study duration is estimated to be at most 20 years.
Inclusion criteria iPD-patients	<ul style="list-style-type: none"> • Patients suffering from a clinical diagnosis of iPD according to the recent clinical diagnostic criteria (9) • iPD-stages of I – IV according to the Hoehn & Yahr scale (in the OFF state, i.e., without medication) (4) • Patients aged between 30 and 100 years • Patients with the ability to provide informed consent. In cases where participants lose their capacity to consent at follow-up visits (e.g., due to dementia, etc.), this participant will only be allowed to continue if a legal representative (proxy, guardian) provides informed consent to further participation on behalf of the participant. In this case, the legal representatives will be provided with a separate consent form.

Exclusion criteria iPD-patients	<ul style="list-style-type: none"> Patients suffering from a clinical diagnosis of atypical Parkinson's syndrome in a first instance. Patients enrolled who were later characterized as atypical Parkinson syndroms will not be excluded. iPD-stages of V according to the Hoehn & Yahr scale (in the OFF stage, i.e. without medication) (4) The use of magnetic fields in the MRI examination excludes the participation of persons who have electrical devices (e.g., cardiac pacemakers, medication pumps, etc.) or metal parts (e.g., screws after bone fracture) in or on their bodies. Women who are pregnant will not receive MRI. Subjects who do not want to be informed about possible incidental findings are also not allowed to participate in the imaging part of the study.
Inclusion criteria iPD-patients' relatives	<ul style="list-style-type: none"> Relatives of patients included in the study according to the abovementioned criteria Subjects with the ability to give informed consent
Exclusion criteria iPD-patients' relatives	Relatives who are unable to give informed consent cannot be considered for study participation
Statistical methods	Due to a large number of possible primary endpoints for consideration, a multitude of analyses will be conducted to examine changes and variability over the 20 years. Analyses will include logistic, linear, and longitudinal models for assessing these data, among others. Primary interest will focus on established and longterm measures of quality-of-life (such as the PDQ39(5)) but also of clinical severity such as the MDS-UPDRS(2). For the secondary endpoints, clinical, imaging, and biological verification studies, on promising biological markers in study subsets using stored collected samples could be performed. These studies may vary substantially depending on the type of marker and the data available.
Statistical test method	According to the primary endpoint and the envisaged number of participants, ANOVA will be conducted in order to determine the predictors of decreases in QoL during the iPD-patients' course. Furthermore, studies correlating QoL to the identified markers and results in imaging should be performed.
Sample Size Parameters	This is a longitudinal cohort study where the number of participants is determined by the number of resources available. The number of participants is therefore composed of the expected number of patients in the district and the resources available to the centre (University Hospital of Gießen and Marburg).

2.3 Study objectives and endpoints

2.3.1 Study objectives

The primary aim of the HESSENKOHORTE is to deepen the understanding of the development of QoL in iPD-patients and to identify factors with favourable or detrimental impact thereon in an average German cohort. Furthermore, the study aims at improving our understanding of the diseases' impact on the caregivers and to find out which factors or forms of structural support make these family caregivers more resilient to those burdens resulting while caring for a person with iPD.

2.3.2 Primary study endpoint

The primary endpoint of the HESSENKOHORTE is the index patients' QoL. For that, a model was developed which measures not only the disease related aspects of life quality (Challenges and Opportunities for Parkinson's Disease Patients (CHAPO)) but also additional factors which foster QoL and thus go beyond healthcare-related issues. This will be ascertained along with established questionnaires such as the PDQ39(5), or the World Health Organization Quality of Life (WHOQoL)(3) and may be related to other characteristics of included patients.

2.3.3 Secondary study endpoint

According to the large number of possible analyses and secondary endpoints for consideration, the authors foresee a substantial number of analyses to be conducted in order to contemplate changes over time. Yet, a list of a few possible secondary endpoints should be named:

- Changes in motor symptoms of the index patient after up to 20 years
- Development of non-motor symptoms over up to 20 years
- Changes of the structural imaging over the observational period

Irrespective of the unique characteristics of a study on QoL of people with iPD, standard examinations of iPD-patients should also be carried out as far as the secondary endpoints are concerned. At this point, motor along with non-motor symptoms should be mentioned as the most common symptoms encountered. The former constitute the hallmark of the disease, whereas the latter are increasingly recognized as responsible for huge losses in QoL (Quelle). The extent of motor symptoms will be operationalised via part III of the MDS-UPDRS(2). Non-motor symptoms will be measured using the Non-Motor Symptom Questionnaire (NMSQ)

a measure able to capture a wide variety of different aspects with regard to this symptom domain.

2.4 Study design

The HESSENKOHORTE is a longitudinal, observational, natural history study to assess QoL progression in study participants suffering from iPD. The intended cohort size of 1000 will be comprehensively assessed for a maximum of five years. All subjects along with their relatives will undergo clinical assessments (motor, non-motor, cognitive neuropsychiatric and QoL) and imaging assessments, and will be asked to donate biosamples including blood, urine, saliva, hair and stool. Participants will also be asked to respond to questionnaires and provide digital data as part of the HESSENKOHORTE.

2.4.1 Scale and duration

The study will accompany up to 1000 patients over at most 20 years to enable a profound insight into the course of patients' and relatives' QoL.

2.4.2 Justification for study design

The HESSENKOHORTE is a single-centre, longitudinal and observational follow-up assessment of iPD-patients' QoL. This unique primary endpoint will be assessed using a newly developed questionnaire, the main feature of which is a holistic assessment that looks not only at disease-related limitations but also at existing resources and the social environment of those affected (11). Accordingly, the inclusion of relatives is fundamental to obtain effects of the disease on the patient's entire environment. The comparatively large number of subjects should provide a good insight into the lives of iPD-patients with their multi-layered phenotypes, but also offer possibilities for diverse investigations through the additional recording of biosamples.

2.4.3 Hypotheses

The primary endpoint 2.4.3 of the study is the development of iPD-patients' QoL over the course of up to 20 years. The HESSENKOHORTE thereby addresses the following main scientific hypotheses:

- Exploratory analysis of the development of quality-of-life over the course of the disease.

The design of the study is based on the currently accepted assumption that QoL of iPD-patients correlates significantly with the symptom severity. It can also be assumed that the QoL of those affected strongly relates to that of their relatives. The present study design is intended to contribute to its longitudinal assessment, but especially to allow exploratory studies in the course of or at the end of data collection, which could provide information on whether certain factors in the behavioural data, the imaging or the biospecimens provided could have a predictive value.

2.4.4 Planned analyses

Our main method for assessing our hypotheses are linear regression and correlation analyses. In particular we will analyse the correlation between the QoL of the index patient and of her relatives and caregivers. In order to extend this analysis we will assess different influencing factors as e.g. age, gender, symptom burden (motor and non-motor). Furthermore in an attempt to elucidate the causal form of the interdependence we will analyse how QoL of patients/caregivers at earlier timepoints relates to QoL of caregivers/patients at a later point in time.

With regard to our hypothesis concerning the prediction of disease progress, we will primarily rely on linear regression methods. We will try to offer models predicting disease symptoms at the end of the study compared to the status at earlier timepoints. While we first will look at a linear relationship we will also consider more complicated models when they are necessary to model disease progress convincingly. Also in this analysis mediating or moderating variables especially from sociodemographic data may play a role and will accordingly be considered.

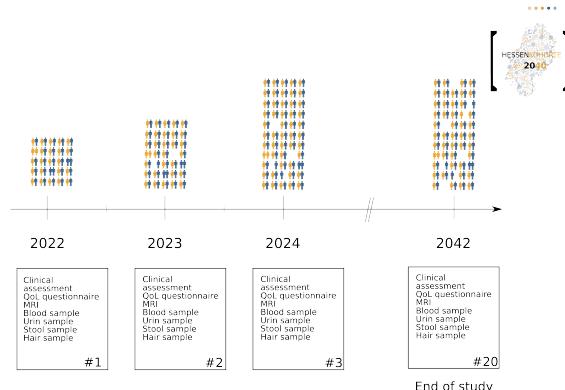


Figure 2.2: Schematic overview of the planned analyses. Subjects will be enrolled subsequently and will receive regular follow-ups. In addition to clinical data in form of different questionnaires, biomarkers including cranial MRI, blood, saliva, urine, hair and stool samples will be collected at an annual basis.

2.5 Subject selection

2.5.1 Study population and Eligibility

Study candidates will be drawn from the patients treated in the Neurology Department of the University Hospital of Gießen and Marburg Marburg site, as either in- or outpatients. Moreover, patients suffering from iPD may submit a request for participation in the study. The inclusion and exclusion criteria (cf. Section 2.5.2) are checked by one of the study physicians, who are responsible for the final decision. Advertising for the study can be found in the form of a flyer, which is available in the Department of Neurology, but also in the form of an internet homepage, where the project will be presented to the public.

2.5.2 Inclusion and exclusion criteria iPD-patients

Subjects who meet all the following inclusion criteria may be given consideration for inclusion in this cohort study, provided no exclusion criteria are met (for both, cf. table 2.2).

Table 2.2: *Inclusion and exclusion criteria for iPD-patients to participate in the HESSENKOHORTE*

<ul style="list-style-type: none">• Patients suffering from a clinical diagnosis of iPD according to the recent clinical diagnostic criteria (9)• iPD-stages of I - IV according to the Hoehn & Yahr scale(4) (in the OFF stage, i.e., without medication)• Patients with the ability to provide informed consent. In cases where participants lose this capacity at follow-up visits (e.g., due to dementia, etc.), participants will only be allowed to continue if legal representative provides informed consent to further participation on his or her behalf. In this case, the legal representative will be provided with a separate consent form ??	<ul style="list-style-type: none">• Patients suffering from a clinical diagnosis of atypical Parkinson's syndrome in a first instance. Patients enrolled who were later characterized as atypical Parkinson syndrome will not be excluded.• iPD-stages of V according to the Hoehn & Yahr scale (4) (in the OFF stage, i.e. without medication)• The use of magnetic fields in the MRI examination excludes the participation of persons who have electrical devices (e.g., cardiac pacemakers, medication pumps, etc.) or metal parts (e.g. screws after bone fracture) in or on their bodies.
	<ul style="list-style-type: none">• Women who are pregnant will not receive MRI scans.• Subjects who do not want to be informed about possible incidental findings are also not allowed to participate in the imaging part of the study.

2.5.3 Inclusion criteria iPD-patients' relatives

Only if a patient is included, the relatives may be asked for participation in the study. Subjects who agree to take part in the HESSENKOHORTE must meet all the following inclusion and exclusion criteria (cf. Table 2.4).

Table 2.4: *Inclusion and exclusion criteria for relatives of iPD-patients to participate in the HESSENKOHORTE*

<ul style="list-style-type: none"> • Relatives of iPD-patients included in the study according to the abovementioned criteria (cf. Table ??) • Relatives with the ability to give informed consent 	<ul style="list-style-type: none"> • Relatives who are unable to give informed consent
--	---

2.6 Subject accountability

2.6.1 Point of enrollment

Subject will be considered enrolled at the time of the study-specific informed consent form (ICF) execution. No study-related procedures or assessments can take place until the ICF is signed.

2.6.2 Withdrawal

All enrolled subjects (including those who have dropped out) must be recorded and documented. In case participants drop out of the study, an end-of-study form (??) must be filled out and asked for the reasons for dropping out.

Reasons for withdrawal include but are not limited to:

- subject or relative choice to withdraw consent
- lost to follow-up
- pregnancy²
- implantation of electrical devices or metal parts in or on the body²

Subjects may withdraw at any time, with or without reason, and without prejudice to further treatment. Applicable case report form (CRF) up to the point of subject withdrawal

² only MR-imaging will be discontinued during pregnancy or from the moment of an implantation onwards.

and an end-of-study form 3 must be completed. Any subject deemed lost to follow-up should have a minimum of three documented attempts to contact him/her prior to completion of the end-of-study form. Additional study data may no longer be collected after the point at which a subject has been withdrawn from the study or withdraws consent, for whatever reason. Data collected up to the point of subject withdrawal may be used. Subjects withdrawn after completing the implant procedure will not be replaced

2.6.3 Lost to follow-up

Patients who do not react to the invitation to fill ou the questionnaires will be contacted in total three times per mail or e-mail : 30 days before the planned visit, at the date of the visit and 30 days thereafter. If there is no answer to this third time, patients will be contacted per telephone in order to find out if there is a problem. Patients who cannot be contacted will receive the same number of mails/calls one year and two years after. In case of three years without response, an end-of-study form will be filled out and the subject is excluded. Vacant places due to excluded subjects may be filled up 5 and 10 years after the onset of the study.

2.6.4 Subject status and classification

A subject will be considered enrolled in this study at the time of the study-specific ICF execution.

2.6.5 Enrolment control

The overall enrollment in the study will be capped at 1000 participants.

2.6.6 End-of-study definition

The study is considered complete when 20 years from the first enrolment are over, in the year 2042.

