

**Bildgebende Marker für die manifeste und prodromale
Phase der Parkinson-Erkrankung in LRRK2-
Mutationsträgern**

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

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

**vorgelegt von
Brand, Stefanie**

2016

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. D. Berg

2. Berichterstatter: Professor Dr. J. Schäfer

Meinen Eltern

Abkürzungsverzeichnis

[18F]-Dopa	Fluorodopa
AADC	Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase
AD	Autosomal dominant
AIDA	Advanced Image Data Analysis
AR	Autosomal rezessiv
BDI	Beck-Depressions-Inventar
CBD	Kortikobasale Degeneration
CCT	Craniale Computertomographie
CO	Kohlenstoffmonoxid
Con-PD-	Kontrollkohorte der asymptomatischen Gruppe
Con+PD-	Kontrollkohorte der symptomatischen Gruppe
COR	C-terminal of Ras
CT	Computertomographie
DaTScan	Dopamin-Transporter-Scan
EO	Early onset
EPS	Epworth Sleepiness Scale
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FoV	Field of view
FR	Formatio reticularis
G2019S	Aminosäure Glycin an Position 2019 zu Serin
GABA	γ -Aminobuttersäure
H&Y	Hoehn & Yahr Scala

Abkürzungsverzeichnis

iPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
LK	Lewy-Körper
LO	Late onset
LRR	Leucine Rich Repeat
LRRK2	Leucine Rich Repeat Kinase 2
LRRK2-PD+	Kohorte idiopathisches Parkinson-Syndrom
LRRK2+PD+	Kohorte symptomatische LRRK2-Mutationsträger
LRRK2+PD-	Kohorte asymptomatische LRRK2-Mutationsträger
MAPKKK	Mitogen activated protein kinase kinase kinase
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MoCA	Montreal Cognitive Assessment-Test
MPTP	1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin
MRT	Magnetresonanztomographie
MSA	Multisystematrophie
N.	Nervus
Ncl.	Nucleus
NMS	Nicht-motorische Symptome
NPI	Neuropsychiatric Inventory
PDSS	Parkinson's disease Sleep Scale
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PS	Parkinson-Syndrom
PSP	Progressive supranukleäre Blickparese
REM	Rapid Eye Movement
RF	Risikofaktor
ROC	Ras in complex proteins

Abkürzungsverzeichnis

ROI	Region of interest
SCOPA-AUT	Scale for Outcomes in Parkinson´s disease for Autonomic Symptoms
SE	Spin Echo
Si	Signalintensität
Si/Ref	Signalintensität der SN bezogen auf die Signalintensität einer Referenzregion
SNc	Substantia nigra, pars compacta
SNr	Substantia nigra, pars reticularis
SPECT	Single Photonen-Emissions-Computertomographie
T1w	T1-Wichtung
T2w	T2-Wichtung
T2*w	T2*-Wichtung
TCS	Transkranielle Sonographie
TE	Echo time (Echozeit)
TR	Time of repetition (Repetitionszeit)
TSE	Turbo Spin Echo
UPDRS III	Unified Parkinson's Disease Rating Scale III
UPSIT	University of Pennsylvania Identification Test
VBM	Voxel-basierte Morphometrie
Vol	Volumen
WD40	Beta-Propeller

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Definition	1
1.2 Klassifikation der Parkinson-Syndrome	1
1.3 Epidemiologie.....	2
1.4 Symptomatik	2
1.4.1 Motorische Symptome.....	3
1.4.2 Nicht-motorische Symptome	5
1.5 Ätiologie	7
1.6 Pathogenese	8
1.6.1 Neuropathologie und Pathophysiologie.....	8
1.6.2 Neurogenetik	9
1.6.3 Histopathologischer Befund.....	12
1.7 Diagnostik	14
1.7.1 Bildgebende Verfahren.....	14
1.7.1.1 Magnetresonanztomographie (MRT).....	14
1.7.1.2 TCS.....	21
1.7.1.3 SPECT / PET	21
1.8 Therapie	22
2.0 LRRK2 und Morbus Parkinson.....	25
2.1 Ätiologie	25
2.2 Epidemiologie.....	26
2.3 Pathophysiologie.....	26
2.4 Symptomatik	27
2.5 Diagnostik	27
2.6 Therapie	27
2.7 Ziele der Arbeit.....	29
2 Patienten und Methoden	31
2.1 Studienaufbau und Patientenrekrutierung.....	31

2.2 Klinische Untersuchung	34
2.2.1 Klinisch neurologische Untersuchung	34
2.2.2 Motorische Untersuchungen.....	35
2.2.3 Nicht-motorische Untersuchungen	36
2.3 Bildgebende Untersuchungen.....	39
2.3.1 Magnetresonanztomographie (MRT).....	39
2.4 Datenauswertung	44
2.5 Beitrag der Promovendin	45
3 Ergebnisse	47
3.1 Ergebnisse der symptomatischen Gruppe.....	47
3.1.1 Demographische Daten.....	47
3.1.2 Klinische Daten.....	50
3.1.2.1 Motorische Symptome	50
3.1.2.2 Nicht-motorische Symptome.....	51
3.1.3 Magnetresonanztomographie (MRT).....	53
3.1.3.1 Substantia nigra	53
3.1.3.2 Putamen.....	56
3.1.3.3 Ncl. Caudatus	58
3.1.4 Korrelation mit der klinischen Ausprägung	62
3.2 Ergebnisse der asymptomatischen Gruppe.....	63
3.2.1 Demographische Daten.....	63
3.2.2 Klinische Daten.....	64
3.2.2.1 Motorische Symptome	64
3.2.2.2 Nicht-motorische Symptome.....	65
3.2.3 Magnetresonanztomographie (MRT).....	65
3.2.3.1 Substantia nigra	66
3.2.3.2 Putamen.....	68
3.2.3.3 Ncl. Caudatus	70
4 Diskussion.....	73
4.1 Symptomatische Gruppe.....	74
4.1.1 Demographische Daten.....	74

4.1.2 Klinische Daten.....	74
4.1.3 Kernspintomographische Daten	76
4.2 Asymptomatische Gruppe.....	80
4.2.1 Demographische Daten.....	80
4.2.2 Klinische Daten.....	80
4.2.3 Kernspintomographische Daten	81
4.3 Korrelation klinischer und bildmorphologischer Erkenntnisse.....	83
4.4 Limitationen und Ausblick	84
5 Zusammenfassung und Schlussfolgerung	85
6 Abbildungsverzeichnis	87
7 Tabellenverzeichnis.....	91
8 Literaturverzeichnis.....	93
9 Danksagung	101

1 Einleitung

1.1 Definition

Das Parkinson-Syndrom (PS) ist eine chronisch progredient verlaufende neurodegenerative Erkrankung, die nach dem britischen Arzt James Parkinson (1755-1824) benannt wurde. In seiner bekanntesten Veröffentlichung ‚An Essay on the Shaking Palsy‘ 1817 fasste er erstmals die charakteristischen Symptome, Rigor (Muskelsteifheit), Ruhetremor (Zittern), Akinese (Bewegungsarmut/-starre) sowie die im späteren Stadium auftretende posturale Instabilität, der Erkrankung zusammen [1].

Die ‚Schüttellähmung‘ (Paralysis agitans) basiert auf einer Degeneration eines bewegungskoordinierenden Bereiches (extrapyramidalmotorisches System) im zentralen Nervensystem, die insbesondere durch den zunehmenden Untergang dopaminergischer Nervenzellen in der Substantia nigra, pars compacta (SNc), im Mittelhirn und dem daraus resultierenden Defizit des Neurotransmitters Dopamin im Striatum, gekennzeichnet ist [2].

1.2 Klassifikation der Parkinson-Syndrome

Das idiopathische Parkinson-Syndrom (iPS) bezeichnet die klassische Parkinson-Krankheit (Morbus Parkinson) und tritt mit 80-90% am häufigsten auf.

Darüber hinaus rücken die hereditären Formen (familiäre Parkinson-Syndrome), welche nach dem betroffenen Genort (PARK 1-18) bzw. Gen benannt sind, immer weiter in den Vordergrund.

Parkinsonismus kann jedoch auch als Folge medikamentöser (z.B. Neuroleptika), vaskulärer (z.B. zerebrale Mikroangiopathie) oder metabolischer (z.B. bei Morbus Wilson) Ursachen auftreten, sowie toxininduziert (z.B. Mangan, MPTP, CO), posttraumatisch als auch entzündlich bedingt sein. Dies bezeichnet man als sekundäre (symptomatische) Form.

Die Parkinson-Symptomatik kann auch im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen, wie der Multisystematrophie (MSA), der progressiven supranukleären Blickparese (PSP) oder der kortikobasalen Degeneration (CBD), auftreten. Dann spricht man von der atypischen Form.

Primäre Formen	Sekundäre Formen	Atypische Formen
<ul style="list-style-type: none"> • idiopathisch • hereditär 	<ul style="list-style-type: none"> • medikamentös • vaskulär • metabolisch • toxininduziert • posttraumatisch • entzündlich 	<ul style="list-style-type: none"> • Multisystematrophie • progressive supranukleäre Blickparese • kortikobasale Degeneration

Abbildung 1: Übersicht über die Klassifikation der Parkinson-Syndrome

1.3 Epidemiologie

Die idiopathische Parkinson-Erkrankung ist nach dem Morbus Alzheimer die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung und betrifft ca. 1-2% der über 60-Jährigen [3]. Die Prävalenz nimmt mit dem Lebensalter zu und beträgt in Deutschland 100/100.000 Einwohner. Das Haupterkrankungsalter liegt zwischen 50-60 Jahren. Männer sind etwa um das 1,5fache häufiger betroffen als Frauen [4].

1.4 Symptomatik

Das idiopathische Parkinson-Syndrom macht sich vor allem durch die motorischen Kardinalsymptome bemerkbar: Brady- und Hypokinese, Rigor, Ruhetremor und im Verlauf durch die posturale Instabilität. Die motorische Symptomatologie manifestiert sich jedoch erst, wenn bereits über 55-60% der Nervenzellen abgestorben sind. Neben diesen extrapyramidal-motorischen Symptomen entwickeln die Patienten aber auch Störungen der Psyche, der

Sinneswahrnehmungen, des Vegetativums und des Schlafverhaltens (sog. nicht-motorischen Symptome).

1.4.1 Motorische Symptome

Im Vordergrund der Parkinson-Erkrankung stehen vor allem die motorischen Symptome. Die typische Symptomtrias umfasst, wie bereits oben beschrieben, Akinese (Bewegungsarmut/-starre), Rigor (Muskelsteifheit) und Ruhetremor (Zittern). Nicht alle Kardinalsymptome müssen gleichzeitig und gleichmäßig auftreten. Häufig treten die Symptome zeitlich versetzt auf und sind unterschiedlich stark ausgeprägt. In der Regel beginnen sie zunächst auf einer Körperseite, die auch im Verlauf die stärker betroffene bleibt. Je nach Dominanz der vorhandenen Symptome ergeben sich daher 3 verschiedene Typen: akinetisch-rigider Typ, Tremordominanztyp, sowie Äquivalenztyp.

Das typische Gangbild des Morbus Parkinson Patienten ist durch eine vornübergebeugte Haltung, einen kleinschrittigen Gang, der von einem vermindertem Armschwung und leicht flektierten Unterarmen begleitet wird, gekennzeichnet. Ferner werden zur Körperwendung meist mehrere Zwischenschritte benötigt.

Akinese

Das klinische Symptom Akinese ist bei allen Bewegungen zu bemerken. Es umfasst eine zunehmende, in Start und Ausführung verlangsamte Bewegung (Bradykinese), verminderte Spontan- und Begleitbewegungen sowie in der Amplitude abnehmende Repetitivbewegungen (Hypokinese). Bei maximaler Ausprägung spricht man von Akinese.

Es entsteht der regelrechte Eindruck des „Einfrierens“ der Körperhaltung. Typisch ist auch die nachlassende Mimik (Hypomimie), die als Maskengesicht imponiert.

Zu dem akinetischen Symptomkomplex werden auch Sprachschwierigkeiten, wie Hypophonie (leise Sprache) und Dysarthrophonie (undeutliche und verwaschene Artikulation), sowie eine reduzierte Schluckneigung, welche zu einer Hypersalivation führt, gezählt.

Nicht zuletzt zeigt sich in diesem Zusammenhang auch häufig eine zum Zeilenende hin zunehmende Verkleinerung des Schriftbildes (Mikrographie).

Ruhetremor

Das augenfälligste und häufig auch das erste von Patienten oder Angehörigen bemerkte Symptom der Parkinson-Erkrankung ist der Tremor. Dabei handelt es sich um einen einseitig betonten Ruhetremor mit einer mittleren Frequenz von ca. 4-6 Hz. Bei einem tremordominanten Typ kann auch vereinzelt ein Halte-, Aktions- und gar Intentionstremor durch einen starken Ruhetremor vorgetäuscht werden. Das abnorme Bewegungsmuster entsteht durch das abwechselnde Anspannen antagonistischer Muskelgruppen. Folglich spricht man auch von einem sog. alternierenden Tremor.

Typisch ist, dass sich das rhythmische Zittern unter geistiger Anstrengung, z.B. gleichzeitigem Rechnen, auslösen und verstärken lässt. Bei der Ausführung gezielter Bewegungen nimmt der Ruhetremor jedoch ab. Am häufigsten sind die Hände betroffen, seltener die Beine, der Kopf oder der Kiefer (sog. Rabbit-Tremor). Manifestiert sich das Zittern vor allem an Daumen und Zeigefinger, spricht man aufgrund der charakteristischen Bewegung von dem sog. Pillendreherphänomen.

Rigor

Die Muskelsteifheit entsteht durch eine Erhöhung des Muskeltonus der quergestreiften Muskulatur und äußert sich bei passiver Bewegung als Widerstand. Anders als bei der Spastik ist der Rigor immer etwa gleichmäßig

ausgeprägt, nicht geschwindigkeitsabhängig und lässt sich eher bei langsamen Bewegungen nachweisen.