2.7 Study methods

2.7.1 Data collection

The data collection schedule is shown in Table ??

Table 2.6: Data collection schedule for iPD-patients enrolled in the HESSENKOHORTE

Visit	Screening	Baseline visit	Year 1,2,3,4, ... , 20 Visit	Half-year visits in between	Unscheduled Visit
Informed Consent	×			× ^a	× ^a
Process					
Eligibility criteria		×			
Subject demographics	×		× ^b	× ^b	
MDS-UPDRS	×		×		× ^a
NMSQ	×		×		×
CHAPO	×		×		×
Bloodsample	×		×		
Urine sample	×		×		
Saliva sample	×		×		
Hair sample	×		×		
Stool sample	×		×		

^aMust be obtained again, in case there is a legal representative^bAll subjects will be asked to disclose possible changes^cmay be ascertained and entered into database

Table 2.8: *Data Collection Schedule for patients' relatives enrolled in the HESSENKOHORTE*

Visit	Screening	Baseline visit	Year	Half-year	Unscheduled
			1,2,3,4,5, ... , 20 Visit	visit in between	Visit
Informed		x			
Consent					
Process					
Eligibility		x			
criteria					
Subject de- mographics		x		x ^a	x ^a
Questionnaire		x		x	x ^b
X					

^aAll subjects will be asked to disclose possible changes

^bmay be ascertained and entered into database

2.7.2 Candidate screening

Subjects will be screened for participation in the study based on study inclusion and exclusion criteria as listed in Section 2.5. Subjects who have provided informed consent and who have been determined to not meet all eligibility requirements will not be considered.

2.7.3 Informed consent

Written informed consent must be obtained from potential study candidates and enrollment is only valid, after subjects sign and date the ICF.

- Subjects will be asked to sign the ICF before study-specific tests or procedures are performed.
- The idea of the study must be explained, and subjects must be given the time and opportunity to ask questions and have those questions answered to their satisfaction.
- The ICF is study specific and has been approved by the ethics committee.

- Written informed consent must be recorded appropriately by means of the subject's dated signature.

2.7.4 Questionnaires

a Challenges and Opportunities for Parkinson's Disease Patients

b Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale

The MDS-UPDRS evaluates various aspects of iPD-patients, including non-motor and motor symptoms. It consists of four parts:

- Part I: Experiences of daily living (non-motor symptoms), including 13 items.
 - A: Behavioral problems of the patient, as evaluated by the examiner.
 - B: Part on non-motor symptoms completed by the patient, with the assistance of a caregiver if necessary, but independent of the investigator.
- Part II: Experiences of daily living (motor aspects) with 13 items. This part is also a self-report questionnaire to be completed by the patient, with the assistance of a caregiver if necessary, but independent of the investigator.
- Part III: Motor examination with 18 items. All instructions are read to the patient by the examiner or demonstrated directly, so that this part is completed by the examiner.
- Part IV: Motor Complications with 6 items. This part contains instructions for the examiner and also instructions to be read to the patient. It combines patient-related information with clinical observations and assessments by the examiner.

c Montréal Cognitive Assessment (MoCa)

The Montréal Cognitive Assessment evaluates the performance in different cognitive domains using 16 items. The 30 questions test cognitive abilities such as memory, language production, contextual thinking, attention and concentration, behavior, arithmetic, temporal and spatial orientation, and the ability to recognize complex shapes and patterns. Scores result from the correct completion of the tasks, whereby the cognitive performance in the individual domains but also as an overall score can be quantified. The Montréal Cognitive Assessment (MoCa) was developed in 2005 (Nasreddine et al. 2005) and has been used in clinical practice since then. The test must be administered by an examiner, who is separately trained and an assessment sheet, a pen and stopwatch are needed. The duration is about 10 minutes.

Psychometrics:Table 2.10: *Psychometrics for the Montréal Cognitive Assessment*

	Value	Source
Standard error of measurement (SEM)		
Minimal clinical difference		
Normative data	<ul style="list-style-type: none"> • 26.20 ± 2.90 • 26.10 ± 2.50 German subjects 	Hoops et al. 2009, (?) (7)
Internal consistency	Cronbach's $\alpha = 0.83$	Nasreddine et al. 2005
Construct validity	Poor correlation with premorbid IQ ($r = 0.19$, $p < 0.05$)	Dalyrimple et al. 2010
Test/retest reliability	Excellent intraclass correlation (ICC) of 0.79, Correlation Coefficient = 0.92, $p < 0.00$	Gil et al. 2008, (7)
Interrater validity/reliability	Excellent intraclass correlation (ICC) of 0.81	Gil et al. 2008,

d Non-Motor Symptom Questionnaire, (NMSQ)

The NMSQ is a 30-item rater-based scale designed to assess a broad spectrum of non-motor symptoms in patients with Parkinson's disease (PD). (PD). The NMSQ measures the severity and frequency of non-motor symptoms across nine dimensions.

e Beck's Depression Inventory (BDI)

The Beck's Depression Inventory measures the severity of depressive symptoms. It consists of 21 items measuring symptoms on a scale from 0 - 3. The questionnaire was first introduced in 1991 (1) and revised to the current version in 1996 (?). The self-administered test takes 5-10 minutes to be completed but does not require any special training. Answers are added for the

total score, so that results range in a scale of 0-63 points. Higher scores thereby correspond to more severe symptoms. Since its development, the Beck's Depression Inventory (BDI) has been used to quantify depressive symptoms in non-specific populations, but particularly in patients with stroke, spinal cord injury and iPD.

Scores:

- 0–12: no depressive symptoms or clinically inapparent
- 13–19: mild depressive syndrome
- 20–28: moderate depressive syndrome
- > 29 severe depressive syndrome

Psychometrics:

Table 2.12: *Psychometrics for the Beck's Depression Inventory*

	Value	Source
Standard error of measurement (SEM)		
Minimal clinical difference		
Normative data		
Internal consistency	<ul style="list-style-type: none"> • Excellent for iPD-patients, Cronbach's $\alpha = 0.88$ • Excellent for non-specific populations, Cronbach's $\alpha = 0.81$ 	Levin et al. 1998 Beck and Steer 1998
Construct validity	0.48 to 0.79 in psychiatric outpatients	Beck 1998, Beck 1996, Snyder 2000
Test/retest reliability	Excellent intraclass correlation (ICC) of 0.88 in iPD-patients	Visser et al. 2006, Richter 1998
Interrater validity/reliability		

f Copenhagen Burnout Inventory (CBI)

The Copenhagen Burnout Inventory assesses the presence or severity of symptoms indicative of burnout. In the shorter version used, the questionnaire consists of 19 items that scale the extent of physical and psychological fatigue in relation to personal, work-related and client-related burnout. The CBI was introduced in 2005 by Kristensen et al. () and is self-administered without separate training. The duration is about 5 - 10 minutes. For the scaling, scores range from 1 (“never/very rarely” or “to a very low degree”) to 5 (“very often” or “to a very high degree”), resulting in a total score of 19 - 95 by adding the individual scores or individual scales for personal burnout (6-30), work-related burnout (7-36) and client-related burnout (6-30). A higher score represents higher stress levels and increased likelihood of burnout.

Psychometrics:Table 2.14: *Psychometrics for the Copenhagen Burnout Inventory*

	Value	Source
Standard error of measurement (SEM)		
Minimal clinical difference		
Normative data	<ul style="list-style-type: none">• Personal burnout: 35.90• Work-related burnout: 33.00• Client-related burnout: 30.90	(6)
Internal consistency		
Construct validity		
Test/retest reliability		
Interrater validity/reliability		

g Coping Inventory for Stressful Situations (CISS)

The Coping Inventory for Stressful Situations (CISS) is an instrument for the assessment of coping style. It assesses three different styles: task-oriented coping, emotion-oriented coping and avoidance-oriented coping which in turn can be subdivided into social distraction-oriented coping and more general distraction-oriented coping.

h Multidimensional Fatigue Inventory

Fatigue is a state where a person experiences a reduced level of energy in daily life activities. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) is an instrument which measures fatigue via 20 different items on five subscales: general fatigue, physical fatigue, mental fatigue, reduced motivation and reduced activity.

i Parkinson's disease caregiver burden Questionnaire (PDCB)

The Parkinson's disease caregiver burden Questionnaire (PDCB) is a questionnaire specifically aiming at caregiver burden for caregivers of patients with Parkinson's disease (PD). It assesses the caregivers burden on the seven subscales of physical burden, sleep disruption, patient symptoms, responsibilities, patient medications, social burden as well as patient and self-relationship. Furthermore a global measure of caregiver burden is given.

j Patient Health Questionnaire**k Perceived Stress Scale (PSS)**

The perceived stress scale is an instrument for the assessment of the subjective stressfulness of different life events across the last month. A global score is obtained which can be used to subdivide subjects into groups of low stress (0-13 points), moderate stress (14-26 points) and high stress (27-40 points).

l World Health Organization Quality of Life (WHOQoL)

The WHOQoL is a detailed, standardized measure of ones Quality of Life (QoL) which is available in many languages and puts an emphasis on cross-cultural comparability. It features 100 questions which can be assessed with six domain scores, 24 *facet* scores as well as a global QoL *facet* score. The domain scores describe QoL on the following dimension: physical, psychological, level of independence, social relationships, environment, and spirituality.

m Zarit Burden Interview (ZBI-22)

The Zarit Burden Interview (ZBI-22) is a questionnaire assessing the burden of a caregiver caring for another person on a 22 item scale. It is one of the most commonly used tools to assess this type of burden.

2.7.5 Baseline visit iPD-patients

All potential candidates will undergo screening procedures (cf. Section 2.7.2). Subjects may neither have to be on stable anti-parkinsonian medications prior to informed consent nor have to be regularly treated at the University Hospital of Gießen and Marburg. Those subjects who meet all inclusion criteria and none of the exclusion criteria (cf. Table 2.2) may be enrolled. The baseline visit may occur anytime after screening and will serve as the final determination of eligibility in the study. The following data from questionnaires should be collected from patients:

- General Assessments
 - Demographic data and personal information
 - Medication schedule
- CHAPO
- NMSQ
- Blood sample
- Urine sample
- Saliva sample
- Hair sample
- Stoolsample

2.7.6 Half year visit iPD-patients (\pm 100 days)

2.7.7 Annual visit iPD-patients (\pm 100 days)

2.7.8 Baseline visit relatives

This study is intended as inclusion of dyads of patients and relatives. All potential candidates will undergo screening procedures as listed in Section 2.7.2 to determine their eligibility in

the study. Subjects may neither have to be on stable anti-parkinsonian medications prior to informed consent nor have to be regularly treated at the University Hospital of Gießen and Marburg. Those subjects who meet all inclusion criteria and none of the exclusion criteria (cf. 2.5) may be enrolled. The baseline visit may occur anytime within the screening period and will serve as the final determination of eligibility in the study. For the relatives, the following data from questionnaires will be collected:

- General Assessments
 - Demographic data and personal information
 - Relationship to patients
 - Experiencing respect in the patient-family relationship
- Beck's Depression Inventory – BDI
- Copenhagen Burnout Inventory – CBI
- Coping Inventory for Stressful Situations – CISS
- Multidimensional Fatigue Inventory – MFI-20
- Montréal Cognitive Assessment – MoCa
- Parkinson's disease caregiver burden Questionnaire – PDCB
- Patient Health Questionnaire – PHQ
- Perceived Stress Scale – PSS
- World Health Organization Quality of Life – WHOQoL
- Zarit Burden Interview – ZBI-22

2.7.9 Half year visit relatives (\pm 100 days)

2.7.10 Annual visit relatives (\pm 100 days)

2.7.11 MRI

Every iPD-patient will receive MR-imaging if no contraindication exists and at the request of the respective patient. With the aim of producing the greatest possible synergistic effects

with other large studies at the centre and to ensure a high quality of the sequences, the programme to be run was based on the PPMI study³. Further details are disclosed below.

a Overview of MR-imaging

Table 2.16: *Overview on the MRI-sequences in use during the HESSENKOHORTE⁴*

Sequence Name	Series Description
T1-weighted, 3D volumetric sequence	3D T1-weighted
2D Gradient-echo T2*-weighted EPI (BOLD)	rsfMRI_RL
Repeat 2D Gradient-echo T2*-weighted EPI (BOLD)	rsfMRI_LR
NM-MT	2D GRE-MT
DTI	DTI_RL
Repeat DTI	DTI_LR
3D T2 FLAIR	3D T2 FLAIR

b Procedure of the imaging

Participants should be positioned comfortably and correctly to minimize motion during the scan. Furthermore, technicians will be instructed to comply with the following:

- Subjects should be informed about the total acquisition time and positioned for maximum comfort.
- The head of the subjects must be positioned comfortably and supine in the head coil to minimize any motion during the scan.
- Proper back support, and support under the knees shall ensure greater comfort, and lead to less motion in the scan.
- There should be no left-right or ear-to-shoulder head tilt, and the participant's neck should not be hyper- extended or retracted.
- Subject's head should be centered in the head coil using the nasion as an anatomical landmark. It is recommended to ensure participants being positioned high enough in the coil to avoid loss of signal at the inferior aspects of the brain.

³<https://www.ppmi-info.org/>

³protocol is identical to the one used by the Parkinson's Progressive Marker Initiative (PPMI)-study

⁴protocol is identical to the one used by the PPMI-study

- Immobilization devices, such as velcro straps, or foam padding should be used to reduce motion.
- The positioning lasers should be used to send the nasion to the magnets isocenter.

If the length of a participant's neck does not allow for proper positioning in the head coil, please document this on the MRI Acquisition Document along with any other pertinent information regarding the participant's scanning session.

c T1-weighted, 3D volumetric sequence

Table 2.18: *Details on T1-weighted MRI-sequence*

T1-weighted, 3D volumetric MRI-sequence during the HessenKohorte, e.g. MP-RAGE, IR-FSPGR	
Series description	3D T1-weighted
Plane	Sagittal
Slice thickness (mm)	1.0 (slice thickness must remain consistent across timepoints)
Number of slices	192 (slice thickness may be adjusted to 1.2 mm to cover brain iff absolutely necessary. No adjustments of number of slices)
Voxel size (mm)	1.0 × 1.0 mm in plane resolution
Phase encode direction	Anterior Posterior (AP)
Matrix	256 × 256 (the use of interpolation, zero-filling or a ZIP factor is not permitted)
TR/TE/FA/ other parameters	Will be defined by Invicro according to the scanner
FoV	256 mm (full FoV required, no rectangular FoV)
Scan time	~ 7 min
Further explanations	The FOV must include the entire brain anatomy including the vertex, cerebellum and pons. Slices should be oblique sagittal, angled along the longitudinal fissure on both the axial and coronal localizers. To avoid artifacts, position the participant such that there is sufficient empty space around the head: approximately 1.5 cm of air or more above the top of the head, and leave 3 - 4 blank slices on either side of the head. Avoid nose ghosting.

*protocol is identical to the one used by the PPMI-study

d 2D Gradient-echo T2*-weighted EPI
Table 2.20: *Details on T2-weighted MRI-sequence*

2D-Gradient-echo T2*-weighted EPI (e.g., ep2d_BOLD)	
Series Description	rsfMRI_RL
Plane	Axial Oblique, plane parallel to AC-PC line
Slice thickness (mm)	3.5 with no gap
Number of Slices	~40
Phase encode dir.	R >> L
Matrix	64 × 64
FOV	224 × 224 mm
Repetition Time (ms)	2500
Echo Time (ms)	30
Flip angle	80
Slice order	Interleaved
Number of measurements	240 (10 min total scan time)
In-plane acceleration	GRAPPA or SENSE (factor of 2)
Instructions	Keep the eyes open and remain still
Scan Time	~10 min
Further explanations	Please instruct the participant to keep their eyes open during the entire scan. You can instruct them to focus on a point on the mirror or scanner. Check with the participant immediately after the scan to verify they kept their eyes open and did not fall asleep. No audio or video presentation should be made during the scan. Position the axial resting state fMRI slices along the AC-PC plane with care that there is one slice above the vertex, and then cover the rest of the brain and as much of the cerebellum as possible with the remaining slices. The slices should be centered in the axial plane to prevent aliasing in the Anterior/Posterior direction (see Figure 4 ??). TR/TE should not be changed.

e REPEAT 2D Gradient-echo T2*-weighted EPI

Table 2.22: Details on REPEAT T2-weighted MRI-sequence

REPEAT 2D Gradient-echo T2*-weighted EPI	
Series Description	rsfMRI_LR
Plane	Axial Oblique, plane parallel to AC-PC line
Slice thickness (mm)	3.5 with no gap
Number of Slices	~40
Phase encode dir.	L >> R
Matrix	64 × 64
FOV	224 × 224 mm
Repetition Time (ms)	2500
Echo Time (ms)	30
Flip angle	80
Slice order	Interleaved
Number of measurements	10 (25 sec total scan time)
In-plane acceleration	GRAPPA or SENSE (factor of 2)
Instructions	Keep the eyes open and remain still
Further explanations	Repeat the above scan with the phase encoding direction updated to L » R, and the number of measurements updated to “10”. All other parameters should be held constant. Recommended imaging parameters for the repeat resting state fMRI sequence can be referenced in Table 6.

f 2D Gradient recalled echo with MT preparation

Table 2.24: Details on REPEAT T2-weighted MRI-sequence

2D-Gradient-echo T2*-weighted EPI (e.g., ep2d_BOLD)	
Series Description	rsfMRI_RL
Plane	Axial Oblique, plane parallel to AC-PC line
Slice thickness (mm)	3.5 with no gap
Number of Slices	~40
Phase encode dir.	R >> L
Matrix	64 × 64
FOV	224 × 224 mm
Repetition Time (ms)	2500
Echo Time (ms)	30
Flip angle	80
Slice order	Interleaved
Number of measurements	240 (10 min total scan time)
In-plane acceleration	GRAPPA or SENSE (factor of 2)
Instructions	Keep the eyes open and remain still
Scan Time	~10 minutes
Further explanations	Please instruct the participant to keep their eyes open during the entire scan. You can instruct them to focus on a point on the mirror or scanner. Check with the participant immediately after the scan to verify they kept their eyes open and did not fall asleep. No audio or video presentation should be made during the scan.

g 2D Diffusion-weighted EPI

Table 2.26: Details on 2D Diffusion-weighted EPI

2D Gradient-echo T2*-weighted EPI (eg ep2d_BOLD)	
Series Description	DTI_RL (and DTI_LR for the repeated scan with reverse PE)
Plane	Straight Axial
Slice thickness (mm)	2.0 with no gap
Number of Slices	~80
Phase encode dir.	R >> L
Matrix	128 × 128*
FOV	256 × 256 mm
Repetition Time (ms)	~ 10.000.00
Echo Time (ms)	~80
Flip angle	90
Slice order	Interleaved
Number of directions	32
b-VALUE	0 and 1000 s/mm ² (B=0 images interleaved throughout if possible in product sequence)
Instructions	Keep still
Scan Time	~8 minutes
Further explanations	Please instruct the participant to keep still during the entire scan. DTI should be acquired with 32 directions. Slices should cover top of the brain down to base of cerebellum. Two sequences with reversed phase encoding direction should be acquired in full to correct for susceptibility induced distortions. If acquiring a phantom scan, only one sequence with reverse phase encoding direction should be acquired

h 3D T2 FLAIR! (FLAIR!) SequenceTable 2.28: *Details on T2-weighted FLAIR! Sequence*

3D T2 FLAIR! Sequence	
Series Description	3D T2 FLAIR
Plane	Sagittal
Slice thickness (mm)	1.0 – 1.2 (slice thickness must remain consistent)
Number of slices	192 (please adjust slice thickness up to 1.2 mm to cover brain, not the number of slices)
Voxel size (mm)	1.0 × 1.0 mm in plane resolution
Phase encode dir.	Anterior-Posterior (AP)
Matrix	256 × 256 (the use of interpolation, zero-filling or a ZIP factor is not permitted)
TR/TE/FA/other parameters	Will be defined by Invicro according to the scanner
FOV	256 mm (full FOV required, no rectangular FOV)
Scan Time	~7 minutes
Further explanations	The FOV must include the entire brain anatomy including the vertex, cerebellum and pons. To avoid artifacts, position the participant such that there is sufficient empty space around the head: approximately 1.5 cm of air or more above the top of the head, and leave 1 - 2 blank slices on top of the head. Avoid nose ghosting.

2.7.12 Biosamples**a Hair****b Saliva****c Urine****d Blood****e Stool****2.8 Data management****2.9 Amendments**

In case of protocol changes possibly affecting the rights, safety or welfare of any subjects or scientific integrity of the data, a protocol amendment will be completed. Appropriate approvals (especially from the ethics committee) of the revised protocol must be obtained prior to its implementation.

2.10 Compliance

2.10.1 Statement of Compliance

This study will be conducted in accordance with ICH-GCP and with the ethical principles originating in the Declaration of Helsinki.

2.10.2 Investigator responsibilities

a Delegation of responsibilities

When specific tasks are delegated, the Principal Investigator is responsible for providing appropriate training if necessary and adequate supervision of those to whom tasks are delegated. The investigator is accountable for regulatory violations resulting from failure to adequately supervise the conduct of the clinical study.

2.10.3 Ethics committee

The investigational site has obtained the approval of the local ethics committee for the clinical investigation. A copy of the written approval of the protocol can be found in the Appendix (cf. chapter 3). Any amendment to the protocol will require its review and approval before any changes are implemented to the protocol. Besides, all changes to the ICF will have to be approved, as well. In case of an extension of the study to further centers, an ethics approval must be obtained by the respective ethics committee.

2.11 Monitoring

The majority of actions and exams during the HESSENHOHORTE are observational, so no interventions take place. Therefore, neither adverse events Adverse event (AE) nor serious adverse events Serious adverse event (SAE) are expected (cf 2.12.1). Nevertheless, all imaging sequences will be examined for pathological findings and participants will be followed up in case of incidental findings so that further action can be taken. In addition, in the event of an adverse event during blood collection, the relevant study coordinator will be informed within 24 hours so that further action can be initiated if necessary. Information on the risks of the study can be found in the following section (??).

2.12 Potential Risks and Benefits

2.12.1 Anticipated Adverse Events

Due to the nature of the HESSENKOHORTE as observational study, most medial events and emergencies are not deemed Adverse event. Falls, infections and even death occur naturally in the course of iPD, so that this study only aims at documenting these events to learn more about the natural course of the disease. AE in the sense of this study are only those events which wouldn't have happened without study participations. These are exclusively complications arising from the sampling of data.

2.12.2 Risks associated with the study participation

No particular medical risks are associated with participating in the HESSENKOHORTE since all participants have access to the standard of care treatment of their condition. Risks associated with the study participation thus only arise from sampling of the data, which will be discussed below.

2.12.3 Risks associated with the sampling of biodata

While the collection of stool, hair, urine and saliva is not associated with any particular risk, the collection of blood carries the usual, rather low, risks of numbness due to nerve injury or infection at the site of the venepuncture. The participants will be informed about these risks and measures will be taken to minimise them: blood will only be taken by experienced personnel who should preferably take blood in the supine position. In the event of an AE, documentation and notification of a doctor familiar with the study will be made, who can take further steps if necessary.

2.12.4 Risks associated with the MRI

MRI is a radiologic method avoiding X-ray radiation and is in general well tolerated. The main risk arises from participants bringing metal items into the MRI scanner which is dangerous due to the potent magnetic field therein. Those items may either be medical or aesthetic implants, remnants of former accidents or war experiences or may accidentally be kept, e.g. in the pocket before entering the MRI scanner. During this study every participant will be thoroughly informed with regard to this risk before each MRI measurement. Other potential issues will also be addressed such as the loud noise and the narrow space within the MRI

scanner. With regard to the former participants will receive medical grade ear protection to prevent hearing loss by reducing sounds to harmless intensities. With regard to psychological problems due to narrow space, subjects will be screened before the measurement for any prior signs of claustrophobia. During the MRI participants may stop the scans any time via a *panic button* handed over to them as soon as they enter the device.

2.13 Informed consent

Participants can only be included in the study after they have been adequately informed and have signed the ICF. The documentation in this regard can be found in the appendix of this document. (cf. 3).

2.14 Termination of the study

The study will be terminated when the last subject has had her/his last visit in the year 2042 and the end-of-visit-form has been filled out.

2.15 Study registration and results

The study was registered at the Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS) (number: ??). Scientific results will be published at international, renowned and peer-reviewed Journals with open access. All data will be made public on a homepage designated at providing information about the HESSENKOHORTE.