Bei passiver Bewegung von Gelenken lässt sich häufig ein ruckartiges Nachlassen des Muskeltonus erkennen, das als sog. Zahnradphänomen bezeichnet wird. Durch die dauerhafte Anspannung kann der Rigor Muskelschmerzen verursachen.

Posturale Instabilität

Die Haltungsinstabilität beeinträchtigt die Mobilität der Parkinson-Patienten erheblich und führt vor allem in fortgeschrittenen Krankheitsstadien zu einer erhöhten Fallneigung. Die Stabilität der aufrechten Körperhaltung ist durch verminderte Stellreflexe gestört. Durch die eingeschränkten schnellen reflektorischen Korrekturbewegungen werden Stand, Gang und Wendebewegungen unsicher.

1.4.2 Nicht-motorische Symptome

Da das Parkinson-Syndrom überwiegend als extrapyramidal verursachte Bewegungsstörung aufgefasst wurde, konzentrierte sich die Parkinson-Wissenschaft lange Zeit vor allem auf die von James Parkinson beschriebenen motorischen Kardinalsymptome. Dies ermöglichte nicht nur die Einschätzung und bessere Diagnostik der Erkrankung, sondern lieferte die wesentlichen Grundlagen für Therapieansätze, die sich v.a. auf eine Dopaminersatztherapie stützen. In den letzten Jahren rückt jedoch zunehmend ins Bewusstsein, dass nicht nur motorische Defizite, sondern auch nicht-motorische Störungen den Krankheitsverlauf, die Mortalität, sowie die Lebensqualität des Parkinson-Patienten erheblich bestimmen [5]. Unter nicht-motorischen Symptomen (NMS) versteht man vor allem neuropsychiatrische Symptome, sensorische Funktionsstörungen, sowie vegetative und (REM)-Schlafstörungen. Die sog. Braak-Stadien (s. 1.6.3 Histopathologie) weisen darauf hin, dass die NMS

bereits sehr früh im Krankheitsverlauf auftreten können (Stadium I und II). Aufgrund der geringen Spezifität werden diese Symptome jedoch häufig nicht rechtzeitig erkannt und fehlgedeutet.

Neuropsychiatrische Symptome

Die neuropsychiatrischen Symptome umfassen ein breites Spektrum aus Störungen von Affektivität und Stimmung, wie Depressionen, Apathie (30-40%), Anhedonie und Angst (50%) [6]. Die Prävalenz einer Depression im Rahmen eines Parkinson-Syndroms variiert je nach Studie zwischen 2,7% - 70% [7]. Eine Metaanalyse aus ca. 40 Studien ergab eine durchschnittliche Prävalenz von 31% [8]. Die empirische Streubreite wird durch unterschiedliche diagnostische Methoden sowie unterschiedliche Wertigkeiten einzelner Symptome begründet.

Darüber hinaus kann es im Krankheitsverlauf zu kognitiven Dysfunktionen kommen. Dazu zählen: kognitive Verlangsamung, Beeinträchtigungen der Exekutivfunktion, Demenz, sowie Halluzinationen bis hin zu Psychosen, welche teils Levodopa induziert auftreten können.

Man geht davon aus, dass die neuropsychiatrischen Symptome nicht zuletzt auf einen gestörten Transmitterhaushalt zurückzuführen sind [5]. Dies betrifft nicht nur den verminderten Serotoningehalt, sondern auch eine verminderte dopaminerge und noradrenerge Transmission im limbischen System [9].

Sensorische Symptome

Ferner leiden die Patienten unter sensorischen Symptomen, wie Riechstörungen (Hyposmie), Missempfindungen (Parästhesien) oder Schmerzen.

Vegetative Funktionsstörungen

Die autonomen Dysfunktionen zeichnen sich in Störungen verschiedener Organsysteme aus. Neben dem am häufigsten vorkommenden nicht motorischen Symptom Obstipation (80%) klagen die Patienten ebenfalls über Miktionsbeschwerden (40%), welche sich sowohl als häufiger Harndrang (Pollakisurie), als auch in vermehrtem nächtlichen Wasserlassen (Nykturie) äußern. Nicht zuletzt erschweren Thermoregulationsstörungen sowie orthostatische Dysregulationen die Bewältigung des Tagesablaufes.

REM-Schlaf-Verhaltensstörungen

Sehr häufig leiden Parkinson-Patienten unter Schlafstörungen [10].

Diese können sich neben Schwierigkeiten ein- und durchzuschlafen in einer REM-Schlafstörung äußern (30%).

Unter REM-Schlafstörungen (Rapid Eye Movement) versteht man Störungen einer Schlafphase, die sich durch schnelle Augenbewegungen und herabgesetzten Muskeltonus der quergestreiften Muskulatur auszeichnet. Die Verhaltensstörungen äußern sich in einer Aufhebung des herabgesetzten Muskeltonus, sodass die häufig lebhaften oder aggressiven Träume „ausgelebt“ werden, d.h. von komplexen und abnormen Bewegungen begleitet werden. Die REM-Schlafverhaltensstörungen führen gehäuft zu einer verstärkten Tagesmüdigkeit mit spontanen Einschlafendenzen [11].

1.5 Ätiologie

Das Parkinson-Syndrom ist ein Symptomkomplex multifaktorieller Genese, welche trotz jahrelanger Forschung noch nicht genau geklärt ist.

Diskutiert wird, neben dem natürlichen Alterungsprozess, ein Zusammenspiel aus Umweltfaktoren, z.B. stärkere Exposition gegenüber Noxen, wie Pestiziden, und genetischen Veränderungen. Darüber hinaus spielen mitochondriale

Defekte und der damit einhergehende „oxidative Stress“ (vermehrte Bildung von Radikalen), metabolische Aspekte, sowie entzündliche Prozesse eine nicht zu unterschätzende Rolle [12].

1.6 Pathogenese

1.6.1 Neuropathologie und Pathophysiologie

Die motorischen Symptome des Parkinson-Syndroms sind v.a. bedingt durch einen progressiven Untergang dopaminergener Neurone der SNc im Mittelhirn (Mesencephalon), die über ihre Axone in das Corpus Striatum projizieren. Das Corpus Striatum („Streifenkörper“) bildet die Eingangsstation motorischer Impulse, welche diese vor allem inhibitorisch beeinflusst und setzt sich aus dem Nucleus Caudatus und Putamen zusammen. Nucleus Caudatus und Putamen entstammen aus einer gemeinsamen embryologischen Anlage und werden sekundär durch die einwachsenden Fasern der Capsula interna getrennt. Dadurch entsteht die streifenförmige Gestalt des Striatums [13].

Aus dem Defizit des Neurotransmitters Dopamin im Striatum resultiert eine Verminderung des inhibitorischen Effekts nigrostriataler Bahnen auf den Globus pallidus, was eine Hemmung motorischer Aktivierung der Hirnrinde durch den Thalamus zur Folge hat. Dies erklärt vor allem pathophysiologisch die Entstehung der Akinese (Bewegungsarmut/-starre).

Nicht zuletzt sind auch andere neuronale Systeme von dem Untergang dopaminergener Nervenzellen betroffen. So geht man davon aus, dass u.a. die fehlende dopaminerge Hemmung in dem motorischen Anteil der Formatio reticularis (FR) das typische Zittern (Tremor) bedingt, und die den Muskeltonus steuernden Areale den Rigor verantwortet. Die FR ist ein Komplex aus teilweise diffus ineinander übergehenden Kerngebieten, die das gesamte Hirnstammtegmentum durchzieht [14].

Aber auch andere Kerngebiete, wie der Locus coeruleus (Blauer Kern), die dorsalen Raphekerne, der Ncl. basalis Meynert, die u.a. über mesolimbische

und mesokortikale Bahnen mit dem Hippocampus, der Amygdala sowie dem Ncl. accumbens als auch mit dem entorhinalen Kortex in Verbindung stehen, sind von der Degeneration betroffen. Das daraus resultierende Ungleichgewicht in dem Neurotransmitterhaushalt (Noradrenalin, Serotonin, Acetylcholin, GABA und Dopamin) erklärt die neben den motorischen Symptomen vorliegenden psychischen und vegetativen Symptome der Parkinson-Krankheit [14, 15].

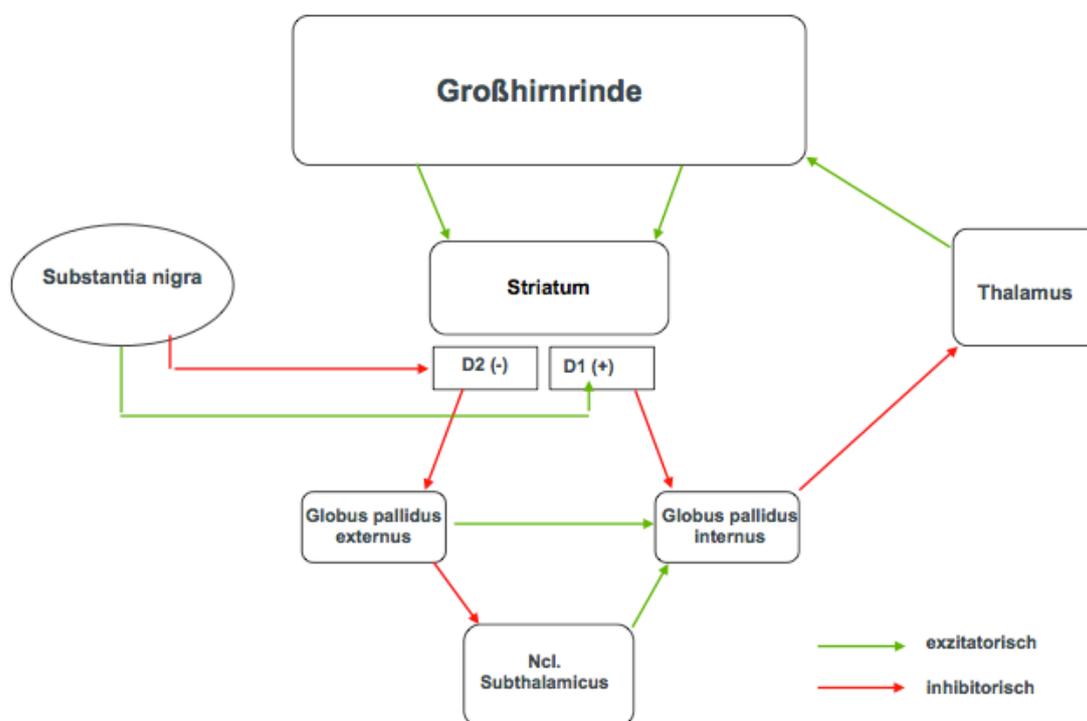


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Basalganglienverschaltung modifiziert nach [14]

1.6.2 Neurogenetik

Fortschritte neurogenetischer Untersuchungen in den letzten 10 Jahren haben ergeben, dass Morbus Parkinson nicht nur ein klinisches Konstrukt darstellt, sondern einige molekulare Stoffwechselwege die Krankheitsentstehung weitgehend erklären. Derzeit sind 18 Gene (PARK 1-18) bzw. Gene bekannt, die etwa 5-10% des Parkinson-Syndroms ausmachen und als monogen familiär

vererbare Formen auftreten. Diese Genveränderungen können sowohl dominant (LRRK2) als auch rezessiv vererbt werden.

Neben den monogenetischen Formen der Parkinson-Erkrankung kommt den Suszeptibilitätsgenen eine hohe Bedeutung zu. Darunter versteht man Genveränderungen, die lediglich das Risiko an Morbus Parkinson zu erkranken, erhöhen [16].

Eine Übersicht über die bisher bekannten Genorte soll die Tabelle 1 geben. Die häufigsten Loci sind rot markiert.

Da sich diese Arbeit vor allem auf das LRRK2-Gen spezialisiert, erfolgt eine genaue Beschreibung des familiären LRRK2-assoziierten Parkinson-Syndroms ab Punkt 2.0.

Tabelle 1: Übersicht über die PD-assoziierten monogenetischen Formen modifiziert nach [16]; AD= autosomal dominant, AR= autosomal rezessiv, EO= early onset, LO= late onset, RF= Risikofaktor, n.a.= nicht zutreffend, LK= Lewy-Körper, * PARK1 und PARK4 waren anfangs auf verschiedenen Regionen des Chromosom 4 markiert, später wurde diesen jedoch der gleiche Ort zugeschrieben

Name	Gen	Locus	Erbgang	Beginn	Charakteristika
PARK1*	SNCA, α -Synuclein	4q21	AD	LO	Genprodukt ist LK-Hauptbestandteil, ähnlich dem iPS, erstes identifiziertes PS-Gen
PARK2	Parkin	6q25	AR	EO	häufigste Ursache eines frühen Krankheitsbeginns
PARK3	unbekannt	2p13	AD, RF	LO	ähnlich dem iPS
PARK4*	SNCA	4q21	AD	EO	schnelleres Fortschreiten von motorischen, kognitiven und autonomen Störungen bei Triplikationen vom Genprodukt
PARK5	UCHL1	4p14	AD	LO	ähnlich dem iPS
PARK6	PINK1	1p35	AR	EO	ähnlich dem parkin-assoziierten PS
PARK7	DJ-1	1p36	AR	EO	selten, langsame Progression
PARK8	LRRK2	12q12	AD	LO	häufigste Form des dominant vererbten PS, ähnelt dem iPS
PARK9	ATP13A2	1p36	AR	EO	Parkinsonismus, pyramidales Syndrom, Demenz
PARK10	unbekannt	1p32	RF	LO	iPS
PARK11	GIGYF2	2q36	AD	LO	ähnlich dem iPS
PARK12	unbekannt	Xq21-q25	RF	LO	iPS

PARK13	OMI/HTRA2	2p13	AD	LO	ähnlich dem iPS
PARK14	PLA2G6	22q13.1	AR	EO	Dystonie-Parkinsonismus, pyramidales Syndrom, Demenz
PARK15	FBXO7	22q12	AR	EO	Parkinsonismus, pyramidales Syndrom, Demenz
PARK16	unbekannt	1q32	RF	LO	iPS
PARK17	VPS35		AD	LO	ähnlich dem iPS
PARK18	EIF4G1	3q27.1	AD	LO	ähnlich dem iPS
n.a.	DNAJC6		AR	EO	Parkinsonismus, pyramidales Syndrom, kognitive Störung, Anfallsleiden
n.a.	SYN1J		AR	EO	Parkinsonismus, pyramidales Syndrom, Anfallsleiden
n.a.	DNAJC13		AD	LO	ähnlich dem iPS

1.6.3 Histopathologischer Befund

Neuropathologisches Korrelat der Parkinson-Erkrankung sind eosinophile Einschlusskörperchen in überlebenden dopaminergen Neuronen, sog. Lewy-Körper.