Bibliography

- [1] A. T. Beck, R. A. Steer, G. K. Brown, et al. *Beck depression inventory*. Harcourt Brace Jovanovich New York:, 1987.
- [2] C. G. Goetz, S. Fahn, P. Martinez-Martin, W. Poewe, C. Sampaio, G. T. Stebbins, M. B. Stern, B. C. Tilley, R. Dodel, B. Dubois, et al. Movement disorder society-sponsored revision of the unified parkinson's disease rating scale (mds-updrs): process, format, and clinimetric testing plan. *Movement disorders*, 22(1):41–47, 2007.
- [3] T. W. Group. The world health organization quality of life assessment (whoqol): development and general psychometric properties. *Social science & medicine*, 46(12):1569–1585, 1998.
- [4] M. Hoehn and M. Yahr. Parkinsonism: onset, progressive and mortality. *Neurology*, 17:427–42, 1967.
- [5] C. Jenkinson, R. Fitzpatrick, V. Peto, R. Greenhall, and N. Hyman. The parkinson's disease questionnaire (pdq-39): development and validation of a parkinson's disease summary index score. *Age and ageing*, 26(5):353–357, 1997.
- [6] T. S. Kristensen, M. Borritz, E. Villadsen, and K. B. Christensen. The copenhagen burnout inventory: A new tool for the assessment of burnout. *Work & stress*, 19(3):192–207, 2005.
- [7] Z. S. Nasreddine, N. A. Phillips, V. Bédirian, S. Charbonneau, V. Whitehead, I. Collin, J. L. Cummings, and H. Chertkow. The montreal cognitive assessment, moca: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4):695–699, 2005.
- [8] M. Nerius, A. Fink, and G. Doblhammer. Parkinson's disease in germany: prevalence

- and incidence based on health claims data. *Acta Neurologica Scandinavica*, 136(5):386–392, 2017.
- [9] R. B. Postuma, D. Berg, M. Stern, W. Poewe, C. W. Olanow, W. Oertel, J. Obeso, K. Marek, I. Litvan, A. E. Lang, et al. Mds clinical diagnostic criteria for parkinson’s disease. *Movement disorders*, 30(12):1591–1601, 2015.
- [10] M. Stührenberg, C. S. Berghäuser, M. van Munster, A. J. Pedrosa Carrasco, D. J. Pedrosa, and iCARE Pd Consortium. Measuring quality of life in parkinson’s disease—a call to rethink conceptualizations and assessments. *Journal of Personalized Medicine*, 12(5):804, 2022.
- [11] F. Thieken, L. Timmermann, K. Sohrabi, C. Woopen, B. Schmitz-Luhn, A. Janhsen, and C. Eggers. Development of a multidimensional assessment tool for the evaluation of holistic quality of life in parkinson’s disease. *Journal of Parkinson’s Disease*, (Preprint):1–10, 2022.

Chapter 3

Appendix

Aside from listing all questionnaires and additional data, this appendix is also intended to provide all necessary information so that it may be used when a subject is interrogated and prefers paper and pencil versions of the questionnaires. Therefore, the headings are often displayed in a separate page before the content is displayed.

3.1 Informed consent form for patients

| Klinik für Neurologie, Baldingerstr., 35043 Marburg

| **Fachbereich Medizin**
Klinik für Neurologie

PD Dr. med. David Pedrosa
Oberarzt der Klinik für Neurologie
Leiter des Zentrums für
Bewegungsstörungen

Hausanschrift: Baldingerstr.
35043 Marburg

Telefon: 06421 5865299
e-mail: pedrosac@staff.uni-marburg.de

**Patient*innen-Information für Forschungsvorhaben mit cMRT-
Untersuchungen**

**zur Vorbereitung der mündlichen Aufklärung durch den Untersucher für die Studie:
“Digitale Erfassung und longitudinale Beobachtung der ganzheitlichen Lebensqualität
von Parkinson-Patient*innen und der Angehörigen“**

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie bitten, an o.g. Studie teilzunehmen.

In diesem Informationsblatt geben wir Ihnen im Folgenden Hintergrundinformationen zur Studie, beschreiben die geplanten Untersuchungen, klären über mögliche Risiken auf, beschreiben den Umgang mit sog. „Zufallsbefunden“, konkretisieren den Umgang mit den erhobenen Daten und nennen abschließend Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie.

(1) Informationen zur geplanten Studie

Hintergrund:

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität umfasst physische, psychische und soziale Aspekte, die in einem hohen Maße den individuellen Gesundheitszustand beeinflussen. Im Verlauf der Parkinson Erkrankung nehmen sowohl die motorischen als auch nicht-motorischen Symptome zu. Diese gehen zumeist mit einer Veränderung der Lebensqualität einher und vermögen den subjektiven Krankheitsverlauf bedeutend einzuwirken. In der ärztlichen Anamnese im Rahmen der Ambulanztermine ist die Einschätzung zum Auftreten und zur Intensität erkrankungsspezifischer Symptome nur unzureichend möglich, was Auswirkungen auf die Anordnung therapeutischer Maßnahmen, wie Physiotherapie, psychosoziale Unterstützung und andere, haben kann. Es wurden bisher verschiedene, auch Parkinson-spezifische, Instrumente zur Erfassung von Lebensqualität entwickelt, jedoch erstreckt sich der Beobachtungszeitraum der bisherigen Studien über maximal 10 Jahre. Insbesondere bei Progredienz der Symptome und damit einhergehender Immobilität werden Patient*innen häufig nicht mehr erfasst, da sie im häuslichen Umfeld oder Pflegeeinrichtungen nicht mehr aufgesucht werden. Dieser Umstand führt dazu, dass insbesondere über die sehr späte Krankheitsphase der Parkinson-Erkrankung bisher kaum Daten vorhanden sind. Aus diesem Grund sollen mit der neu entwickelten digitalen Lösung im Rahmen dieser Studie Parkinson-Patient*innen über einen langfristigen Zeitraum von bis zu 20 Jahren erfasst werden. Die dabei gewonnenen Daten möchten wir in Korrelation mit den jährlichen Verlaufskontrollen des kranialen MRTs sowie den gewonnenen biomedizinischen Marker aus Stuhl-, Urin-, Speichel- und Blutproben setzen, um bildgebende oder biomedizinische Marker mit prädiktivem Wert für eine Veränderung der Lebensqualität zu identifizieren.

Durch den Autonomieverlust der Patient*innen bei der Bewältigung der Herausforderungen des täglichen Lebens (bei Kleidung, Körperpflege, Ernährung, Mobilität, Medikamenteneinnahme etc.) entsteht eine hohe Abhängigkeit von der Unterstützung der Angehörigen. Gleichsam steigt für die Angehörigen die Belastung mit gravierenden Auswirkungen auf physische, psychische und sozioökonomische Aspekte des Lebens. Zur Verbesserung des Verständnisses über die Bedürfnisse der Angehörigen von Parkinson-Patient*innen schließt diese Studie eine Verlaufsbeurteilung des notwenigen Unterstützungsangebots ein, um ein bedarfsorientiertes Unterstützungsangebot gemäß der verschiedenen Phasen der Erkrankung entwickeln zu können. Dabei werden auch das Stresserleben, Veränderungen des Schlafverhaltens und die Einbußen auf die Lebensqualität über den Beobachtungszeitraum mit in die

Betrachtung einbezogen, um ein Surrogat für die eine adäquate Unterstützung zu detektieren.

Ziel der Studie:

Langfristiges Ziel ist es, Parkinson-Patient*innen und deren Angehörige über dieses Monitoring-Tool im Verlauf der Erkrankung beurteilen zu können. Während wir das Tool bei den Patient*innen zur klinischen Verlaufsbeurteilungen und zur frühzeitigen Erkennung und Einwirkung auf Veränderungen des Gesundheitszustandes nutzen möchten, soll gleichsam für die Angehörigen ein bedarfsgerechtes Unterstützungsprogramm ausgestaltet werden. Dies ist vor allem von Bedeutung für Regionen mit reduzierter Versorgungsdichte und könnte dort zu einer deutlichen Verbesserung der Versorgung der Parkinson-Patient*innen und deren Angehörigen beitragen.

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig, Sie können jeder Zeit und ohne Angabe von Gründen Ihre Einwilligung zurückziehen, ohne dass Ihnen daraus Nachteile entstehen.

(2) Hiermit bitten wir Sie um die Teilnahme an der Studie zur Langzeitbeobachtung der Lebensqualität und die Zustimmung zu folgenden Untersuchungen:

1. Einschluss in die Studie
2. Teilnahme an einem Interview
3. Bearbeiten von Fragebögen
4. Untersuchung im Kernspintomographen
5. Biomarker

1. Einschluss in die Studie:

Vor Einschluss in die Studie wird mit Hilfe eines strukturierten Gesprächs die Erfüllung der Einschlusskriterien überprüft. Dies beinhaltet:

- Patient*innen männlichen und weiblichen Geschlechts mit klinischer Diagnose eines Idiopathischen oder atypischen Parkinson-Syndroms nach MDS-Kriterien.
- IPS-Stadium I – IV nach Hoehn & Yahr (ohne Medikation, d.h. im OFF-Stadium)

- Patient*innen im Alter zwischen 30 und 100 Jahren
- Patient*innen müssen einwilligungsfähig sein und eine Einwilligungserklärung unterschreiben. Verliert ein Teilnehmer aus Demenz oder anderen Gründen bei einem Folgebesuch die Fähigkeit zuzustimmen, kann der Betreffende nur dann weiter an Folgebesuchen teilnehmen, wenn ein gesetzlicher Vertreter (Bevollmächtigter, Betreuer) eine informierte Zustimmung zur weiteren Teilnahme erteilt. In diesem Fall wird dem gesetzlichen Vertreter ein gesondertes Einwilligungsformular zur Verfügung gestellt.
- Patient*innen müssen über gute Deutschkenntnisse verfügen

Diese Untersuchungen werden insgesamt ca. 15 Minuten dauern.

Sind alle Einschlusskriterien erfüllt, erfolgt die Aufnahme in die Studie und Sie werden für die Teilnahme vorgemerkt und ein Interviewtermin geplant.

2. Teilnahme an einem Interview:

Nach dem Einschluss in die Studie und der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung wird durch die Untersucher (Assistenzärztin oder Study Nurses) ein Termin für die Durchführung eines Interviews vereinbart. Dieses erfolgt entweder in den Räumlichkeiten des UKGM Marburg oder ihrer gewohnten häuslichen Umgebung. Dieses wird folgend halbjährlich über 20 Jahre wiederholt, jeweils im Wechsel in einem telefonischen Interview oder einer persönlichen Visite.

3. Bearbeiten von Fragebögen:

Zu jedem der Messzeitpunkte bekommen über die Onlineplattform Fragebögen zugesendet, welche Sie in Ruhe zuhause bearbeiten sollen. In den Fragebögen geht es unter anderem um aktuelle emotionale Zustände, wie Depressionen oder Angst, den erlebten Stress und die Lebensqualität. Auch werden Verhaltensweisen erfragt, welche durch die Parkinson-Krankheit möglicherweise beeinflusst werden. Dazu zählen unter anderem Beeinträchtigungen des Schlafverhaltens oder Funktionen des Denkens im Alltag. Die Dauer des Ausfüllens beträgt etwa 90 Minuten.

4. Untersuchung im Kernspintomographen:

Optional werden im Anschluss an das erste Interview mithilfe eines Kernspintomographen Aufnahmen des Gehirns durchgeführt (Erklärung: siehe unten). Dafür müssen Sie für ca. 20 Minuten im Kernspintomographen ruhig liegen. Diese Untersuchung findet zu Beginn der Erhebung sowie im Verlauf jährlich statt.

5. Biomarker:

Im Rahmen des Interview-Termins wird eine Stuhl-, Speichel-, Urin- und venöse Blutprobe entnommen. Die Proben werden folgend gekühlt in die lokale Marburger Comprehensive Biomaterial Bank CBBMR zur Einlagerung (Erklärung: siehe Biobankaufklärung) und künftig Bestimmung von Metabolomics, Transcriptomics, Genomics, Proteomics and Microbiomics versandt, mit dem bereits eine Forschungskooperation besteht. Diese Probengewinnung wird folgend jährlich wiederholt.

In der folgenden Abbildung ist der gesamte Studienablauf noch einmal grafisch dargestellt.



(3) Ablauf der Kernspintomographieuntersuchung, mögliche Gefahren und der Umgang mit Zufallsbefunden

Das menschliche Gehirn besteht aus einer Vielzahl von Molekülen, die jeweils spezifische magnetische Eigenschaften aufweisen (sog. Kernspinresonanz). Bei Anwendung von starken Magnetfeldern können diese gemessen und im Anschluss daran die Konzentration von Molekülen im Gehirn festgestellt werden. Auf diese Weise lässt sich die Durchblutung

des Gehirns ermitteln, genauer die kontinuierlichen Veränderungen des Sauerstoffgehalts im Blut innerhalb weniger Sekunden. Man spricht hier von Magnetresonanztomographie (MRT).

Ablauf der Untersuchung: In dieser Untersuchung werden Sie gebeten für ca. 20 Minuten ruhig zu liegen. Um bei den Messungen im Gehirn verlässliche Ergebnisse zu erhalten, ist Ihre Kooperationsbereitschaft erforderlich.

Sie liegen während der Untersuchung auf einem Tisch, der Sie mit dem Oberkörper in die Öffnung des MR-Tomographen hineinfährt. Zusätzlich wird ein Magnetspulenrahmen, ähnlich einem Helm, um Ihren Kopf gelegt.

Während der Messung entstehen unterschiedlich laute Geräusche des MR-Tomographen, die von elektrischen Umschaltvorgängen der Magnetfelder herrühren. Um deren Einfluss gering zu halten, tragen Sie einen Kopfhörer. Sie haben während der Untersuchung jederzeit die Möglichkeit, mit den Untersuchern über eine Wechselsprechanlage in Kontakt zu treten. Zusätzlich bekommen Sie einen gesonderten Alarmknopf für Notfälle, so dass sie auf Ihren Wunsch hin jederzeit aus dem MR-Tomographen herausgefahren werden können.