Die Lewy-Körper wurden 1912 erstmals durch den gleichnamigen deutsch-jüdischen Neurologen Friedrich H. Lewy (1885-1950) beschrieben. Es handelt sich um konzentrische, intraneuronale, zytoplasmatische Proteinkomplexe mit dichtem eosinophilem Kern und hellem Randsaum, welche sich, den motorischen Symptomen der Erkrankung entsprechend, in der Substantia nigra und in den Basalganglien nachweisen lassen. Hauptbestandteil der Lewy-Körper ist das Protein α -Synuclein, was dazu neigt Proteinaggregate zu bilden.

Die LK-Pathologie beginnt allerdings nicht in der Substantia nigra, sondern extranigral. Von Braak et al. wurde ein Beginn in den Kernen des N.olfactorius und N.vagus oder auch in den Nervengeflechten des Darms beschrieben, von wo aus sich die Veränderungen über viele Jahre hinweg in den Hirnstamm und im Verlauf darüber hinaus das ganze Gehirn betreffend ausbreiten. Der deutsche Neuroanatom Heiko Braak hat nach dem Auftreten der LK das iPS in Stadien eingeteilt (sog. Braak-Stadien). Die Stadien I und II können somit der prodromalen Krankheitsphase zugeordnet werden, auf welche in Punkt 1.9 genauer eingegangen wird. Erst im Stadium III sind nach dem Wissenschaftler das Mittelhirn und schließlich die Substantia nigra betroffen und lösen die typischen motorischen Symptome aus (symptomatische Krankheitsphase) [17, 18].

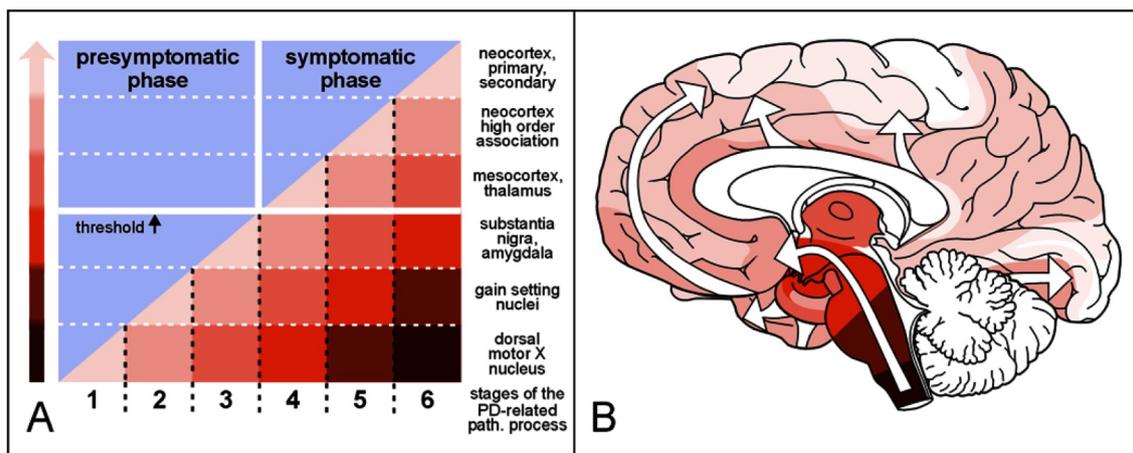


Abbildung 3: Phasen und Stadien des pathologischen Prozesses nach Braak, übernommen aus [18]

Darüber hinaus sind auch extranigrale Systeme betroffen, die für die nicht-motorischen Symptome verantwortlich sind.

1.7 Diagnostik

Die Parkinson-Erkrankung ist ein klinisch-pathologisches Konstrukt, dessen Diagnose klinisch, basierend auf den motorischen Dysfunktionen, gestellt wird. Die Kriterien richten sich nach der UK Parkinson's Disease Society Brain Bank. Die endgültige Diagnose Morbus Parkinson kann jedoch erst post mortem mittels Neuropathologie gestellt werden [19].

1.7.1 Bildgebende Verfahren

In den letzten Jahren rückten bildgebende Verfahren zur Untersuchung der Parkinson-Erkrankung immer weiter in den Vordergrund. Neben der differentialdiagnostischen Abgrenzung atypischer oder sekundärer Erkrankungen, dienen Untersuchungen, wie die MRT, die CT und die TCS der strukturellen Untersuchung anatomischer Veränderungen. Die Befunde der MRT und der CT sind jedoch bei dem idiopathischen Parkinson-Syndrom meist unauffällig. Darüber hinaus können funktionelle Verfahren, wie der DaTSCAN und andere prä- und postsynaptische SPECT/PET Untersuchungen Aussagen über die Funktion des Metabolismus und das dopaminerge System geben.

1.7.1.1 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die MRT ist ein nicht-invasives Verfahren, das sich gut zur Darstellung der neuronalen Strukturen eignet. Häufig darzustellende pathomorphologische Veränderungen neurodegenerativer Erkrankungen sind Zelluntergänge, die zu einer regionalen Atrophie führen. Darüber hinaus kann ein erhöhter Eisengehalt in der SN und im Putamen erfasst werden – welches mit abnehmender Signalintensität (hypointens) vor allem in der T2*-Wichtung zu sehen ist. Letzteres kann jedoch auch altersabhängig bei gesunden Probanden nachgewiesen werden, sodass man den erhöhten Eisengehalt nicht allein als Degenerationsprozess werten kann [20]. Der klinische Wert der konventionellen MRT in der Parkinsondiagnostik liegt bisher vor allem in der

Ausschlussdiagnostik atypischer und sekundärer Parkinsonformen. Aufgrund der meist nur gering ausgeprägten morphologischen Veränderung in den kleinen Hirnregionen, wie der SN, welche nach histopathologischen Erkenntnissen bereits in der prodromalen Krankheitsphase betroffen sind [17], gelang bisher keine eindeutige Differenzierung zwischen Parkinson-Patienten und gesunden Kontrollen [21].

Die Ziele der vorliegenden Arbeit sind morphologische Veränderungen in den für den Morbus Parkinson verantwortlichen neuronalen Arealen und deren Unterschiede – sowohl in idiopathischen und genetischen Parkinsonpatienten, als auch deren asymptomatischen Trägern in der MRT, insbesondere in der Volumetrie und in der MR-Relaxometrie, zu evaluieren – um parkinson- und / oder mutationsspezifische sowie prodromale Marker für diagnostische Zwecke der Erkrankung zu erhalten.

Grundlagen der Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie ist ein bildgebendes Schnittverfahren, das sich magnetischer Felder und hochfrequenter elektromagnetischer Wellen bedient.

Das Gerät setzt sich aus einem Dauermagneten zur Erzeugung eines möglichst homogenen Magnetfeldes B_0 , einer Gradientenspule zur Ortskodierung und Hochfrequenzspulen zum Senden und Empfangen von Hochfrequenzimpulsen sowie einem Computersystem zusammen. Die Magnetfeldstärke des Magnetfeldes B_0 wird in Tesla angegeben ($1 \text{ T} = 1 \text{ Vs/m}^2$).

Das Phänomen der Magnetresonanz macht sich den Eigendrehimpuls (Kernspin) der Protonen von Atomkernen zunutze, welche ein magnetisches Dipolmoment erzeugen. Aufgrund der hohen Konzentration im menschlichen Körper tragen dazu hauptsächlich Wasserstoffkerne (H^+) bei. Diese magnetischen Dipole liegen ungeordnet vor. Legt man allerdings ein starkes äußeres Magnetfeld B_0 an, nehmen die Dipole eine möglichst energetisch günstige Lage in Bezug auf die Magnetfeldachse ein. Sie präzedieren (kreiseln)

in gleicher Frequenz um die Feldlinien von B_0 , sodass der Summenvektor der makroskopischen Magnetisierung in Richtung des externen B_0 -Feldes gerichtet ist. Die Frequenz der Präzessionsbewegung heißt Larmor-Frequenz und ist unter anderem abhängig von der magnetischen Feldstärke B_0 . Betrachtet man diesen Sachverhalt in einem Koordinatensystem, so ist der Magnetisierungsvektor M_0 in Richtung der z-Achse gerichtet. Die Ausrichtung der Kernspins würde jedoch noch kein Bild erzeugen. Durch Einbringen eines hochfrequenten Impulses B_1 (magnetisches Wechselfeld im Radiofrequenzbereich) in einem Winkel von 90° zu B_0 werden die Dipole aus der longitudinalen Gleichgewichtslage in eine transversale Magnetisierung in Richtung der xy-Ebene abgelenkt und in Phase versetzt – vorausgesetzt, die eingebrachte Impulsfrequenz entspricht der Larmor-Frequenz (Resonanz). Es entsteht eine langsame Rotation um B_1 , überlagert durch die schnelle Larmor-Präzession um B_0 . Wird dieser Zusammenhang in einem rotierenden System um die z-Achse betrachtet, so resultiert lediglich die langsame Rotation um B_1 in Richtung der xy-Ebene [22-29].

T1-Relaxation und T2(*)-Relaxation und unterschiedliche Sequenzen

Nach Ende des Hochfrequenzimpulses richtet sich das Spinsystem wieder entsprechend dem Gleichgewichtszustand aus, was als Relaxation bezeichnet wird. Diese kann in zwei Relaxationsvorgänge aufgeteilt werden: Der Wiederaufbau der Longitudinalmagnetisierung entsprechend des B_0 -Feldes entlang der z-Achse sowie der Zerfall der xy-Magnetisierung durch die transversale Relaxation.

Die Longitudinalrelaxation entlang der z-Achse (bzw. des B_0 -Feldes) findet unter Energieübertragung auf den umliegenden Atomverband statt und wird auch Spin-Gitter-Relaxation bezeichnet. Die Zeit, nach welcher etwa 63 % der Regeneration von M_0 erreicht wurde, entspricht der longitudinalen Relaxationszeit T_1 .

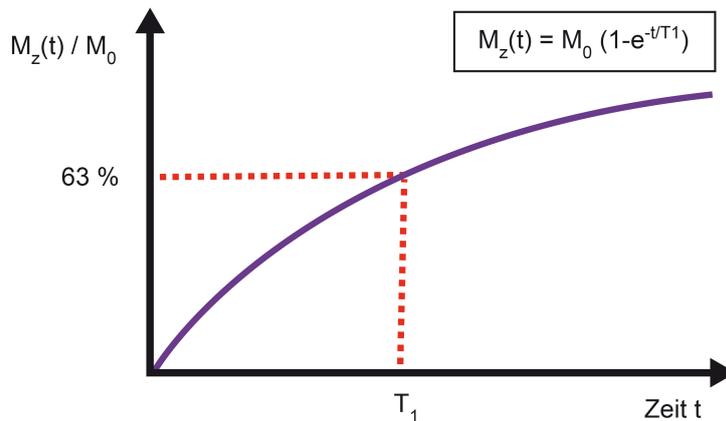


Abbildung 4: Longitudinale Relaxation (T_1 = Zeit, zu der die Längsmagnetisierung 63% der Regeneration von M_0 erreicht hat)

Der Aufbau der z-Magnetisierung durch longitudinale Relaxation ergibt sich nach einem mit 90° einfallenden Impuls:

$$M_z(t) = M_0 \left(1 - e^{-\frac{t}{T_1}}\right) \quad (1)$$

Bei der transversalen Relaxation kommt es zum Verlust der Phasenkohärenz. Diese wird durch Wechselwirkung der Spins untereinander bewirkt (Spin-Spin-Wechselwirkung durch lokale Magnetfeldveränderungen dephasierender Spins). Die Zeit bis zum Abbau der Transversalmagnetisierung und vollständigen Signalverlust wird als T_2 - oder Spin-Spin-Relaxation bezeichnet (bei $t = T_2$ hat sich M_{xy} auf ca. 37 % zurückgebildet). Sie kann ebenfalls durch eine Exponentialfunktion beschrieben werden (siehe Abbildung 5).

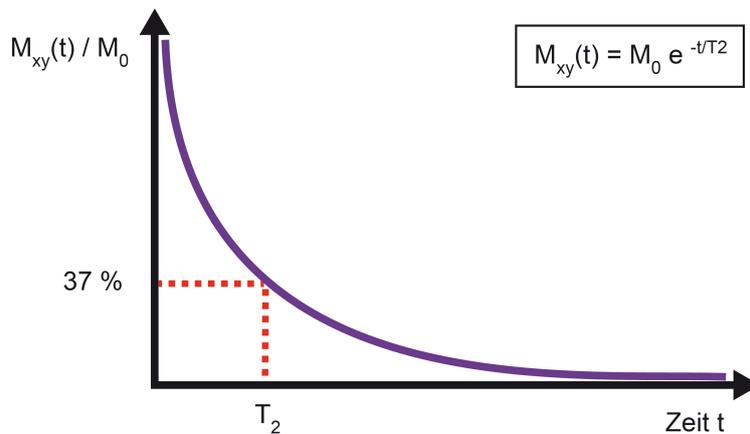


Abbildung 5: Exponentieller Abfall der Transversalmagnetisierung ($t = T_2 =$ Zeit, zu der die transversale Magnetisierung auf 37% ihres Wertes nach Anregung abgefallen ist)

In der Realität zeigt sich jedoch, dass M_{xy} schneller als T_2 zerfällt, was u.a. auf die Variationen des externen Feldes sowie die unterschiedliche Magnetisierbarkeit von Gewebe (Suszeptibilität) zurückzuführen ist. Die totale transversale Relaxationszeit T_2^* stellt die kombinierte Wirkung der Feldinhomogenität ΔB_0 und der reinen Spin-Spin-Relaxation dar.

$$\frac{1}{T_2^*} = \left(\frac{1}{T_2}\right) + \gamma \Delta B_0 \quad (2)$$

γ stellt die gyromagnetische (Element-charakteristische) Konstante dar (für Protonen 42,58 MHz/T) und B_0 die Stärke des Magnetfelds [T].