Mögliche Gefahren: Die MRT-Technologie ist für den Körper nach heutigem Erkenntnisstand unschädlich. Sie basiert auf mehr als 20 Jahren Erfahrung und wird täglich in allen größeren Kliniken eingesetzt. Bekannte Risiken ergeben sich ausschließlich durch metallische Gegenstände oder Stoffe mit magnetischen Eigenschaften, die sich am oder im Körper befinden. Diese können sich erhitzen und zu Verbrennungen führen. Lose Metallteile können durch das Magnetfeld beschleunigt werden und dann zu Verletzungen führen. Daher sind Personen von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen, die elektrische Geräte (z.B. Herzschrittmacher, Medikamentenpumpen) oder Metallteile (z.B. Schrauben nach Knochenbruch) im oder am Körper haben.

Risiken unabhängig von den Genannten sind bislang nicht bekannt. Abgesehen von möglichen Unbequemlichkeiten, die vom stillen Liegen in der engen MRT-Röhre resultieren, und der Lautstärke des Tomographen, sollten keine Beschwerden während der Untersuchung auftreten.

Wir möchten Sie allerdings darauf hinweisen, dass über mögliche langfristige Risiken bei wiederholten MRT-Messungen bisher keine wissenschaftlich abgesicherten Ergebnisse vorliegen.

Die MRT-Untersuchungen werden optional jährlich in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Rudolf-Bultmann-Straße 8, 35039 Marburg durchgeführt.

Umgang mit Zufallsbefunden des kranialen MRTs: Bei der Studie handelt es sich um eine Forschungsstudie. Eine neuroradiologische Befundung der MR-Bilder im Sinne einer klinisch orientierten Diagnostik findet daher nicht statt. Dennoch kann es vorkommen, dass in den MR-Bildern Signalauffälligkeiten entdeckt werden, die eine mögliche klinische Relevanz haben („Zufallsbefund“). Falls sich bei der Untersuchung Anhaltspunkte für einen Zufallsbefund ergeben, die eine fachärztliche neuro-radiologische Diagnostik empfehlenswert erscheinen lassen, würde Sie der Versuchsleiter persönlich darüber informieren und Ihnen eine fachärztlich neuro-radiologische Diagnostik empfehlen. Falls Sie über einen Zufallsbefund nicht informiert werden wollen, stellt dies ein Ausschlusskriterium für die Teilnahme an der Studie dar.

(4) Datenschutz

Speicherung und Auswertung von Daten

Die für diese Studie wichtigen Daten, darunter auch Ihre personenbezogenen Daten, werden gespeichert und ausgewertet. Die Speicherung, Auswertung, ggf. Weitergabe dieser studienbezogenen Daten und die wissenschaftlichen Veröffentlichungen von Ergebnissen erfolgt *pseudonymisiert*, dies gilt auch für die für Forschungszwecke zur Verfügung gestellten Biomaterialien und Daten. Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen, Initialien und Geburtsdatum verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode, so dass die personenbezogenen Daten ohne Hinzuziehung zusätzlicher Informationen („Schlüssel“) nicht mehr einer spezifischen betroffenen Person zugeordnet werden können. Dies ist nur dem Studienleiter unter Verwendung einer Schlüsselliste möglich, die gesondert und sicher aufbewahrt wird. Diese Schlüsselliste wird nach Beendigung der Studie vernichtet.

Weitergabe von Forschungsdaten

Die in dieser Studie erhobenen Daten, insbesondere die MRT-Bilddaten, können in nicht-personenbezogener Form in frei zugängliche Datenbanken (z.B. <https://openfmri.org>) hochgeladen und der Allgemeinheit zur Verfügung gestellt werden. Zum einen soll dadurch die Qualität der Forschung und die Transparenz der Datenauswertung erhöht werden, da andere Forscher die Möglichkeit bekommen, publizierte Ergebnisse anhand der Rohdaten zu überprüfen. Zum anderen sollen bereits erhobene Daten auch für zukünftige Forschungsprojekte genutzt werden können. Diese Projekte könnten andere Zielsetzungen verfolgen als die aktuelle Studie.

Sollten Daten aus dieser Studie an eine solche Datenbank weiter gegeben werden, erfolgt die Weitergabe in jedem Fall *anonymisiert*. Anonymisiert bedeutet, dass für Forscher, die auf diese Datenbanken zugreifen, keine Möglichkeit besteht, diese Daten einer spezifischen Person zuzuordnen. Eine „Schlüsselliste“, die Forschungsdaten und Personendaten zusammenführt, existiert nicht. Für MRT-Daten wird dabei ein sog. *Defacing* vorgenommen, bei welchem Informationen über Ihr Gesicht, welches unter Umständen aus den MRT-Daten rekonstruiert werden kann, entfernt werden.

Europäische Datenschutz-Grundverordnung (DS-GVO)

Am 25. Mai 2018 ist die Europäische Datenschutz-Grundverordnung (DS-GVO) wirksam geworden. Dadurch haben sich die Datenschutzvorschriften in Europa geändert und es haben sich neue Anforderungen an die Verarbeitung personenbezogener Daten ergeben. Im Folgenden möchten wir Sie über die in der DS-GVO festgelegten Rechte informieren (Artikel 12 ff. DS-GVO):

Rechtsgrundlage

Die Rechtsgrundlage zur Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten bilden bei klinischen Studien Ihre freiwillige schriftliche Einwilligung gemäß DS-GVO sowie der Deklaration von Helsinki (Erklärung des Weltärztekongresses zu den ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen) und der Leitlinie für Gute Klinische Praxis.

Bezüglich Ihrer Daten haben Sie folgende Rechte (Artikel 13 ff. DS-GVO):

Recht auf Auskunft

Sie haben das Recht auf Auskunft über die Sie betreffenden personenbezogenen Daten, die im Rahmen der klinischen Studie erhoben, verarbeitet oder ggf. an Dritte übermittelt werden (Aushändigen einer kostenfreien Kopie) (Artikel 15 DS-GVO).

Recht auf Berichtigung

Sie haben das Recht Sie betreffende unrichtige personenbezogene Daten berichtigen zu lassen (Artikel 16 und 19 DS-GVO).

Recht auf Löschung

Sie haben das Recht auf Löschung Sie betreffender personenbezogener Daten, z. B. wenn diese Daten für den Zweck, für den sie erhoben wurden, nicht mehr notwendig sind (Artikel 17 und 19 DS-GVO).

Recht auf Einschränkung der Verarbeitung

Unter bestimmten Voraussetzungen haben Sie das Recht auf Einschränkung der Verarbeitung zu verlangen, d.h. die Daten dürfen nur gespeichert, nicht verarbeitet werden. Dies müssen Sie beantragen. Wenden Sie sich hierzu bitte an Ihren Prüfer oder an den Datenschutzbeauftragten des Prüfzentrums (Artikel 18 und 19 DS-GVO).

Im Falle Berichtigung, Löschung, Einschränkung der Verarbeitung werden zudem all jene benachrichtigt, die Ihre Daten haben (Artikel 17 (2) und Artikel 19 DS-GVO).

Recht auf Datenübertragbarkeit

Sie haben das Recht, die Sie betreffenden personenbezogenen Daten, die Sie dem Verantwortlichen für die klinische Studie bereitgestellt haben, zu erhalten. Damit können Sie beantragen, dass diese Daten entweder Ihnen oder, soweit technisch möglich, einer anderen von Ihnen benannten Stelle übermittelt werden (Artikel 20 DS-GVO).

Widerspruchsrecht

Sie haben das Recht, jederzeit gegen konkrete Entscheidungen oder Maßnahmen zur Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten Widerspruch einzulegen (Art 21 DSGVO). Eine solche Verarbeitung findet anschließend grundsätzlich nicht mehr statt.

Einwilligung zur Verarbeitung personenbezogener Daten und Recht auf Widerruf dieser Einwilligung

Die Verarbeitung Ihrer personenbezogenen Daten ist nur mit Ihrer Einwilligung rechtmäßig (Artikel 6 DS-GVO).

Sie haben das Recht, Ihre Einwilligung zur Verarbeitung personenbezogener Daten jederzeit zu widerrufen. Es dürfen jedoch die bis zu diesem Zeitpunkt erhobenen Daten durch die in der Patienteninformation- und Einwilligungserklärung zu der jeweiligen klinischen Studie genannten Stellen verarbeitet werden (Artikel 7, Absatz 3 DSGVO).

Benachrichtigung bei Verletzung des Schutzes personenbezogener Daten („Datenschutzpannen“)

Hat eine Verletzung des Schutzes personenbezogener Daten voraussichtlich ein hohes Risiko für Ihre persönlichen Rechte und Freiheiten zur Folge, so werden Sie unverzüglich benachrichtigt (Artikel 34 DSGVO).

Möchten Sie eines dieser Rechte in Anspruch nehmen, wenden Sie sich bitte an Ihren Prüfer oder an den Datenschutzbeauftragten Ihres Prüfzentrums. Außerdem haben Sie das Recht, Beschwerde bei der/den Aufsichtsbehörde/n einzulegen, wenn Sie der Ansicht sind, dass die Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten gegen die DS-GVO verstößt (siehe Kontaktdaten).

Kontaktdaten

Datenschutz: Kontaktdaten Prüfzentrum

Datenschutzbeauftragte/r		Datenschutz-Aufsichtsbehörde	
	Datenschutzbeauftragter der Philipps-Universität Marburg		Der Hessische Datenschutzbeauftragte
Adresse:	Biegenstraße 10 35032 Marburg (Paketpost: 35037 Marburg)	Adresse:	Gustav-Stresemann-Ring 1 65189 Wiesbaden
Telefon:	06421-2826155	Telefon:	0611-140 80
E-Mail	datenschutz@uni-marburg.de	E-Mail	poststelle@datenschutz.hessen.de

Für die Datenverarbeitung Verantwortliche

Einrichtung	Universitätsklinikum Marburg UKGM GmbH Dezernat 5 - Zentrale Informationsverarbeitung ZIV	Comprehensive Biomaterial Bank Marburg CBBMR IT-Koordination Fachbereich Medizin der Philipps- Universität Marburg
Adresse:	Baldingerstr. 35043 Marburg	Baldingerstr. 35043 Marburg
Telefon:	06421- 66374	06421-5863706
E-Mail	Ziv-hotline@uk-gm.de	info@cbbmr.de

(5) Ausschlusskriterien

Die Anwendung von Magnettfeldern bei der MRT-Untersuchung schließt die Teilnahme von Personen aus, die elektrische Geräte (z. B. Herzschrittmacher, Medikamentenpumpen usw.) oder Metallteile (z.B. Schrauben nach Knochenbruch, „Spirale“) im oder am Körper haben. Frauen, die schwanger sind, werden nicht als Probandinnen zugelassen. Probanden, die nicht über mögliche Zufallsbefunde informiert werden wollen, können ebenfalls nicht an der MRT-Untersuchung teilnehmen. Die Studienteilnahme kann jedoch auch ohne vorhandene Eignung für die MRT-Untersuchung erfolgen. Weitere Ausschlusskriterien sind andere Erkrankungen, welche das Denken beeinflussen (z.B. Tumore), sowie eine aktuelle schwere Depression, Demenz oder psychotische Symptome.

Wenn weitere Fragen bestehen, werden diese gerne vom jeweiligen Untersuchungsleiter beantwortet.

Einwilligungserklärung zur Teilnahme an dem Forschungsvorhaben

Bei Ihrer Bereitschaft zur Teilnahme bitten wir Sie, die Einwilligungserklärung vor der Untersuchung vollständig auszufüllen und zu unterschreiben.

Ich bestätige hiermit, dass ich durch den Untersucher, Herrn/Frau über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der beabsichtigten Untersuchung aufgeklärt wurde und für meine Entscheidung genügend Bedenkzeit hatte. Ich habe die Patient*inneninformation gelesen. Ich fühle mich ausreichend informiert und habe verstanden, worum es geht. Der Untersucher hat mir ausreichend Gelegenheit gegeben, Fragen zu stellen, die alle für mich ausreichend beantwortet wurden. Ich hatte genügend Zeit, mich zu entscheiden.

Ich wurde darauf hingewiesen, dass es sich bei der Studie um eine Forschungsstudie handelt. Eine neuroradiologische Befundung der MR-Bilder im Sinne einer klinisch orientierten Diagnostik findet daher nicht statt. Dennoch kann es vorkommen, dass in den MR-Bildern Signalauffälligkeiten entdeckt werden, die eine mögliche klinische Relevanz haben („Zufallsbefund“). Mir ist bekannt, dass der Versuchsleiter mich informieren würde, falls sich bei der Untersuchung Anhaltspunkte für einen Zufallsbefund ergeben, die eine fachärztliche neuro-radiologische Diagnostik empfehlenswert erscheinen lassen.

Ich habe verstanden, dass bei wissenschaftlichen Studien persönliche Daten und medizinische Befunde erhoben werden. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie meine freiwillige Einwilligung voraus. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung zum Zwecke wissenschaftlicher Auswertung analysiert werden. Des Weiteren erkläre ich mich damit einverstanden, dass die erhobenen Daten in anonymisierter Form veröffentlicht werden können.