Allgemein gilt: $T_1 \geq T_2 \geq T_2^*$.

Durch die transversale Relaxation wird in einer Messspule eine Wechselspannung induziert (freier Induktionszerfall, FID). Die Signalamplitude klingt aufgrund der transversalen Relaxation mit der Zeitkonstanten T_2^* ab, die Darstellung des Frequenzspektrums erfolgt mittels Fouriertransformation.

Die T_2^* -Relaxation führt zu einem Signalzerfall noch bevor die Auslesung erfolgen kann. Um diese störenden äußeren Einflüsse zu kompensieren und ein MR-Signal mit einer besseren Bildqualität zu erhalten, bedient man sich sog.

Refokussierungsimpulse und der Erzeugung von Spin-Echos: Nach der Applikation des 90° -Impulses und der anschließenden Dephasierung kann durch einen zusätzlichen 180° -Impuls eine weitere „Kippung“ der Magnetisierungsvektoren (bzw. Spiegelung innerhalb der xy-Ebene) erreicht werden, sodass die Magnetisierungsbeiträge, welche sich zuvor voneinander weg bewegten, erneut – unter Beibehaltung der Geschwindigkeit – aufeinander treffen. Als Antwort auf diesen Refokussierungsimpuls kann über die Messspule ein erneutes Amplitudenmaximum detektiert werden. Letzteres wird als Spin Echo (SE) bezeichnet und tritt nach der Echozeit (TE) auf.

Durch die Applikation multipler hintereinander folgender 180° -Impulse entstehen mehrere SE (Multiechosequenz).

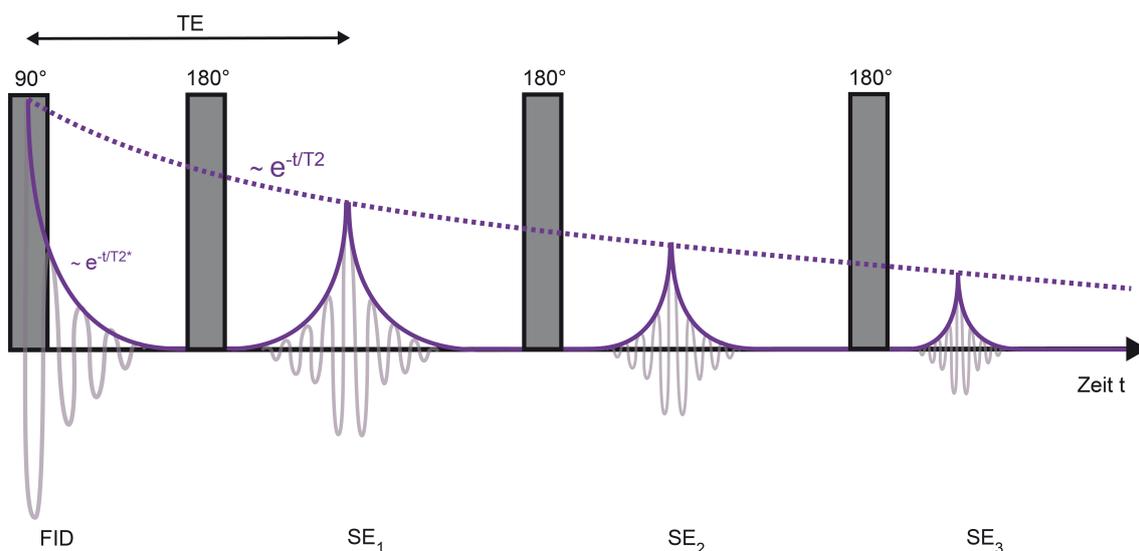


Abbildung 6: Zeitliches Verhalten der Quermagnetisierung nach einem 90° -Impuls und Darstellung einer Multiechosequenz (Spin Echo (SE) 1, 2 und 3) - erzeugt durch mehrere hintereinander folgende 180° -Impulse - bis die Quermagnetisierung durch die T₂-Relaxation zerfallen ist [29]

Das unterschiedliche Relaxationsverhalten (T₁ und T₂) der Gewebe sowie unterschiedliche Feldstärken ermöglichen die MR-Kontraste. Über die Parameter Repetitionszeit (TR) und Echozeit (TE) können Bilder unterschiedlicher Wichtung entstehen: Für ein T₁-gewichtetes (T₁w) Bild werden TR und TE relativ kurz gewählt, um die T₁-Relaxation hervorzuheben

und die T2-Relaxation zu minimieren. Die Repetitionszeit entspricht dabei der Zeit zwischen zwei Anregungen. („Erholungsphase“ der Spins). Fett stellt sich in T1w-Bildern signalreich dar (hyperintens: hell), wohingegen Luft und Flüssigkeit signalarm (hypointens: dunkel) sind.

Lange Repetitionszeiten und lange Echozeiten führen somit zu T2-gewichteten (T2w) Bildern, welche einen viel besseren Gewebekontrast ermöglichen. Fett erscheint in diesen Bildern dunkel und Flüssigkeit, wie Liquor, hell. Eine Übersicht dieser Sachverhalte befindet sich in nachfolgender Tabelle [22-29].

Tabelle 2: Übersicht über die Relaxationszeiten der einzelnen Gewebe in T1- und T2-Wichtung

T1-gewichtete Aufnahmen	T2-gewichtete Aufnahmen
Gewebe mit langer T1-Relaxationszeit: (z.B. Flüssigkeiten, Wasser, entzündliche/tumoröse Gewebe → signalarm (hypointens)	Gewebe mit langer T2-Relaxationszeit: z.B. Flüssigkeiten, Wasser, entzündliche/tumoröse Gewebe → signalreich (hyperintens)
Gewebe mit kurzer T1-Relaxationszeit: z.B. Fett, kontrastmittelanreichernde Gewebe → signalreich (hyperintens)	Gewebe mit kurzer T2-Relaxationszeit: z.B. Muskulatur, Blut, Kortikalis → signalarm (hypointens)

MR-Bildgebung

Um eine eindeutige Ortszuordnung der Signale zu erhalten, werden dem B_0 -Feld mittels weiterer Spulen Magnetfelder überlagert, dessen Stärken sich in einer vorgegebenen Richtung ändern und als Gradientenfelder bezeichnet werden. Da die Larmorfrequenz vom Gesamtmagnetfeld abhängig ist ($B_0 + \text{Gradientenfeldstärke}$), verändert sich somit auch die Resonanzfrequenz ortsabhängig. Der z-Gradient dient insbesondere der Schichtdicke und Positionierung, während der x-Gradient für die Frequenzcodierung und der y-Gradient für die Phasencodierung eine Rolle spielen. Somit entsteht eine Matrix

mit spezifischer Frequenz- und Phasenverschiebung jedes einzelnen Punktes. Da die Messung einzelner Bildpunkte zu umfangreich wäre, werden durch die Messspule die gesamte angeregte Schicht Zeile für Zeile detektiert. Die daraus erhaltene Rohdatenmatrix wird K-Raum genannt, bei welchem jeder Punkt Informationen über das Gesamtbild enthält. Mittels Fouriertransformation werden die gewonnenen Daten in das gewohnte zweidimensionale Bild mit 512 x 512 Pixeln umgerechnet. Über die Schichtdicke und die Pixelabmessungen, welche aus dem Quotienten von Bildfeld (field of view, FoV) und Matrixgröße bestehen, lässt sich die Voxelgröße berechnen [22-29].

1.7.1.2 TCS

Die transcranielle Sonographie (TCS) ist ein bildgebendes Verfahren, welches eine Darstellung des Hirnstamms mit SN und Raphe, sowie Basalganglien und Ventrikel durch das temporale Schallfenster (d.h. die dünnste Stelle der Schädelkalotte) ermöglicht. Studien haben festgestellt, dass mehr als 90% der Parkinson-Patienten eine erhöhte Echogenität der SN aufweisen. Dies ist bei nur ca. 10% der gesunden Kontrollen der Fall [30-32].

Die TCS eignet sich also mit einer hohen Sensitivität und Spezifität zur Detektion parkinsontypischer SN-Veränderungen und hat daher an Bedeutung in der klinischen Zusatzdiagnostik gewonnen. Ferner kann sehr einfach z.B. eine Erweiterung des Ventrikelsystems oder eine Verkalkung der Basalganglien dargestellt werden, was auch differentialdiagnostische Aspekte erlaubt.

1.7.1.3 SPECT / PET

Die Single-Photonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) zählt ebenso wie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zu den bildgebenden Untersuchungen, welche sich physiologische Prozesse des menschlichen Körpers zunutze machen, um funktionelle Aussagen über den Organismus treffen zu können. Die SPECT ermöglicht durch radioaktiv markierte Tracer und

deren emittierte Gammastrahlung Auskunft über die Gehirnstoffwechselaktivität. Der sog. DaTSCAN (Dopamin-Transporter-Scan) nutzt eine spezielle Substanz, ¹²³Jod-loflupan, welche sich an den dopaminergen Nervenzellen im Striatum anreichert, um diese anschließend mit der SPECT bildlich darstellen zu können. Daher eignet sich diese nuklearmedizinische Untersuchung vor allem bei der Evaluation einer präsynaptischen Störung im Dopaminsystem, wie sie der Parkinsonerkrankung zugrunde liegt. Die SPECT ist also, ebenso wie die PET, komplementär zu den morphologischen Untersuchungsverfahren geeignet. Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bedient sich, ähnlich der SPECT, radioaktiv markierter Stoffe, z.B. ([¹⁸F]-Dopa), womit sich bei Verwendung dieser Substanz die nigrostriatale Aktivität funktionell und quantitativ nachweisen lässt.

Beide nuklearmedizinischen Untersuchungen werden vor allem zur Abgrenzung des iPS von anderen Parkinson-Syndromen eingesetzt. Insbesondere der DaTSCAN eignet sich der Differenzierung eines essentiellen Tremors von einem der Parkinson-Erkrankung zugrundeliegenden Tremor. Für die Unterscheidung einer idiopathischen Parkinsonerkrankung von einem atypischen Parkinson-Syndrom ist die alleinige präsynaptische Darstellung des dopaminergen Systems aber nicht ausreichend. Hier müsste noch eine postsynaptische Darstellung oder eine Darstellung des Glucosestoffwechsels zusätzlich erfolgen.

1.8 Therapie

Die Therapie des Parkinson-Syndroms sollte frühestmöglich beginnen und erfolgt symptomatisch. Die medikamentöse Behandlung beruht in erster Linie auf der Substitution des mangelnden Dopamins. Diese kann, neben den nur sehr mild symptomatischen Abbau-Hemmern (MAO-B-Hemmer), zum einem mittels Dopamin-Agonisten, die vor allem bei jungen Patienten eingesetzt werden, sowie mit Levo-Dopa erfolgen, welches hauptsächlich älteren Patienten oder im weiter fortgeschrittenen Stadium verabreicht wird. Eine

Verlängerung der Wirkung von L-Dopa kann über die COMT-Hemmer erzielt werden. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit in späteren Krankheitsstadien Dopamin kontinuierlich zu applizieren: hierbei wird in Form von externen Pumpensystemen, entweder subkutan Apomorphin oder intrajugal Levodopa-Gel injiziert. Als nicht dopaminerge Substanz wird das antiglutamaterg wirksame Amantadin eingesetzt. Ferner steht als Ultima Ratio die Tiefe Hirnstimulation des Ncl. Subthalamicus zur Verfügung.

Ergänzend zu den medikamentösen und chirurgischen Maßnahmen wird dem Patienten eine physiotherapeutische, ergotherapeutische sowie logopädische als auch psychosoziale Unterstützung empfohlen.

1.9 Prodromale Phase

Die Parkinsonerkrankung manifestiert sich klinisch mit motorischen Symptomen, wie bereits in dem Abschnitt 1.4 Symptomatik beschrieben, wenn bereits 55-60% der nigrostriatalen Neurone betroffen sind. Der Zeitraum, in welcher der Degenerationsprozess bereits beginnt, geht der Parkinsonerkrankung über mehrere Dekaden voraus und wird als prodromale Phase bezeichnet [33, 34]. Diese kann eine Reihe nicht-motorischer Symptome umfassen, wobei Riech- und Schlafstörungen, Schmerzen, autonome Dysfunktionen und neuropsychiatrische Störungen, wie Depressionen, auftreten können. Die Untersuchungen der letzten Jahre konzentrierten sich deshalb darauf, Marker oder Muster in der prodromalen Phase zu finden, welche schon auf die Krankheitsentstehung hinweisen können. Einige Zeichen sowie Risikofaktoren, welche die Krankheitsentstehung zusätzlich beeinflussen, wie das Alter, das männliche Geschlecht und nicht zuletzt die genetische Prädisposition, wurden für ein Parkinson-Syndrom wegweisend erörtert. Die REM-Schlafstörung imponiert dabei als hochspezifischer Marker für die Entwicklung eines Parkinson-Syndroms, da 82% der Patienten mit REM-Schlafstörung innerhalb von 10 Jahren eine Neurodegeneration entwickeln [35]. Auch die Riechstörung scheint ein sensibler Parameter zu sein, da mehr als

80% eine Störung in der frühen Krankheitsphase aufweisen. Sie ist jedoch, wie das Auftreten einer Depression, als präklinischer Marker weder sensitiv, noch spezifisch genug. Sowohl in der TCS, die eine hyperechogene SN detektierte, als auch in der SPECT/PET, welche einen funktionellen und quantitativen Verlust dopaminerger Neurone der SN nachwies, konnten bereits frühe Anzeichen eines Krankheitsprozesses erforscht werden [36].