Ich habe eine Kopie der Patient*inneninformation und dieser unterschriebenen Einwilligungserklärung erhalten. Meine Einwilligung, an diesem Forschungsvorhaben als Patient*in teilzunehmen, erfolgt freiwillig. Ich wurde darauf hingewiesen, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile widerrufen kann.

Ich willige hiermit ein, als Patient*in an dem Forschungsvorhaben, "Digitale Erfassung und longitudinale Beobachtung der ganzheitlichen Lebensqualität von Parkinson-Patient*innen und der Angehörigen" teilzunehmen.

VOM PATIENT*IN AUSZUFÜLLEN:

Name:

Geburtsdatum:

Datum: Uhrzeit:

Ort: Unterschrift:

VOM UNTERSUCHER AUSZUFÜLLEN:

Ich habe den Patient/die Patientin mündlich über Wesen, Bedeutung, Reichweite und Risiken des Forschungsvorhabens aufgeklärt.

Datum: Uhrzeit:

Ort:

Untersucher:

3.2 Informed consent form for relatives

).

| Klinik für Neurologie, Baldingerstr., 35043 Marburg

| **Fachbereich Medizin**
Klinik für Neurologie

PD Dr. med. David Pedrosa
Oberarzt der Klinik für Neurologie
Leiter des Zentrums für
Bewegungsstörungen

Hausanschrift: Baldingerstr.
35043 Marburg

Telefon: 06421 5865299
e-mail: pedrosac@staff.uni-marburg.de

**Angehörigen-Information für Forschungsvorhaben mit cMRT-
Untersuchungen**

**zur Vorbereitung der mündlichen Aufklärung durch den Untersucher für die Studie:
“Digitale Erfassung und longitudinale Beobachtung der ganzheitlichen Lebensqualität
von Parkinson-Patient*innen und der Angehörigen“**

Sehr geehrte Angehörige, sehr geehrter Angehöriger,

wir möchten Sie bitten, an o.g. Studie teilzunehmen.

In diesem Informationsblatt geben wir Ihnen im Folgenden Hintergrundinformationen zur Studie, beschreiben die geplanten Untersuchungen, klären über mögliche Risiken auf, konkretisieren den Umgang mit den erhobenen Daten und nennen abschließend Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie.

(1) Informationen zur geplanten Studie

Hintergrund:

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität umfasst physische, psychische und soziale Aspekte, die in einem hohen Maße den individuellen Gesundheitszustand beeinflussen. Im Verlauf der Parkinson Erkrankung nehmen sowohl die motorischen als auch nicht-motorischen Symptome zu. Diese gehen zumeist mit einer Veränderung der Lebensqualität einher und vermögen den subjektiven Krankheitsverlauf bedeutend einzuwirken. In der ärztlichen Anamnese im Rahmen der Ambulanztermine ist die Einschätzung zum Auftreten und zur Intensität erkrankungsspezifischer Symptome nur unzureichend möglich, was Auswirkungen auf die Anordnung therapeutischer Maßnahmen, wie Physiotherapie, psychosoziale Unterstützung und andere, haben kann. Es wurden bisher verschiedene, auch Parkinson-spezifische, Instrumente zur Erfassung von Lebensqualität entwickelt, jedoch erstreckt sich der Beobachtungszeitraum der bisherigen Studien über maximal 10 Jahre. Insbesondere bei Progredienz der Symptome und damit einhergehender Immobilität werden Patient*innen häufig nicht mehr erfasst, da sie im häuslichen Umfeld oder Pflegeeinrichtungen nicht mehr aufgesucht werden. Dieser Umstand führt dazu, dass insbesondere über die sehr späte Krankheitsphase der Parkinson-Erkrankung bisher kaum Daten vorhanden sind. Aus diesem Grund sollen mit der neu entwickelten digitalen Lösung im Rahmen dieser Studie Parkinson-Patient*innen über einen langfristigen Zeitraum von bis zu 20 Jahren erfasst werden. Die dabei gewonnenen Daten möchten wir in Korrelation mit den jährlichen Verlaufskontrollen des kranialen MRTs sowie den gewonnenen biomedizinischen Marker aus Stuhl-, Urin-, Speichel- und Blutproben setzen, um bildgebende oder biomedizinische Marker mit prädiktivem Wert für eine Veränderung der Lebensqualität zu identifizieren.

Durch den Autonomieverlust der Patient*innen bei der Bewältigung der Herausforderungen des täglichen Lebens (bei Kleidung, Körperpflege, Ernährung, Mobilität, Medikamenteneinnahme etc.) entsteht eine hohe Abhängigkeit von der Unterstützung der Angehörigen. Gleichsam steigt für die Angehörigen die Belastung mit gravierenden Auswirkungen auf physische, psychische und sozioökonomische Aspekte des Lebens. Zur Verbesserung des Verständnisses über die Bedürfnisse der Angehörigen von Parkinson-Patient*innen schließt diese Studie eine Verlaufsbeurteilung des notwenigen Unterstützungsangebots ein, um ein bedarfsorientiertes Unterstützungsangebot gemäß der verschiedenen Phasen der Erkrankung entwickeln zu können. Dabei werden auch das Stresserleben, Veränderungen des Schlafverhaltens und die Einbußen auf die Lebensqualität über den Beobachtungszeitraum mit in die

Betrachtung einbezogen, um ein Surrogat für die eine adäquate Unterstützung zu detektieren.

Ziel der Studie:

Langfristiges Ziel ist es, Parkinson-Patient*innen und deren Angehörige über dieses Monitoring-Tool im Verlauf der Erkrankung beurteilen zu können. Während wir das Tool bei den Patient*innen zur klinischen Verlaufsbeurteilungen und zur frühzeitigen Erkennung und Einwirkung auf Veränderungen des Gesundheitszustandes nutzen möchten, soll gleichsam für die Angehörigen ein bedarfsgerechtes Unterstützungsprogramm ausgestaltet werden. Dies ist vor allem von Bedeutung für Regionen mit reduzierter Versorgungsdichte und könnte dort zu einer deutlichen Verbesserung der Versorgung der Parkinson-Patient*innen und deren Angehörigen beitragen.

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig, Sie können jeder Zeit und ohne Angabe von Gründen Ihre Einwilligung zurückziehen, ohne dass Ihnen daraus Nachteile entstehen.

(2) Hiermit bitten wir Sie um die Teilnahme an der Studie zur Langzeitbeobachtung der Lebensqualität sowie des individuellen Unterstützungsangebots und die Zustimmung zu folgenden Untersuchungen:

1. Einschluss in die Studie
2. Bearbeiten von Fragebögen

1. Einschluss in die Studie:

Vor Einschluss in die Studie wird mit Hilfe eines strukturierten Gesprächs die Erfüllung der Einschlusskriterien überprüft. Dies beinhaltet:

- Angehörige (Eltern, Geschwister, Ehepartner, Kinder, Verwandte und Freunde) jeden Geschlechts von Patient*innen mit folgend genannten Kriterien ausgewählt, die mit mindestens einer Person mit Parkinson zusammenleben
 - Patient*innen männlichen und weiblichen Geschlechts mit klinischer Diagnose eines Idiopathischen oder atypischen Parkinson-Syndroms nach MDS-Kriterien.

- o IPS-Stadium I – IV nach Hoehn & Yahr (ohne Medikation, d.h. im OFF-Stadium)
- o Patient*innen im Alter zwischen 30 und 100 Jahren
- o Patient*innen müssen einwilligungsfähig sein und eine Einwilligungserklärung unterschreiben. Verliert ein Teilnehmer aus Demenz oder anderen Gründen bei einem Folgebesuch die Fähigkeit zuzustimmen, kann der Betreffende nur dann weiter an Folgebesuchen teilnehmen, wenn ein gesetzlicher Vertreter (Bevollmächtigter, Betreuer) eine informierte Zustimmung zur weiteren Teilnahme erteilt. In diesem Fall wird dem gesetzlichen Vertreter ein gesondertes Einwilligungsformular zur Verfügung gestellt.
- o Patient*innen müssen über gute Deutschkenntnisse verfügen
- Angehörigen müssen einwilligungsfähig sein und eine Einwilligungserklärung unterschreiben
- Angehörigen müssen über gute Deutschkenntnisse verfügen

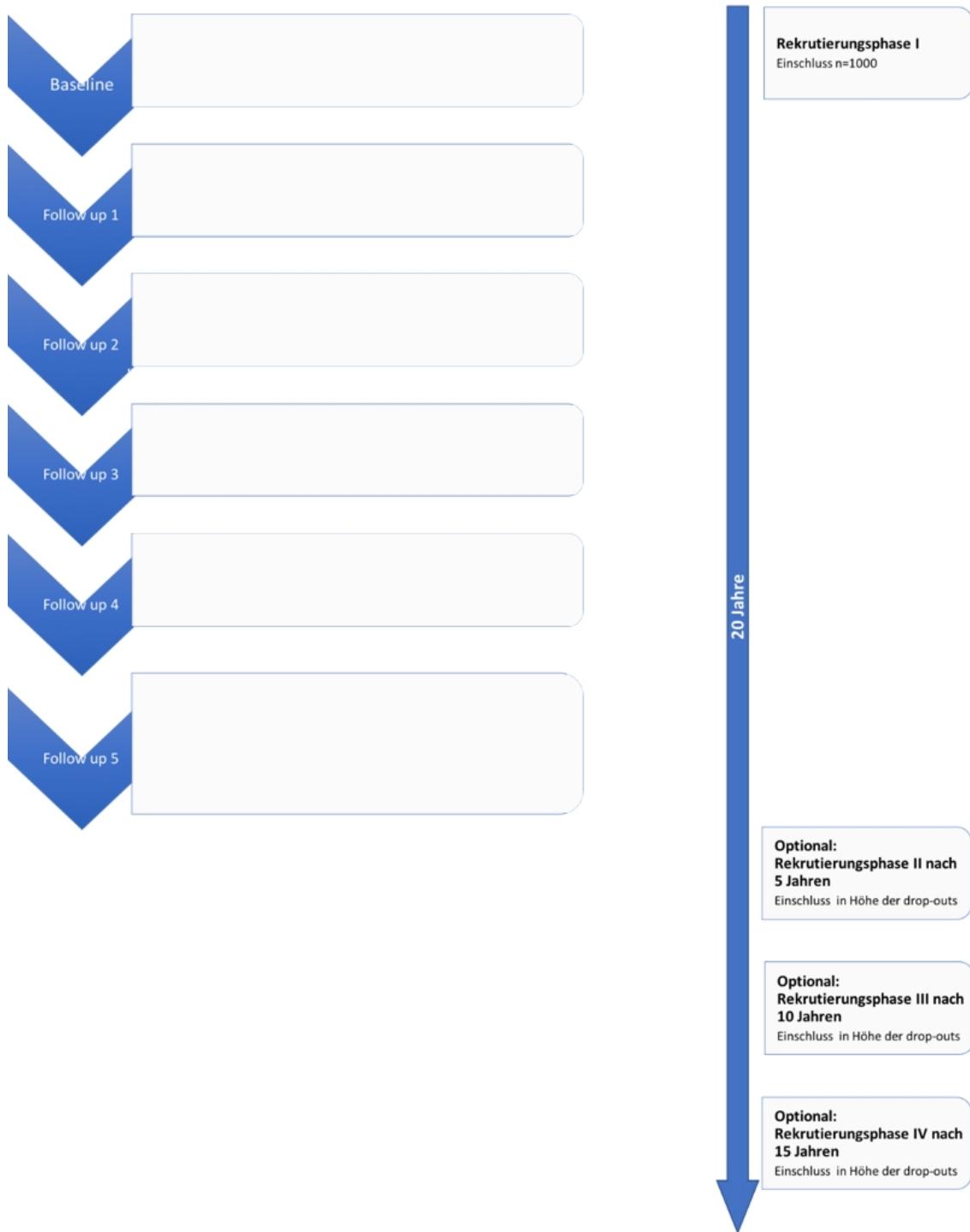
Diese Untersuchungen werden insgesamt ca. 15 Minuten dauern.

Sind alle Einschlusskriterien erfüllt, erfolgt die Aufnahme in die Studie und Sie werden für die Teilnahme vorgemerkt und ein Interviewtermin geplant.

2. Bearbeiten von Fragebögen:

Zu jedem der Messzeitpunkte bekommen über die Onlineplattform Fragebögen zugesendet, welche Sie in Ruhe zuhause bearbeiten sollen. In den Fragebögen geht es unter anderem um aktuelle emotionale Zustände, wie Depressionen oder Angst, den erlebten Stress, das individuelle Unterstützungsangebot und die Lebensqualität. Die Dauer des Ausfüllens beträgt etwa 45 Minuten.

In der folgenden Abbildung ist der gesamte Studienablauf noch einmal grafisch dargestellt.