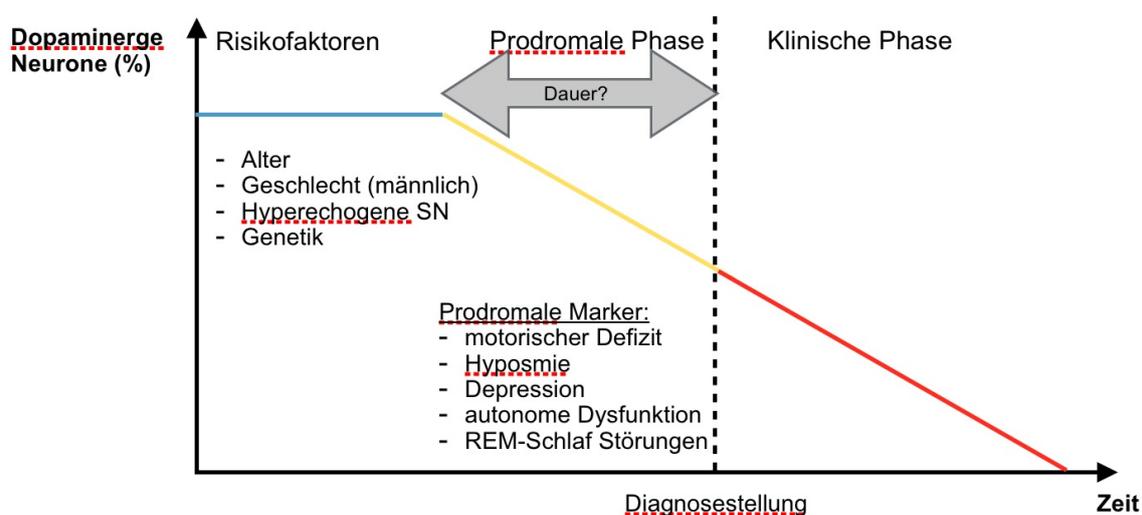


Abbildung 7: Vereinfachte, schematische Übersicht der prodromalen - und klinischen Krankheitsphase (in Anlehnung an Brockmann, Vortrag auf dem world parkinson congress, Genf 2013.)

2.0 LRRK2 und Morbus Parkinson

2.1 Ätiologie

Die Komplexität des genetisch verursachten Morbus Parkinson ist nicht zuletzt an der Mutation des LRRK2-Gens (PARK8) zu erkennen.

Der Genlocus PARK8 wurde erstmals von Funayama et al. 2002 in einer japanischen Familie (Sagamihara Familie) mit autosomal dominant vererbten PS identifiziert. Diese Familie erwies sich durch ihre pathophysiologischen Merkmale als besonders, da sie anders als andere Parkinson-Erkrankten, bei typischer nigraler Degeneration, keine Lewy-Körper-Pathologie zeigten [37]. In dieser Region wurde später das Gen LRRK2 entdeckt, welches für die Leucine-Rich-Repeat-Kinase 2 kodiert und nun auch als eine alternative Bezeichnung für diese Verwendung findet.

Das Leucine-Rich-Repeat-Kinase-2-Gen ist auf Chromosom 12 (12p11.2-q13.1) lokalisiert und erstreckt sich über 51 Exons, die für 2527 Aminosäuren kodieren [38, 39]. Aus dem geschätzten Molekulargewicht von ca. 280 kDa ergibt sich als Genprodukt ein großes Protein, welches als Dardarin bezeichnet wird [40]. Dardarin kommt aus dem Baskischen „*dardara*“ und bedeutet zittern, was eines der Kardinalsymptome der Parkinson-Erkrankung darstellt.



Abbildung 8: LRRK2 Domänenstruktur modifiziert nach [41], Erklärung der Abkürzungen siehe Text

Das Protein ist eine Phosphatkinase, welches als Enzym die Übertragung einer Phosphat-Gruppe auf andere Proteine katalysiert. Es ist durch 5 Domänen gekennzeichnet, wodurch sich eine vielfältige Funktion des Proteins ergibt: eine LRR-Domäne (Leucine-Rich-Repeat), Roc-Domäne (Ras in complex proteins), COR-Domäne (C-terminal domain of Roc), eine MAPKKK-Domäne (Mitogen

activated Protein Kinase Kinase Kinase), sowie eine WD40-Domäne (WD40 repeats) (siehe Abb. 8). Hauptsächlich dient es der Steuerung lebensnotwendiger, komplexer zellulärer Prozesse.

Das Protein Dardarin wird vor allem im Striatum sowie in der Substantia nigra exprimiert. Die Expression beschränkt sich aber nicht nur auf das menschliche Gehirn, sondern ist auch im Herz- und Lungengewebe nachweisbar.

2.2 Epidemiologie

Eine der häufigsten genetischen Ursachen des familiären Parkinson-Syndroms ist die autosomal dominant vererbte Mutation im Gen LRRK2. Sie ist für ca. 10% des familiären PS und für ca. 3,6% des idiopathischen PS verantwortlich [42]. Besonderes Interesse gilt der G2019S Mutation, welche die häufigste Mutation des Gens ausmacht (1% des idiopathischen PS, 5% des familiären PS) [42].

Das Erkrankungsalter ist bei Patienten mit der LRRK2-Mutation früher als beim idiopathischen PS. Es schwankt zwischen 35 und 70 Jahren.

2.3 Pathophysiologie

Die autosomal-dominant vererbte Mutation im LRRK2-Gen ist eine Gain-Of-Function-Mutation. Diese führt zu einer erhöhten Kinaseaktivität und damit zu einer Hyperphosphorylierung [41]. Die Hyperphosphorylierung wirkt sich auf Zellen toxisch aus und kann zum Zelltod führen [43, 44]. Der genaue Vorgang von Mutation zur Neurodegeneration ist jedoch noch nicht bekannt.

Besonderes Interesse gilt der G2019S-Mutation, da sie die häufigste Mutation in diesem Gen darstellt. Diese befindet sich im Aktivierungssegment der Kinase und verändert die Aminosäure Glycin an Position 2019 zu Serin. Die Komplexität des genetisch verursachten Parkinson-Syndroms wird durch diese Mutation deutlich: die histopathologischen Befunde äußern sich sehr heterogen

und variieren zwischen Vorhandensein, Abwesenheit oder gleichzeitigem Auftreten von typischen Lewy-Körpern und Neurofibrillen [3, 45].

Wichtig herauszufinden für zukünftige Forschungstätigkeiten wäre, welche Funktion LRRK2 in den Neuronen ausübt und wie Mutationen in diesem Gen zum Zelltod führen.

2.4 Symptomatik

Die klinische Symptomatik der Patienten mit Mutationen im LRRK2-Gen entspricht weitestgehend der des idiopathischen Parkinson-Syndroms [46]. Der Verlauf der motorischen sowie nicht-motorischen Symptome ist jedoch trotz früherem Krankheitsbeginn benigner [47]. Unter den NMS zeigt sich im Vergleich zum idiopathischen PS sogar eine bessere Riechfunktion [48]. Jedoch sind Depressionen unter den neuropsychiatrischen Symptomen bei Mutationsträgern stärker ausgeprägt [49].

Der Krankheitsverlauf ist dem des idiopathischen Parkinson-Syndroms ähnlich, z.T. ist die Progression etwas langsamer [47].

2.5 Diagnostik

Die Diagnostik des durch eine Mutation im LRRK2-Gen verursachten Parkinson-Syndroms erfolgt im Wesentlichen wie bei dem idiopathischen PS klinisch. Zusätzlich können noch, bei Auftreten eines Parkinson-Syndroms in jüngeren Lebensjahren (um das 50. Lebensjahr), sowie bei Hinweisen auf ein erblich bedingtes Parkinson-Syndrom, molekulargenetische Untersuchungen auf Mutationen in diesem Gen hin vorgenommen werden.

2.6 Therapie

Die Therapie erfolgt wie bei dem idiopathischen Parkinson-Syndrom symptomatisch.

Ziel neuer wissenschaftlicher Untersuchungen sollte es sein, möglichst frühe Veränderungen, sowohl anatomisch als auch physiologisch, zu erkennen, um neue Therapieansätze zu entwickeln und um in den neurodegenerativen Prozess eingreifen zu können.

2.7 Ziele der Arbeit

Der der Parkinsonkrankheit zugrundeliegende Zelluntergang dopaminergere Neurone in der Substantia nigra und konsekutiver Hirnregionen ist noch nicht vollends verstanden und beginnt lange vor der klinischen Manifestation der motorischen Symptome. Bereits 55-60% der Neurone sind bei Auftreten erster motorischer Symptome degeneriert. Aus diesem Grund wurden bereits viele klinische Tests entwickelt, um diese in der frühen Krankheitsphase auftretenden Symptome rechtzeitig zu charakterisieren. Bisherige Untersuchungen zeigen z.B. dass eine REM-Schlafstörung ein sehr spezifischer prodromaler Marker der Erkrankung ist. Keiner der bisher bekannten Prodromalmarker ist jedoch ausreichend verlässlich für die Diagnosestellung in der Prodromalphase. Demnach ist es wichtig, nicht nur für das Verständnis der Erkrankung, sondern auch für den rechtzeitigen Therapieansatz, weitere frühzeitige prodromale Marker des nigrostriatalen Defizits zu quantifizieren.

Deshalb konzentrierte sich unsere Forschung neben den genomischen und klinischen Untersuchungen auf bildgebende Verfahren, welche parkinsonspezifische anatomische Strukturen untersuchte. Mithilfe der MRT untersuchten wir die SN und die Basalganglien, Ncl. Caudatus und Putamen. Um die Regionen beurteilen und um auf mögliche krankheitsspezifische sowie potentiell genspezifische Muster schließen zu können, wurden Parameter gemessen, die Aussagen über das Volumen, die neuronale Schädigung sowie den Eisengehalt im Gewebe ermöglichen: Volumen, Signalintensität und die T2-Relaxationszeit.

Zusammengefasst verfolgten wir nachstehende Fragestellungen:

1.

- a) Findet man in anatomischen Kenngeweben (SN, Putamen, Ncl. Caudatus) parkinsonspezifische Unterschiede bezüglich Volumen, Signalintensität und T2-Relaxationszeit in Parkinsonpatienten mit und ohne LRRK2-Mutation im Vergleich zu gesunden Kontrollen?

- b) Wenn es diese gibt, gibt es mutationsspezifische Unterschiede bezüglich Volumen, Signalintensität, sowie T2-Relaxationszeit in Parkinsonpatienten mit Mutation im Vergleich zu Parkinsonpatienten ohne Mutation?
- c) Gibt es Zusammenhänge zwischen dem Ausmaß der motorischen Beeinträchtigung und dem Volumen, der Signalintensität und der T2-Relaxationszeit der untersuchten anatomischen Regionen in der MRT-Bildgebung?

2.

Lassen sich bereits in der prodromalen Phase klinische Marker sowie parkinsonspezifische Muster bezüglich des Volumens, der Signalintensität und der T2-Relaxationszeit den anatomischen Kerngebiete in gesunden LRRK2-Mutationsträgern (Hochrisikopersonen) im Vergleich zu altersangepassten gesunden Kontrollen erkennen?

2 Patienten und Methoden

2.1 Studienaufbau und Patientenrekrutierung

Die vorliegende Dissertation ist Teil einer über einen Zeitraum von 5 Jahren verlaufenden prospektiven Beobachtungsstudie zur Erfassung von Zusammenhängen zwischen Symptomen der Parkinson-Erkrankung, LRRK2-Mutationsstatus, Biomarkern in Blut, Urin, oder Liquor, sowie Veränderungen in bildgebenden Verfahren (TCS, MRT) symptomatischer und asymptomatischer Patienten des idiopathischen und familiären Parkinson-Syndroms.

Die Studienpopulation umfasst 5 Kohorten mit jeweils bis zu 40 Probanden:

Die „symptomatische“ Gruppe umfasst:

- Parkinson-Patienten ohne LRRK2-Mutation (LRRK2-PD+),
- Parkinson-Patienten mit LRRK2-Mutation (LRRK2+PD+), sowie eine
- gesunde Kontrollgruppe (Con+PD-), welche im Alter und Geschlecht dem Patientenkollektiv angepasst ist.

Die „asymptomatische“ Gruppe umfasst:

- Probanden mit LRRK2-Mutation ohne motorische Symptome einer Parkinson-Erkrankung (LRRK2+PD-), sowie eine weitere
- gesunde Kontrollgruppe (Con-PD-), die in Alter und Geschlecht mit den gesunden Mutationsträgern übereinstimmen.