(3) Datenschutz

Speicherung und Auswertung von Daten

Die für diese Studie wichtigen Daten, darunter auch Ihre personenbezogenen Daten, werden gespeichert und ausgewertet. Die Speicherung, Auswertung und ggf. Weitergabe dieser studienbezogenen Daten erfolgt *pseudonymisiert*. Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen, Initialien und Geburtsdatum verwendet werden sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode, so dass die personenbezogenen Daten ohne

Hinzuziehung zusätzlicher Informationen („Schlüssel“) nicht mehr einer spezifischen betroffenen Person zugeordnet werden können. Dies ist nur dem Studienleiter unter Verwendung einer Schlüsselliste möglich, die gesondert und sicher aufbewahrt wird. Diese Schlüsselliste wird nach Beendigung der Studie vernichtet.

Weitergabe von Forschungsdaten

Die in dieser Studie erhobenen Daten können in nicht-personenbezogener Form in frei zugängliche Datenbanken (z.B. <https://openfmri.org>) hochgeladen und der Allgemeinheit zur Verfügung gestellt werden. Zum einen soll dadurch die Qualität der Forschung und die Transparenz der Datenauswertung erhöht werden, da andere Forscher die Möglichkeit bekommen, publizierte Ergebnisse anhand der Rohdaten zu überprüfen. Zum anderen sollen bereits erhobene Daten auch für zukünftige Forschungsprojekte genutzt werden können. Diese Projekte könnten andere Zielsetzungen verfolgen als die aktuelle Studie. Sollten Daten aus dieser Studie an eine solche Datenbank weiter gegeben werden, erfolgt die Weitergabe in jedem Fall anonymisiert. Anonymisiert bedeutet, dass für Forscher, die auf diese Datenbanken zugreifen, keine Möglichkeit besteht, diese Daten einer spezifischen Person zuzuordnen. Eine „Schlüsselliste“, die Forschungsdaten und Personendaten zusammenführt, existiert nicht.

Europäische Datenschutz-Grundverordnung (DS-GVO)

Am 25. Mai 2018 ist die Europäische Datenschutz-Grundverordnung (DS-GVO) wirksam geworden. Dadurch haben sich die Datenschutzvorschriften in Europa geändert und es haben sich neue Anforderungen an die Verarbeitung personenbezogener Daten ergeben. Im Folgenden möchten wir Sie über die in der DS-GVO festgelegten Rechte informieren (Artikel 12 ff. DS-GVO):

Rechtsgrundlage

Die Rechtsgrundlage zur Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten bilden bei klinischen Studien Ihre freiwillige schriftliche Einwilligung gemäß DS-GVO sowie der Deklaration von Helsinki (Erklärung des Weltärztekongresses zu den ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen) und der Leitlinie für Gute Klinische Praxis.

Bezüglich Ihrer Daten haben Sie folgende Rechte (Artikel 13 ff. DS-GVO):

Recht auf Auskunft

Sie haben das Recht auf Auskunft über die Sie betreffenden personenbezogenen Daten, die im Rahmen der klinischen Studie erhoben, verarbeitet oder ggf. an Dritte übermittelt werden (Aushändigen einer kostenfreien Kopie) (Artikel 15 DS-GVO).

Recht auf Berichtigung

Sie haben das Recht Sie betreffende unrichtige personenbezogene Daten berichtigen zu lassen (Artikel 16 und 19 DS-GVO).

Recht auf Löschung

Sie haben das Recht auf Löschung Sie betreffender personenbezogener Daten, z. B. wenn diese Daten für den Zweck, für den sie erhoben wurden, nicht mehr notwendig sind (Artikel 17 und 19 DS-GVO).

Recht auf Einschränkung der Verarbeitung

Unter bestimmten Voraussetzungen haben Sie das Recht auf Einschränkung der Verarbeitung zu verlangen, d.h. die Daten dürfen nur gespeichert, nicht verarbeitet werden. Dies müssen Sie beantragen. Wenden Sie sich hierzu bitte an Ihren Prüfer oder an den Datenschutzbeauftragten des Prüfzentrums (Artikel 18 und 19 DS-GVO).

Im Falle Berichtigung, Löschung, Einschränkung der Verarbeitung werden zudem all jene benachrichtigt, die Ihre Daten haben (Artikel 17 (2) und Artikel 19 DS-GVO).

Recht auf Datenübertragbarkeit

Sie haben das Recht, die Sie betreffenden personenbezogenen Daten, die Sie dem Verantwortlichen für die klinische Studie bereitgestellt haben, zu erhalten. Damit können Sie beantragen, dass diese Daten entweder Ihnen oder, soweit technisch möglich, einer anderen von Ihnen benannten Stelle übermittelt werden (Artikel 20 DS-GVO).

Widerspruchsrecht

Sie haben das Recht, jederzeit gegen konkrete Entscheidungen oder Maßnahmen zur Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten Widerspruch einzulegen (Art 21 DSGVO). Eine solche Verarbeitung findet anschließend grundsätzlich nicht mehr statt.

Einwilligung zur Verarbeitung personenbezogener Daten und Recht auf Widerruf dieser Einwilligung

Die Verarbeitung Ihrer personenbezogenen Daten ist nur mit Ihrer Einwilligung rechtmäßig (Artikel 6 DS-GVO).

Sie haben das Recht, Ihre Einwilligung zur Verarbeitung personenbezogener Daten jederzeit zu widerrufen. Es dürfen jedoch die bis zu diesem Zeitpunkt erhobenen Daten durch die in der Angehörigeninformation- und Einwilligungserklärung zu der jeweiligen klinischen Studie genannten Stellen verarbeitet werden (Artikel 7, Absatz 3 DSGVO).

Benachrichtigung bei Verletzung des Schutzes personenbezogener Daten („Datenschutzpannen“)

Hat eine Verletzung des Schutzes personenbezogener Daten voraussichtlich ein hohes Risiko für Ihre persönlichen Rechte und Freiheiten zur Folge, so werden Sie unverzüglich benachrichtigt (Artikel 34 DSGVO).

Möchten Sie eines dieser Rechte in Anspruch nehmen, wenden Sie sich bitte an Ihren Prüfer oder an den Datenschutzbeauftragten Ihres Prüfzentrums. Außerdem haben Sie das **Recht, Beschwerde bei der/den Aufsichtsbehörde/n einzulegen**, wenn Sie der Ansicht sind, dass die Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten gegen die DS-GVO verstößt (**siehe Kontaktdaten**).

Kontaktdaten**Datenschutz: Kontaktdaten Prüfzentrum**

Datenschutzbeauftragte/r		Datenschutz-Aufsichtsbehörde	
	Datenschutzbeauftragter der Philipps-Universität Marburg		Der Hessische Datenschutzbeauftragte
Adresse:	Biegenstraße 10 35032 Marburg (Paketpost: 35037 Marburg)	Adresse:	Gustav-Stresemann-Ring 1 65189 Wiesbaden
Telefon:	06421-2826155	Telefon:	Telefon: 0611-140 80
E-Mail	datenschutz@uni-marburg.de	E-Mail	poststelle@datenschutz.hessen.de

Für die Datenverarbeitung Verantwortliche/r

	Philipps Universität Marburg
Adresse:	Biegenstrasse 10 35037 Marburg
Telefon:	06421- 28 20
E-Mail	info@uni-marburg.de

(6) Ausschlusskriterien

Die Studie schließt Angehörige aus, die eine das Denken beeinflussende Erkrankungen (z.B. vaskuläre Ereignisse, Tumore) aufweisen.

Wenn weitere Fragen bestehen, werden diese gerne vom jeweiligen Untersuchungsleiter beantwortet.

Einwilligungserklärung zur Teilnahme an dem Forschungsvorhaben

Bei Ihrer Bereitschaft zur Teilnahme bitten wir Sie, die Einwilligungserklärung vor der Untersuchung vollständig auszufüllen und zu unterschreiben.

Ich bestätige hiermit, dass ich durch den Untersucher, Herrn/Frau über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der beabsichtigten Untersuchung aufgeklärt wurde und für meine Entscheidung genügend Bedenkzeit hatte. Ich habe die Angehörigeninformation gelesen. Ich fühle mich ausreichend informiert und habe verstanden, worum es geht. Der Untersucher hat mir ausreichend Gelegenheit gegeben, Fragen zu stellen, die alle für mich ausreichend beantwortet wurden. Ich hatte genügend Zeit, mich zu entscheiden.

Ich habe verstanden, dass bei wissenschaftlichen Studien persönliche Daten und medizinische Befunde erhoben werden. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie meine freiwillige Einwilligung voraus. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung zum Zwecke wissenschaftlicher Auswertung analysiert werden. Des Weiteren erkläre ich mich damit einverstanden, dass die erhobenen Daten in anonymisierter Form veröffentlicht werden können.

Ich habe eine Kopie der Angehörigeninformation und dieser unterschriebenen Einwilligungserklärung erhalten. Meine Einwilligung, an diesem Forschungsvorhaben als Angehöriger teilzunehmen, erfolgt freiwillig. Ich wurde darauf hingewiesen, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile widerrufen kann.

Ich willige hiermit ein, als Angehöriger an dem Forschungsvorhaben, "Digitale Erfassung und longitudinale Beobachtung der ganzheitlichen Lebensqualität von Parkinson-Patient*innen und der Angehörigen" teilzunehmen.

VOM ANGEHÖRIGEN AUSZUFÜLLEN:

Name:

Geburtsdatum:

Datum: Uhrzeit:

Ort: Unterschrift:

VOM UNTERSUCHER AUSZUFÜLLEN:

Ich habe den Angehörigen mündlich über Wesen, Bedeutung, Reichweite und Risiken des Forschungsvorhabens aufgeklärt.

Datum: Uhrzeit:

Ort:

Untersucher:

3.3 SOP head hair sample extraction

SOP Haarprobe – Hessenkohorte 2040

Version 1.1 vom 16.07.2022

erstellt von: Urs Kleinholdermann am 16.07.2022

geprüft von: am

freigegeben von: am

Bestandteile

1. Haarfragebogen
2. Benötigte Materialien
3. Anleitung zur Probenabnahme
4. Hinweis zur Entnahmestelle
5. Anleitung zum Versand der Haarprobe

Haarfragebogen

Pseudonym: _____

Datum (Tag/Monat/Jahr/): __/__/__

Allgemeines

Geschlecht: männlich weiblich anders: _____

Alter (Jahre): _____

Größe (Meter): _____

Gewicht (Kilogramm): _____

Allgemeine Haarmerkmale

natürliche Haarfarbe: _____

natürliche Haarstruktur: glatt gewellt gelockt

Kosmetische Behandlung

Häufigkeit der Haarwäsche (x/Woche): _____

Blondierung nein ja \Rightarrow Wann (letzte):
Produkt:

Dauerquelle kein ist \rightarrow Wann (letzte):

Glättung nein ja \Rightarrow Glätteisen: x/Woche

chemische Glättung: wann (letzte):

Haarprodukte

Haarshampoo nein ja ⇒ ____ x/Woche Produkt:

Haarspülung nein ja ⇒ ____ x/Woche Produkt:

Haargel nein ja ⇒ ____ x/Woche Produkt:

Haarspray nein ja ⇒ ____ x/Woche Produkt:

Haarschaum nein ja ⇒ ____ x/Woche Produkt:

Sonstiges (z.B. Kopfsalbe) nein ja ⇒ ____ x/Woche Produkt:

SOP Haarprobe – Materialien

- Haarschneideschere, chirurgische Schere (klein)
- Kamm
- Haarklammern groß/klein
- Alufolie
- Permanentmarker
- Klarsichtfolie mit Haarfragebogen
- Bindfaden mit folgenden Kriterien: 1mm Stärke (0,8mm ist auch noch in Ordnung, dünner oder deutlich dicker aber nicht), Polyester, die häufig als Raffrolloschnur oder Jalousieschnur verkauft werden, z.B.:
 - <https://amzn.eu/d/flzZ38Q>
 - http://www.raumtextilienshop.de/raffrollo/Raffrolloschnur-xart_7251_10597.html

SOP Haarprobe – Anleitung

Vorbereitung I



Fragebogen Haar

- ✓ entweder vor oder während der Haarentnahme vom Probanden ausfüllen lassen

Vorbereitung II



Material vorbereiten

- ✓ Alufolie
- ✓ Schere
- ✓ Haarklemme
- ✓ Kamm
- ✓ Bindfadenschlaufe
- ✓ Stift

Schritt I



Schnittstelle am Hinterkopf identifizieren

- ✓ Oberes Deckhaar am Hinterkopf trennen und mit der Klemme und/oder Klammern hochstecken
(Höhe ungefähr nahe der oberen Ohrmuschel)
= entspricht posterior vertex

Schritt II



Haarsträhnen aufteilen und fixieren

- ✓ 2-3 Strähnen (Gesamtdurchmesser eines halben Bleistifts; bei dünnem Haar auch mehrere kleine Strähnchen) abteilen und durchkämmen
- ✓ Strähne durch die Bindfadenschlaufe fädeln und festziehen, indem an beiden Enden der Schlaufe gezogen wird