Tabelle 3: Übersicht der Studienpopulation und Teilnehmerzahl

Kohorte	Gruppen- bezeichnung	LRRK2- Mutation	Anzahl der Teilnehmer	Anzahl der MRT- Probanden
I	LRRK2-PD+	nein	24	16
II	LRRK2+PD+	ja	19	10
III	LRRK2+PD-	ja	20	7
IVa	Con+PD-	nein	14	14
IVb	Con-PD-	nein	11	11
Total			88	58

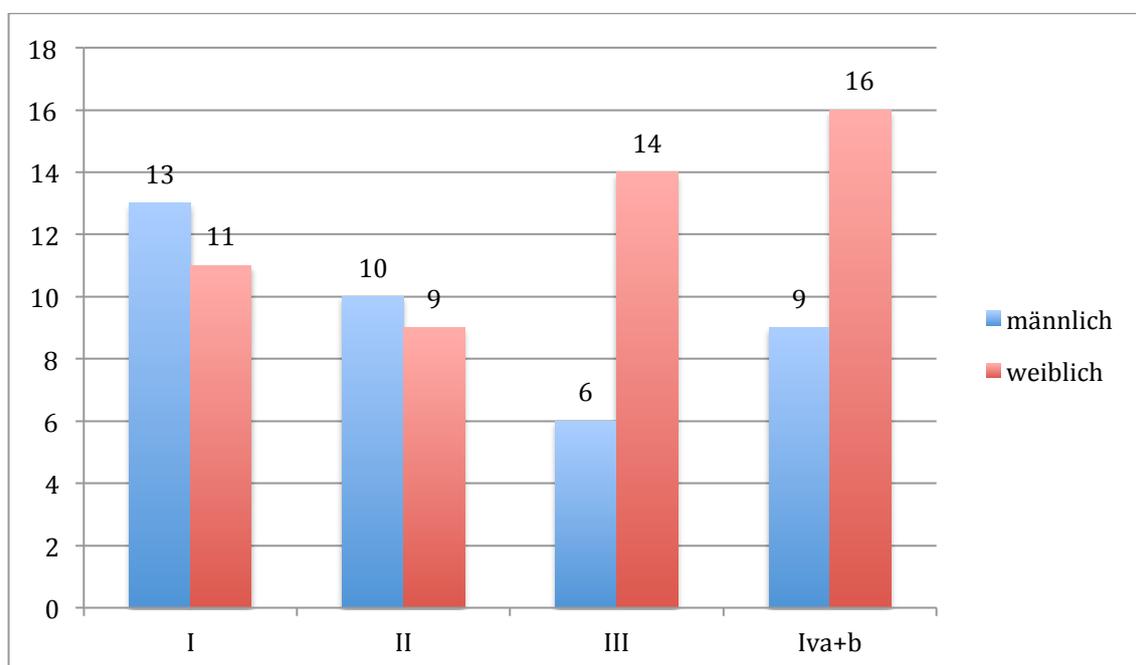


Abbildung 9: Teilnehmeranzahl der Gruppen nach Geschlecht getrennt

Zur Studienteilnahme waren folgende Kriterien von den Probanden zu erfüllen:

Die Altersbegrenzung der Kohorten II bis IV betrug 18 bis 85 Jahre, die der Kohorte I 50 bis 85 Jahre. Letzteres wurde für nötig befunden, um sicher zu stellen, dass es sich möglichst um eine idiopathische und nicht anderweitig genetisch bedingte Parkinson-Erkrankung handelt. Bei den Patienten der Kohorte I und II war die Diagnose Parkinson nach den aktuellen Leitlinien der UK Brain Bank klinisch zu stellen und bei denen der Gruppe III und IV auszuschließen, sowie in Kohorte II und III die LRRK2-Mutation genetisch zu sichern.

In dem Zeitraum von April 2007 bis März 2013 wurden 24 idiopathische Parkinson-Patienten (LRRK2-PD+) alle 12 Monate untersucht. Um eventuelle mutations- und krankheitsspezifische Unterschiede detektieren zu können, wurden diese mit 19 symptomatischen LRRK2-Mutationsträgern (LRRK2+PD+) und 14 gesunden Kontrollprobanden (Con+PD-) verglichen.

Darüber hinaus wurden 20 asymptotische LRRK2-Mutationsträger (LRRK2+PD-) rekrutiert, untersucht und diese mit 11 gesunden Kontrollprobanden (Con-PD-) verglichen, um möglichst frühe Veränderungen und damit Anzeichen der Krankheitsmanifestation und -progression entdecken zu können.

Die gesunden Kontroll-Probanden der symptomatischen Gruppe (Con+PD-) und der asymptotischen Gruppe (Con-PD-) wurden in Alter und Geschlecht den oben genannten Gruppen angepasst.

Die Arbeit konzentriert sich hauptsächlich auf das erste klinische Untersuchungsjahr der Longitudinalstudie.

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen genehmigt. Alle Studienteilnehmer wurden über den Ablauf der Studie informiert und haben ihr schriftliches Einverständnis gegeben.

2.2 Klinische Untersuchung

Tabelle 4: Übersicht über die Studienuntersuchungen

Neurologische Untersuchung	Motorische Untersuchung	Nicht-motorische Untersuchung	Bildgebende Verfahren
<ul style="list-style-type: none"> • Motorik • Sensibilität • Koordination 	<ul style="list-style-type: none"> • Hoehn&Yahr Scale • UPDRS III • Accelerometer • Q-Motor 	<ul style="list-style-type: none"> • MoCA • MMSE • BDI-II • NPI • GDS • SCOPA-AUT • UPSIT • Sniffin-Sticks • REM-Schlafstörung • PDSS • EPS • Farnworth Farbtest • Pelli-Robson-Kontrastsehen 	<ul style="list-style-type: none"> • MRT • TCS • (DaTSCAN)

2.2.1 Klinisch neurologische Untersuchung

Zu Beginn einer Visite wurde der Proband nach einer strukturierten Anamnese einer allgemeinen neurologischen Untersuchung unterzogen und die Diagnose Morbus Parkinson gemäß der UK Brain Bank Kriterien bestätigt.

[49]. Diese umfassen:

1. Feststellung von Akinese/Bradykinese und mindestens eines der folgenden Symptome: Rigor, Ruhetremor, posturale Instabilität.
2. Anwesenheit von unterstützenden Kriterien: asymmetrischer Beginn sowie Fortbestehen der Asymmetrie im Krankheitsverlauf, Ansprechen auf L-Dopa.
3. Fehlen von Ausschlusskriterien für die klinische Diagnose.

2.2.2 Motorische Untersuchungen

Der Schweregrad der motorischen Dysfunktion wurde mithilfe der Unified Parkinson's Disease Rating Scale bewertet [49-51] und das Erkrankungsstadium nach der Hoehn and Yahr Scala (Übersicht über die H&Y Skala s. Tabelle 5) den Werten 0 bis 5 zugeordnet.

Tabelle 5: Überblick über die Hoehn und Yahr-Skala [52, 53]

Stadium	Symptome
I	Einseitige Erkrankung
II	Beidseitige Erkrankung ohne Gleichgewichtsstörung
III	Beidseitige Erkrankung, leichte Haltungsinstabilität, Gleichgewichtsstörungen, körperlich unabhängig
IV	Starke Behinderung mit voll ausgebildeter Symptomatik, kann noch ohne Hilfe laufen und stehen
V	Bettlägerig oder an Rollstuhl gebunden

Zur Untersuchung axialer und distaler motorischer Defizite, welche durch einfache klinische Tests nicht vollständig bewertet werden können [54], haben wir die klinische Einschätzung mit apparativen Messungen erweitert.

Die Analyse der axialen Motorik und damit typische Gangmuster in symptomatischen Parkinson-Patienten haben wir mithilfe eines triaxialen Accelerometers (DynaPort), einem Beschleunigungssensor, welcher mittig im unteren Bereich des Rückens des Patienten angebracht wird, analysiert.

Um die distale Motorik, die Feinmotorik, zu beurteilen, bedienten wir uns eines computergestützten Drucksensors (Q-Motor), wobei 3 unterschiedliche Aufgaben mit jeweils beiden Händen, jeweils in 3 Wiederholungen zu erfüllen waren.

2.2.3 Nicht-motorische Untersuchungen

Kognitive Funktion

Die kognitiven Fähigkeiten und eventuelle Defizite wurden durch den Montreal Cognitive Assessment-Test (MoCA) sowie durch den Mini-Mental-Status-Test (MMST) beurteilt. Der MoCA-Test ist ein geeigneter Test zur Beurteilung milder kognitiver Beeinträchtigungen [55], welcher Gedächtnisleistungen, wie psychomotorische Geschwindigkeit, Exekutivfunktion, Aufmerksamkeit, Sprache, Abstraktion, Erinnerung und Orientierungsleistung prüft [56]. Bei einer Punktzahl von unter 26 von 30 Punkten sind leichte kognitive Beeinträchtigungen anzunehmen [57].

Der MMST ist ebenfalls ein Test zur Überprüfung kognitiver Funktionen, welcher zeitliche und räumliche Orientierung, Verständnis- und Konzentrationsfähigkeit, sowie Erinnerungs- und Merkfähigkeit in Form von sprachlicher Benennung, Lesen, Schreiben, Rechnen und Zeichnen umfasst [58, 59].

Neuropsychologische Symptome

Neuropsychologische Veränderungen wurden mithilfe drei standardisierter Fragebögen, sowohl in Eigen- als auch in Fremdanamnese durchgeführt.

Das Beck-Depressions-Inventar (BDI-II) und die Geriatrische Depressionsskala (GDS), dienen der Selbsteinschätzung der aktuellen Stimmungslage sowie der Erfassung des Schweregrads einer möglichen depressiven Symptomatik. Das BDI-II beinhaltet insgesamt 21 Fragen, wobei die Teilnehmer aus 4 vorgegebenen Antwortmöglichkeiten (0=Symptom nicht vorhanden bis 3= Symptom stark ausgeprägt) die am Zutreffendste für die letzten 2 Wochen bestimmen. Die Depressionsschwere wird nach folgenden Punktgrenzwerten beurteilt: 0-13 Punkte keine oder minimale, 14-19 Punkte milde, 20-28 Punkte moderarte, 29-63 Punkte schwere depressive Verstimmung [60, 61].

Die Geriatrische Depressions-Skala umfasst insgesamt 15 Aussagen, welche von den Teilnehmern entweder zugestimmt oder abgelehnt werden können [62].

Darüber hinaus nutzten wir den Neuropsychiatric Inventory (NPI), welcher von einem Angehörigen des Teilnehmers beantwortet wird, und insgesamt 12 Bereiche umfasst: Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Erregung/Aggression, Depression/Dysphorie, Angst, Hochstimmung/Euphorie, Apathie/Gleichgültigkeit, Enthemmung, Reizbarkeit/Labilität, abweichendes motorisches Verhalten, sowie Schlaf- und Essstörungen [63].

Autonome Funktionen

Zur Erfassung autonomer Störungen wurde die Scale for Outcomes in Parkinson's disease for Autonomic Symptoms (SCOPA-AUT) verwendet [64].

Dieser strukturierte Fragebogen umfasst das Ausmaß autonomer Dysfunktionen in verschiedenen Bereichen: gastrointestinale Probleme (Schluckstörungen, Salivation, Obstipation), urologische (Harndrang, Inkontinenz), kardiovaskuläre (Orthostase), thermoregulatorische (Hitze- und Kälteempfindlichkeit), pupillomotorische (Lichtempfindlichkeit), sowie sexuelle Störungen (Libido) [65].

Darüber hinaus bedienten wir uns einer apparativen Messung für einige der oben genannten autonomen Bereiche: kardiovaskuläres System (Blutdruckmessung, EKG), respiratorisches System (Brust- und Bauchatmung), sowie Temperaturregulation (Hyper-, Anhidrose).

Sensorische Symptome

Die Überprüfung der häufig mit dem Morbus Parkinson einhergehenden Riechstörung (Hyposmie) erfolgte mittels Sniffin Sticks, wobei 12 verschiedene Gerüche aus je 4 Möglichkeiten zu identifizieren waren [66]. Von einer Hyposmie wird ausgegangen, wenn weniger als 9 Gerüche (75%) korrekt erkannt wurden.

Zusätzlich wurde der University of Pennsylvania Identification Test (UPSIT), bei dem 40 Gerüche richtig zu erkennen sind, durchgeführt. Teilnehmer mit respiratorischen Erkrankungen, wie Allergien oder Infektionen, wurden von diesem Test ausgeschlossen [67].

Neben der Riechprüfung erfolgte die Ermittlung des Kontrast-Sehens mittels des Pelli-Robson Contrast Sensitivity Test unter Berücksichtigung der eigenen Sehschärfe [68].

Zur genaueren Erfassung der Farbdiskrimination führten wir einen Farbsehtest durch, wobei jeweils 3 Farbpaletten mit unterschiedlichen Farbtönen nach den einzelnen Nuancen sortiert werden mussten.

Schlafstörungen

Das Schlafverhalten konnte mithilfe der Parkinson's disease Sleep Scale (PDSS) eingeschätzt werden. Den 15 Fragen wurde der aus 5 vorgegebenen Schwere-/Häufigkeitsgraden zutreffendste Zustand (niemals=0 bis sehr oft= 6-7 Tage die Woche), der vergangenen Woche zugeordnet [69].

Die Epworth Sleepiness Scale (EPS) dient der Quantifizierung der Tagesschläfrigkeit, wobei der Teilnehmer in 8 geschilderten Situationen die Wahrscheinlichkeit angibt, einzuschlafen. Das Rapid-Eye-Movement-Schlafverhalten (REM-Schlaf), welches eng mit der Parkinson-Erkrankung assoziiert ist, wurde speziell mit einem REM-Schlafstörungsfragebogen, in welchem die Teilnehmer 10 Items zustimmen oder ablehnen konnten, eruiert [70] [71].

2.3 Bildgebende Untersuchungen

2.3.1 Magnetresonanztomographie (MRT)

Um parkinsonspezifische und mutationsspezifische Unterschiede in Parkinson-Patienten mit und ohne LRRK2-Mutation in den anatomischen Kerngebieten als auch parkinsontypische Muster in der prodromalen Krankheitsphase eruieren zu können, führten wir eine Magnetresonanztomographie (MRT) in allen 5 Probandengruppen durch.

Die „symptomatische Gruppe“ umfasste:

- idiopathische Parkinson-Patienten (LRRK2-PD+) = 16 Probanden,
- symptomatische LRRK2-Patienten (LRRK2+PD+) = 10 Probanden,
- gesunde Kontrollen (Con+PD-) = 14 Probanden

Die „asymptomatische“ Gruppe umfasste:

- asymptotische LRRK2-Probanden (LRRK2+PD-) = 7 Probanden
- gesunde Kontrollen (Con-PD-) = 11 Probanden

Teilnehmer mit ferromagnetischen Implantaten, wie Endoprothesen oder Blutgefäßstützen, sowie mit Herzschrittmachern wurden von der MRT-Untersuchung ausgeschlossen.

Zur kernspintomographischen Untersuchung stand ein 3-Tesla Ganzkörper-scanner (Magnetom Tim TRIO; Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) der Abteilung für diagnostische und interventionelle Radiologie des Universitätsklinikum Tübingen zur Verfügung.

Die T₂-gewichteten MR-Bilder wurden mit Turbo-Spin-Echo-Sequenzen (TSE) mit Echozeiten (TE) von 15 ms, 87 ms und 160 ms und einer Repetitionszeit (TR) von 6850 ms akquiriert. Die Gesamtmesszeit dieser Sequenz betrug 7 min 47 s.

Einen Überblick über die ausführlichen Sequenzparameter gewährt nachfolgende Tabelle:

Tabelle 6: Sequenzparameter der T₂-gewichteten Aufnahmen

Sequenzparameter	
Repetitionszeit, TR	6850,0 ms
Echozeit, TE	TE1: 15 ms TE2: 87 ms TE3: 160 ms
Field of View, FoV	230 mm
Matrix	251 x 256
Schichtdicke, Gap	2 mm; 0,5 mm

Die Bearbeitung und Auswertung der 2D-Bilder erfolgte in Matlab mit Hilfe des hauseigenen Programms „Advanced Image Data Analysis“ (AIDA) unter wissenschaftlicher Anleitung von Prof. Dr. Uwe Klose (MR-Forschung, Abteilung für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie, Universitätsklinikum Tübingen).

Die für den Morbus Parkinson charakteristischen anatomischen Regionen Substantia nigra, Putamen und Nucleus Caudatus wurden isoliert aufgesucht und die jeweiligen Areale (ROI's = Regions of interest) von Hand pixelgenau auf den T₂-gewichteten Bildern in ersten Echozeit (TE1: 15 ms) und der zweiten Echozeit (TE2: 87 ms) in jeweils bis zu drei aufeinanderfolgenden Schichten markiert. Zur Evaluation dieser Regionen wurden Parameter gemessen, die Aussagen über das Volumen, die neuronale Schädigung und die Eisenablagerung im Gewebe ermöglichen und damit das Ausmaß der Degeneration bewerten: Die Anzahl der Volumenelemente (=Voxel) in den markierten Schichten repräsentieren das Volumen der anatomischen Struktur, während Veränderungen der Signalintensität und der T₂-Relaxationszeit

Hinweise auf neuronale Schädigungen und den Eisengehalt des Gewebes geben.

Das Volumen V eines Voxels berechnet sich aus:

$$\begin{aligned} V &= \left(\frac{FoV}{\text{Aufnahmematrix}} \right)^2 \times \text{Schichtdicke} \\ &= \left(\frac{230 \text{ mm}}{256} \right)^2 \times 2 \text{ mm} = 1,61 \text{ mm}^3 \end{aligned} \quad (3)$$

Die Signalintensität beschreibt die Stärke des Signals und wird von der Protonendichte, dem unterschiedlichen Relaxationsverhalten, der molekularen Bewegung, der Suszeptibilität und der chemischen Verbindung verschiedener Gewebe bestimmt. Die Signalintensität wird ohne metrische Einheit angegeben, sondern als „hyper-, iso- oder hypointens“ beschrieben. Da die Signalintensität der ersten Echozeit (TE1) von der Bildskalierung abhängig ist, muss beachtet werden, dass Skalierungsunterschiede Änderungen in der Protonendichte und damit der Signalintensität bewirken. Da aber die Messparameter und die Positionierung der Patienten in der Kopfspule bei allen Untersuchungen konstant waren, kann davon ausgegangen werden, dass die Skalierungsunterschiede in den untersuchten Bildern gering waren und damit die Signalintensität nur gering beeinflusst.

Zur Berechnung der T2-Relaxationszeit wurden die gemessenen Signalintensitäten bei den Echozeiten TE1 und TE2 herangezogen (Erzeugung eines Spin-Echos und Bestimmung der T2-Relaxationszeit siehe hier Punkt 1.7.1.1 MRT, S.14 ff.)

Die dritte Echozeit (TE3) konnte aufgrund eines ungünstigen Signal/Rausch-Verhältnisses nicht in die Wertung einbezogen werden.

Somit ergibt sich die T2-Relaxationszeit aus:

$$M_{xy(TE1)} = M_o \cdot e^{-TE1/T_2} \quad (4)$$

$$M_{xy(TE2)} = M_o \cdot e^{-TE2/T_2} \quad \sim \quad (5)$$

$$\frac{M_{xy(TE2)}}{M_{xy(TE1)}} = \frac{e^{-TE2/T_2}}{e^{-TE1/T_2}} = e^{-TE2+TE1/T_2} \quad \sim \quad (6)$$

$$T_2 = \frac{-TE2 + TE1}{[\ln(M_{xy(TE2)}) - \ln(M_{xy(TE1)})]} \quad (7)$$

Die SN wurde auf der Ebene des Nucleus ruber, sowie den beiden angrenzenden horizontalen Schnittebenen markiert. Die Markierung erfolgte immer für jeweils beide Seiten, insbesondere für die kontralateral der klinisch betroffenen Körperseite. Dem Untersucher waren Informationen hinsichtlich der Gruppenzugehörigkeit nicht bekannt.

Für die Analyse der asymptomatischen Teilnehmer wurden der Mittelwert und die Differenz der beiden Körperseiten bestimmt.

Da im MRT, nicht wie im CCT entsprechend der Hounsfield-Skala, die gemessene Signalintensität nicht einheitlich angegeben werden kann, haben wir die Signalintensität der jeweiligen Zielregion (SN) einer Referenzregion derselben Schicht, welche von dem Parkinson-Syndrom unbeeinflusst bleibt, gegenübergestellt und eine Ratio (Zielregion/Referenzregion) gebildet. Für die Referenzregion ist der Temporallappen geeignet.

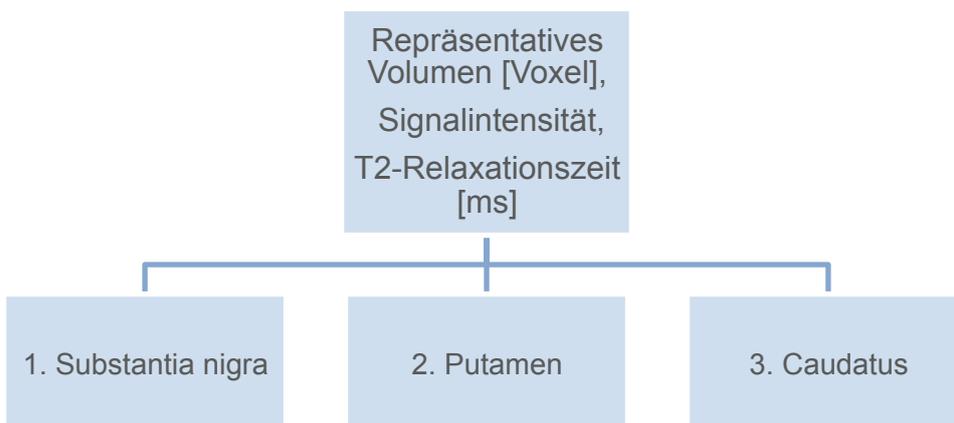


Abbildung 10: Übersicht über die gemessenen Parameter der parkinsontypischen Regionen

Für die cross-sectionale Auswertung eigneten sich die in der ersten Echozeit (TE1) markierten Schichten der T2w-Bilder.

Die Abbildung 11a) zeigt die SN (roter Pfeil) auf der Ebene des Ncl. ruber, welche aus der ersten Echozeit (TE1) konstruiert wurde, vor der Markierung. Die Abbildung 11b) zeigt die SN (rot) auf gleicher Ebene der ersten Echozeit (TE1) nach der Markierung, sowie die oben genannte Referenzregion (blau).

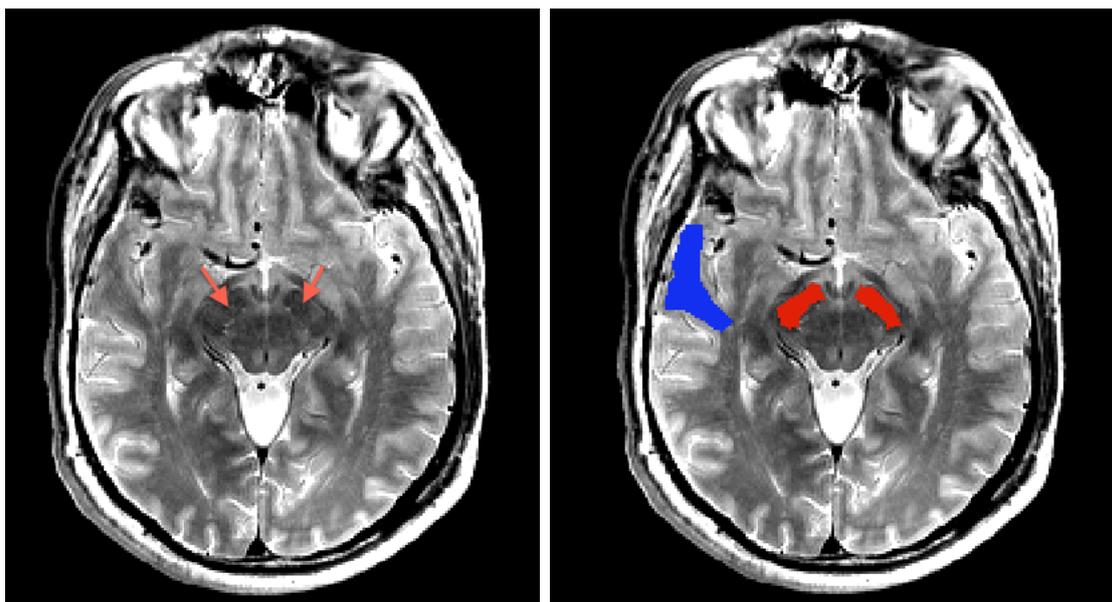


Abbildung 11 a-b: SN (rot) und Referenzregion (blau) TE1

Den Ncl. Caudatus (gelb) und das Putamen (blau) zeigen die Abbildungen 12a und b, welche in der ersten Echozeit (TE1) konstruiert wurden.

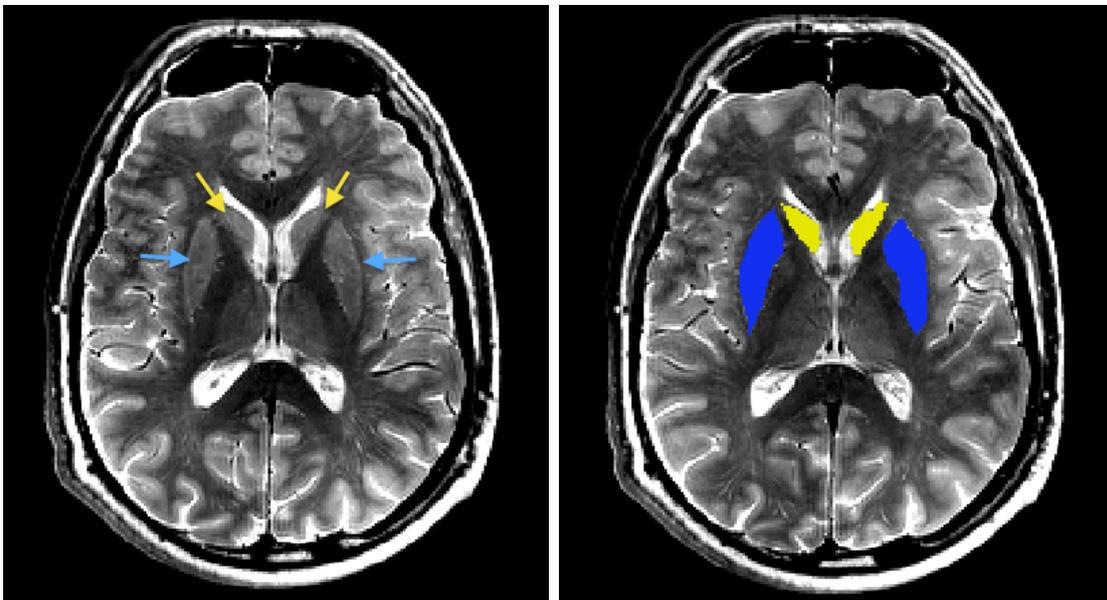


Abbildung 12 a-b: Basalganglien TE1: Ncl. Caudatus (gelb) und Putamen (blau)

2.4 Datenauswertung

Die Studiendaten wurden mit der SPSS Software für Windows (21.0) statistisch analysiert.

Dabei bezog sich die Auswertung dieser Arbeit zunächst auf den Vergleich der demographischen und klinischen Daten der symptomatischen Gruppen, um Aussagen über parkinsonspezifische Erkrankungsmerkmale zu treffen, und auf die jeweiligen Daten der asymptomatischen Gruppe, um mutationsspezifische Merkmale zu beurteilen.

Ferner wurden die kernspintomographischen Daten mithilfe einer hauseigenen Software, AIDA (Advanced Image Data Analyzer), in Matlab intraindividuell erhoben und ebenfalls jeweils für die symptomatischen als auch asymptomatischen Gruppen beurteilt.

Die deskriptive Statistik der demographischen und klinischen Daten, sowie der Daten der kernspintomographischen Untersuchung erfolgte über nichtparametrische Testverfahren aufgrund der geringen Fallzahlen. Für den

Vergleich der Gruppen kamen der Kruskal-Wallis-Test (mehr als zwei unabhängige Stichproben) und der Mann-Whitney-U-Test (zwei unabhängige Stichproben) zur Anwendung und wurden mithilfe der Mittelwerte und deren Standardabweichung, sowie den Median und Range mit Minimum und Maximum angegeben.

Letztlich erfolgte die Korrelation einiger klinischer und kernspintomographischer Daten mit dem Spearman-Korrelationskoeffizient, um Zusammenhänge der motorischen Beeinträchtigung und den Veränderungen der anatomischen Kenngebiete in der MRT-Untersuchung beurteilen zu können.

Die Ergebnisse der Analyse wurden mit einem p-Wert kleiner oder gleich 5% ($p \leq 0,05$) als signifikant gewertet.