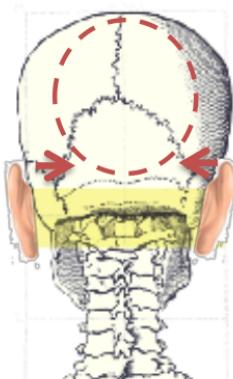
Schritt III 	<p><i>Haarsträhne abschneiden</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Haarsträhne so nah wie möglich an der Kopfhaut abschneiden (hinter der Bindfadenschlaufe; d.h., Haarsträhne mit Bindfadenschlaufe)
Schritt IV 	<p><i>Haarprobe in Alufolie legen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Haarsträhnen (<u>mit</u> Bindfadenschlaufe!) in vorher zurecht gefaltete, offene Alufolie legen ✓ mit Stift kopfnahen Teil der Haarprobe auf Folie markieren (falls noch nicht geschehen)
Schritt V 	<p><i>Haarprobe in Alufolie einschlagen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Haarprobe in Alufolie einschlagen (vorgefalteten Einschlag nutzen), dabei Haarprobe bitte nicht knicken ✓ falls Haarprobe länger als Alufolie ist, können die herausstehenden Haarspitzen am unteren Ende abgeschnitten werden
Schritt VI 	<p><i>Haarprobe beschriften</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ eindeutige Kennzeichnung der Probe mit Probanden-Code (ideale Position: oben an der kopfnahen Schnittstelle) ✓ Hinweis: bei mehreren Messzeitpunkten, bitte Messzeitpunkt hinzufügen, z.B. durch Datum oder Kürzel wie T1, T2, ...
Lagerung 	<p><i>Haarprobe lagern</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Haarprobe nicht knicken ✓ Alufolie mit Haarprobe und Haarfragebogen (jeweils mit Probanden-Code!) in Klarsichtfolie ✓ Haarprobe dunkel und trocken lagern (z.B. in einem Schrank)

Hinweise für das Sammeln von Haarproben



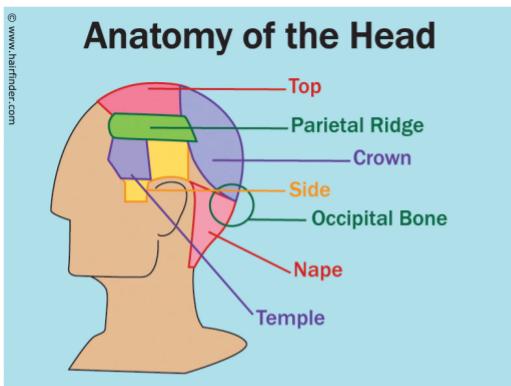
Wo Haarprobe(n) entnehmen?

- Haarproben am Hinterkopf („**posterior vertex**“ = zwischen höchsten Stelle am Kopf und Wendepunktes/ Beule am Hinterkopf):
als Orientierung obere Ohrenspitze oder ca. 3-5 cm über „Vertiefung“ am Hinterkopf (dort, wo der Schädelknochen endet)
→ siehe Abbildung links



Wie viel Haar muss für eine Haarprobe entnehmen?

- bitte **mehrere (2-3)** kleine Strähnchen am Hinterkopf so nah wie möglich an der Kopfhaut abnehmen (bitte Schlaufen verwenden!)
- Gesamtdurchmesser: **halber Bleistift** (siehe unten)



Wo Haarprobe(n) entnehmen?

- Haarproben am Hinterkopf („**posterior vertex**“ = zwischen höchsten Stelle am Kopf und Wendepunktes/ Beule am Hinterkopf)
→ siehe Abbildung links: violett, als „Crown“ bezeichnet; aus optischen Gründen wird eine Haarentnahme im unteren Bereich dieser Region empfohlen, damit Deckhaare über Entnahmestelle fallen

Zur Orientierung:

Der **Gesamtdurchmesser der Haarprobe** (d.h., aller Strähnchen zusammen) entspricht in etwa einem halben Bleistift:

Instructions for hair sampling

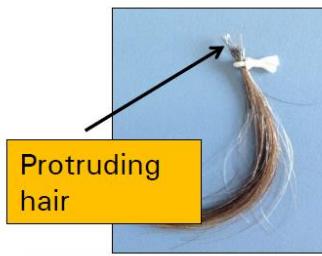
NO-GOs



Do not fold
the hair strand!

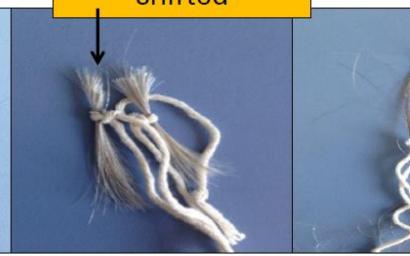


Do not use paper
clips nor tape
to fix the hair!

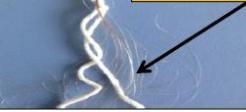


Protruding
hair

Cut-off strand
shifted



Strand too thin
Cut off the end of very
long strands!



The higher the quality of your delivered hair samples, the higher
the quality of the results that we can provide for you!

3.4 SOP blood sample extraction

SOP Biobank – Hessenkohorte 2040

Version 1.1 vom 17.07.2022

erstellt von: Urs Kleinholdermann am 17.07.2022

geprüft von: am

freigegeben von: am

1. Ziel und Zweck

Beschreibung der Probensammlung und des down-stream-processings in der Biobank im Rahmen der longitudinalen Hessenkohorte Morbus Parkinson.

2. Verbrauchsmaterial

- Blutentnahme
 - 1 X 4,6 ml EDTA (Blutbild)
 - 2 x 9ml EDTA Sarstedt K2 ref. 02.1333.001
 - 1 x 8ml CPT (Sodium Citrate) ref. BD 362782
 - 1 x PAXgene ref. BD 762165
 - 1 x 15ml Falcon tube konisch
 - 10 x 1 ml Fluid X tubes 96 ref. Brooks 68-1001-11
- Mittelstrahlurin
 - 1 x 20ml urine sample
 - 2 x 10ml conical tube Sarstedt
 - 20 x 1 ml Fluid X tubes 96 ref. Brooks 68-1001-11
- Speichel
 - 1 x Invitek 1035212200 SalivaGene Collection Module II
 - 1 x Salivette Sarstedt Art.-Nr. 51.1534.500

3. Ablauf vor der Visite

- **Checkliste:** Die Biobank stellt eine Checkliste bereit, die als Laufzettel für jede Probenahme diese in der Klinik für die Biobank dokumentiert.
- **Wochenplan:** Die Klinik sendet vor Wochenbeginn einen Probeneinsendungsplan per E-Mail an die Biobank. Änderungen werden per-Mail oder Telephon mitgeteilt.
- **Materialkontrolle:** Das Studienteam prüft wöchentlich den Materialbestand fordert bei Bedarf rechtzeitig entsprechende Materialien an.

4. Probenentnahme

- **Blut**

- Material:
 - * 1 X 4,6 ml EDTA Blutbild
 - * 2 x 9 ml EDTA DNA-Extraktion
 - * 1 x 8 ml CPT PBMC/Buffy Coat
 - * 1 x PAXgene Transcriptomics
 - Die Blutentnahme soll in der oben angegebenen Reihenfolge vorgenommen werden.
 - **Achtung!** Alle Proben werden umgehend in das Biobanklabor Klinikgebäude Ebene -3/ Raum 43290 transportiert und dort weiterverarbeitet. Der Eingang der Proben wird auf der Checkliste vermerkt.
 - Die EDTA-Probe zu 4,6 ml wird in das Zentrallabor zur Bestimmung des Blutbildes transportiert.
 - Wichtig ist die Berücksichtigung der Begleitschreiben von PAXgene sowie CPT Gefäße.

- **Urin**

- 2 x 10 ml Urinröhrchen

- **Speichel**

- 2 x Salivette

- 1 x SalivaGene Collection Module II

5. Prä-analytisches Liquid Handling in der Biobank

- **3 x 9 ml EDTA**

- Die beiden Röhrchen werden zur Extraktion von DNA zu einem späteren Zeitpunkt eingesetzt. Das Vollblut wird in 5 ml Aliquots in die entsprechenden Sekundärröhrchen pipettiert und diese bei $-80^{\circ}C$ gelagert. Die DNA-Extraktion erfolgt zu einem späteren Zeitpunkt (max. Lagerzeit 12Mon.) im Institut für Humangenetik, Marburg.
- Das dritte Röhrchen dient der Plasmagewinnung und wird entsprechend der SOP Plasma-CBBMR prozessiert.
- Abweichungen werden dokumentiert.

- **1 x CPT**

- Das CPT-Röhrchen dient der Gewinnung von PBMC aus Buffy Coat und wird nach der SOP CPT-CBBMR prozessiert. Bei Einsatz einer anderen Isolationsmethode für PMBC kann statt der CPT-Röhrchen auch ein EDTA-K2-Röhrchen zur Blutentnahme verwendet werden.

- **PAX-Gene**

- Das PAX-Gene-Röhrchen dient der stabilisierten Gewinnung von RNA zur Transkriptomanalyse und wird entsprechend der SOP CPT-CBBMR behandelt.

- **Mittelstrahlurin**

- Der Patient wird gebeten, ml frischen Mittelstrahlurin im ausgegebenen Behälter bereitzustellen.
- Noch in der Klinik wird die Probe auf Eis gelagert und in das Biobanklabor transportiert. Dort werden 20 ml des gekühlten Urins abgenommen, in 2 x 10 ml Starstedt-Urintubes überführt und bei 400g, $+4^{\circ}C$, 5min, ohne Bremse zentrifugiert.
- Die Überstände in Aliquots á 0,5 ml in entsprechende FluidX-Röhrchen aliquotiert und bei $-80^{\circ}C$ gelagert.

- Die Pellets werden in je 1,250 ml RNA-Cell Protect-Medium aufgenommen. und bei $-80^{\circ}C$ gelagert.

- **Speichelsammlung für die Metabolomics**

- Die Sammlung des Speichels erfolgt mittels der Salivette (Sarstedt) zur Sammlung von unstimulated whole-mouth saliva (UWMS). Es werden zwei Röhrchen befüllt. Die Entnahme mittels “Kaugummi erfolgt nach Beilagenvorschrift. Sobald das Röhrchen gefüllt ist, wird es auf Eis zur weiteren Laborbearbeitung gelagert.
- Das Röhrchen wird nach Vorgabe samt Kaugummi zentrifugiert (1200g; $+4^{\circ}C$, 20 min. ohne Bremse).
- Nach der Zentrifugation wird das Kaugummi entnommen und verworfen, die verbliebene Flüssigkeit mit der Pipette homogenisiert
- Aus der homogenisierten Flüssigkeit werden Aliquots zu je $150\mu l$ entnommen und bei $-80^{\circ}C$ gelagert.

- **Speichelsammlung mittels SalivaGene Collection Module II für die DNA-Extraktion**

- Die Sammlung des Speichels erfolgt mittels der Saliva Gene Collector-Röhrchen nach Herstellerangaben. Es wird zwei Röhrchen befüllt. Das Röhrchen wird dicht verschlossen (bitte kontrollieren) und vorsichtig über Kopf für ca. 8 Sek. geschüttelt.
- Das gesamte Röhrchen wird in der Biobank bei $-80^{\circ}C$ gelagert.
- **Achtung!** Die maximale Lagerzeit bis zur DNA-Extraktion sollte 12 Mon nicht überschreiten.

SOP Blutbild – Hessenkohorte 2040

Version 1.1 vom 17.07.2022

erstellt von: Urs Kleinholdermann am 17.07.2022

geprüft von: am

freigegeben von: am

Hessenkohorte 2040 Stud.Nr. 252 Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie

1. Parameter: Hämatologie: kleines Blutbild
2. Abnahmeröhrchen: EDTA –Blut
3. Formular immer mit der Angabe der Studiennummer 252 (für HK2040), ausgefüllt im Zentrallabor abgeben. Formulare unter ISF29.3
4. Für Fragen steht der EDV – Beauftragten des Labors Herrn Patrick Junk zur Verfügung • Email: Patrick.Junk@uk-gm.de Tel.: 66535
5. Herrn Junk über die Anzahl der benötigten Laborzettel informieren und den Drucker (umrdr8335) nennen, auf dem die Laborergebnisse nach der Auswertung gesandt werden sollen
6. Akkreditierungsurkunde und aktuelle Ringzertifikate der Parameter bei Fr. Pfeifer (leitende LMTA) im Zentrallabor anfordern: Email: doris.pfeifer@uk-gm.de Tel.: 64468
7. Referenzwerte der Parameter im Intranet ausdrucken (Im Intranet unter *Institut für Laboratoriumsmedizin – Leistungsverzeichnis*)
8. Nach der Beendigung der Studie werden die Kosten mit dem Labor abgerechnet (Kostenberechnung : 3,5 Euro pro Blutbild – s. Mail Prof. Stief 02.06.21)