2.5 Beitrag der Promovendin

Folgender Eigenanteil wurde an der Arbeit erbracht:

- Fortführung der Anamnese und Durchführung folgender Untersuchungen während des 3. Untersuchungsjahres der Longitudinalstudie:
 - H&Y-Stadium und UPDRS III (definitive Beurteilung jedoch durch die betreuende Ärztin)
 - Q-Motor-Untersuchung, Accelerometer-Messung, TMT-Test (Timed Motor Test battery)
 - MoCA, MMSE, BDI-II, GDS, SCOPA-AUT, REM-Schlafstörung-Fragebogen, PDSS, EPS
 - Autonome Testung
 - Riechprüfung (UPSIT und Sniffin Sticks)
 - Bei folgenden Untersuchungen habe ich als Promovendin unterstützende Tätigkeiten übernommen, der Fragebogen diente als Selbst- und/oder Fremdeinschätzung: Sniffin Sticks, NPI
 - Pelli-Robson Contrast Sensitivity Test, Farnsworth Farbttest 100 Hue

- Ergänzung und Überarbeitung der Datenbank und Eingabe der Daten der letzten Studienjahre
- Beurteilung der MRT-Befunde der Probanden/Patienten der kompletten Studie verblindet
- Durchführung der Statistik mit Unterstützung und Auswertung der Ergebnisse
- Bei folgenden Untersuchungen habe ich als Promovendin Probanden-/Patientenbetreuende und organisatorische Tätigkeiten übernommen. Die Untersuchung wurde durch den jeweiligen Arzt durchgeführt: MRT, TCS.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der symptomatischen Gruppe

Die folgenden Ergebnisse beziehen sich zunächst auf die Daten der Kohorten der symptomatischen Gruppe.

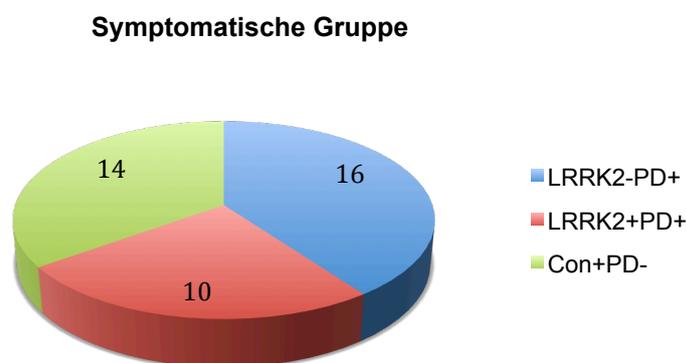


Abbildung 13: Verteilung der Kohorten der symptomatischen Gruppe

Hinsichtlich der Parkinson-Erkrankung im Allgemeinen sowie mutationsspezifisch verglichen wir sowohl die klinischen- als auch kernspintomographischen Daten der idiopathischen Parkinsonpatienten mit den symptomatischen LRRK2-Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe.

3.1.1 Demographische Daten

Die miteinander zu vergleichenden Kohorten wurden hinsichtlich des Geschlechts ($p=0,454$) und Alters ($p=0,201$) angepasst.

Somit wiesen die Probanden der LRRK2-PD+ Gruppe zum Untersuchungszeitpunkt ein mittleres Alter von 65 Jahren und die der LRRK2+PD+ Gruppe ein Alter von 63 Jahren auf ($p=0,246$). Die Probanden der

gesunden Kontrollgruppe waren im Vergleich zu den Betroffenen im Durchschnitt 60 Jahre alt ($p=0,201$).

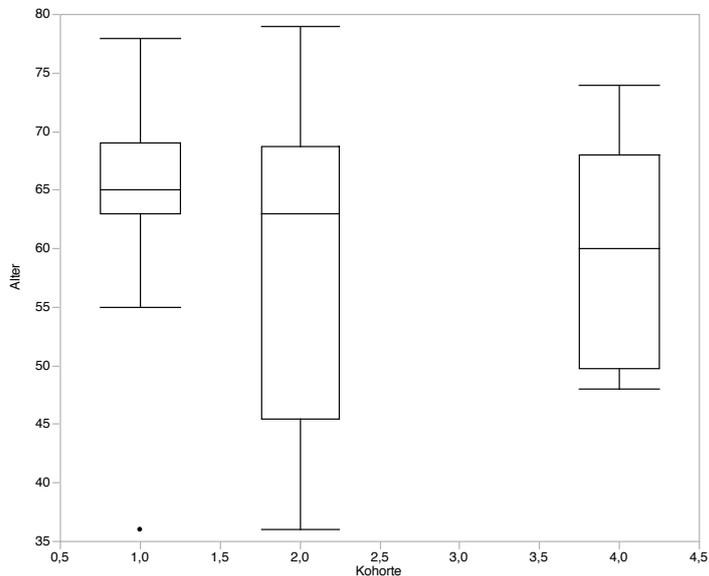


Abbildung 14: Durchschnittliches Alter zum Untersuchungszeitpunkt der LRRK2-PD+ (1) 65 Jahre, LRRK2+PD+ (2) 63 Jahre, Con+PD- (4) 60 Jahre

Das Erstmanifestationsalter der LRRK2+PD+ Probanden lag mit 53 Jahren deutlich unter dem der LRRK2-PD+ Probanden, welche erstmals im Schnitt mit 61 Jahren klinische Symptome präsentierten. Es wurde jedoch noch kein statistisches Signifikanzniveau erreicht ($p=0,082$). Besonders auffällig ist die deutlich größere Spanne im Manifestationsalter der LRRK2+PD+ Probanden (36-70 Jahre).

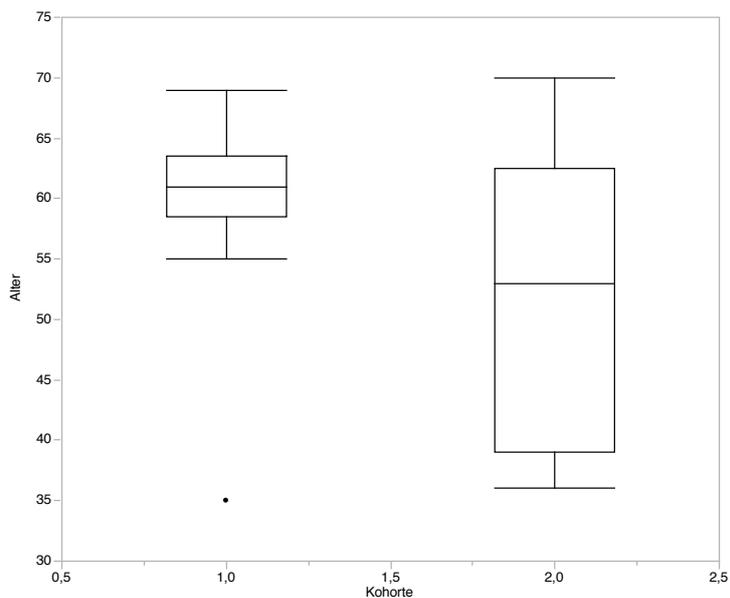


Abbildung 15: Erstmanifestationsalter LRRK2-PD+ (1) und LRRK2+PD+ (2), welche ein sehr variables Alter bei Erstmanifestation aufweisen (36-70): 61 Jahre bei LRRK2-PD+ gegenüber 53 Jahre bei LRRK2+PD+

Die LRRK2+PD+ Gruppe war bei gleichem Alter mit 7 Jahren fast doppelt so lange erkrankt, wie die Probanden mit dem idiopathischen Parkinson-Syndrom, welche im Schnitt 4 Jahre erkrankt waren ($p=0,055$).

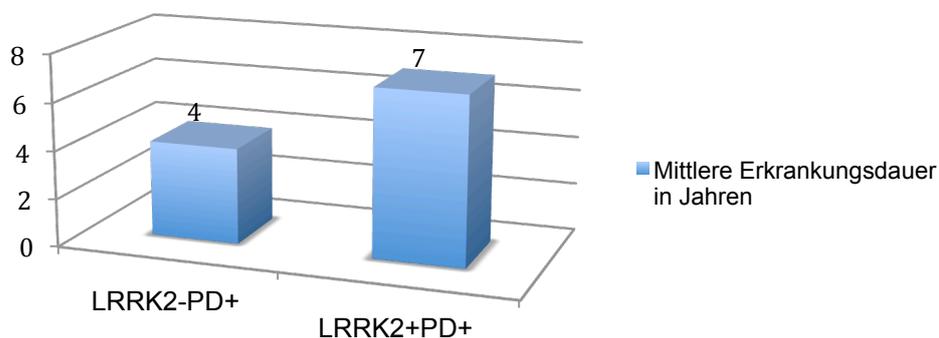


Abbildung 16: Übersicht über die mittlere Erkrankungsdauer [in Jahren] der symptomatischen Kohorten

Detaillierte Werte der demographischen Daten sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Tabelle 7: Übersicht über die demographischen Daten [in Jahren] der symptomatischen Gruppe, angegeben als Median und Range mit Minimum und Maximum

Demographische Daten	LRRK2- PD+	LRRK2+ PD+	p-Wert	Con+PD-	p-Wert
	n= 16	n=10		n=14	
Alter	65 (36-78)	63 (36-79)	0,246	60 (48-74)	0,201
Erstmanifestation	61 (35-69)	53 (36-70)	0,082	-	-
Krankheitsdauer	4 (1-11)	7 (1-14)	0,055	-	-

3.1.2 Klinische Daten

3.1.2.1 Motorische Symptome

Vergleicht man die Ergebnisse des UPDRS III, welcher die motorische Beeinträchtigung misst, der drei Kohorten der symptomatischen Gruppe miteinander, fallen erwartungsgemäß die gesunden Kontrollprobanden mit einem deutlich besseren Wert von 4 Punkten ($p=0,001$) auf. Die LRRK2-PD+ und LRRK2+PD+ Probanden unterscheiden sich mit 18 Punkten nicht voneinander ($p=0,669$).

Auch bezüglich des Erkrankungsstadiums nach H&Y ergaben sich zwischen den Probanden der idiopathischen Gruppe und der LRRK2-Gruppe keine signifikanten Unterschiede (Stadium 2, $p=0,756$).

Es ist jedoch zu beachten, dass die Probanden der LRRK2+PD+ Kohorte im Schnitt eine deutlich höhere Dosis an L-Dopa (700mg) als die LRRK2-PD+ Probanden (400mg, $p=0,191$) benötigten.

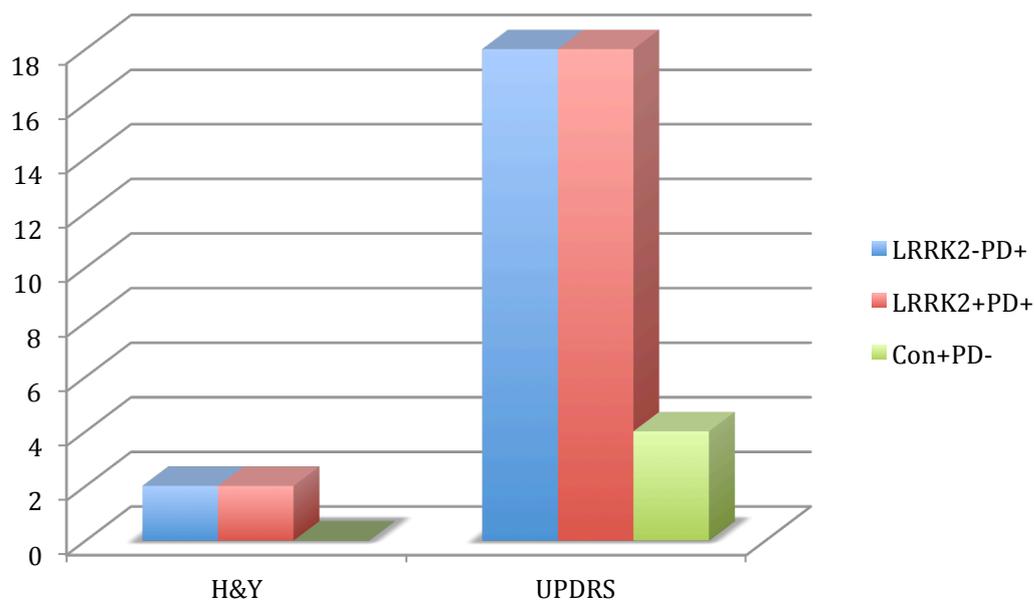


Abbildung 17: Übersicht der Schwere der motorischen Parameter. Beurteilt mittels der Hoehn und Yahr Skala (H&Y) und dem UPDRS (Punktwerte) [50, 51] der symptomatischen Gruppen im Vergleich zu der Kontrollgruppe, angegeben als Median (H&Y und UPDRS siehe hier Punkt 2.2.2 motorische Untersuchungen, S. 29 ff.)

3.1.2.2 Nicht-motorische Symptome

Neuropsychiatrische Auffälligkeiten, welche mit dem BDI erhoben wurden, zeigten vor allem die symptomatischen LRRK2-Mutationsträger. Mit einem durchschnittlichen Punktwert von 10 Punkten lag die LRRK2-Gruppe deutlich über der idiopathischen Gruppe (5 Punkte; $p=0,227$), welche sich wiederum kaum von der gesunden Kontrollgruppe unterschied (5,5 Punkte, $p=0,422$).

Der MMSE, welcher kognitive Einschränkungen testete, zeigte mit 29 Punkten weder einen Unterschied zwischen der erkrankten und gesunden Gruppe ($p=0,568$), noch zwischen den LRRK2-PD+ und LRRK2+PD+ Probanden untereinander ($p=0,564$).

Die Riechfunktion, welche mit dem UPSIT evaluiert wurde, zeigte einen signifikanten Unterschied in der gesunden Kontrollgruppe (34 Punkte) im Vergleich zu den beiden erkrankten Gruppen ($p=0,001$). Dabei ist die Riechfunktion in der LRRK2-Gruppe deutlich besser ausgeprägt (29 Punkte) als die der idiopathischen Parkinson-Gruppe (20,5 Punkte, $p=0,033$).

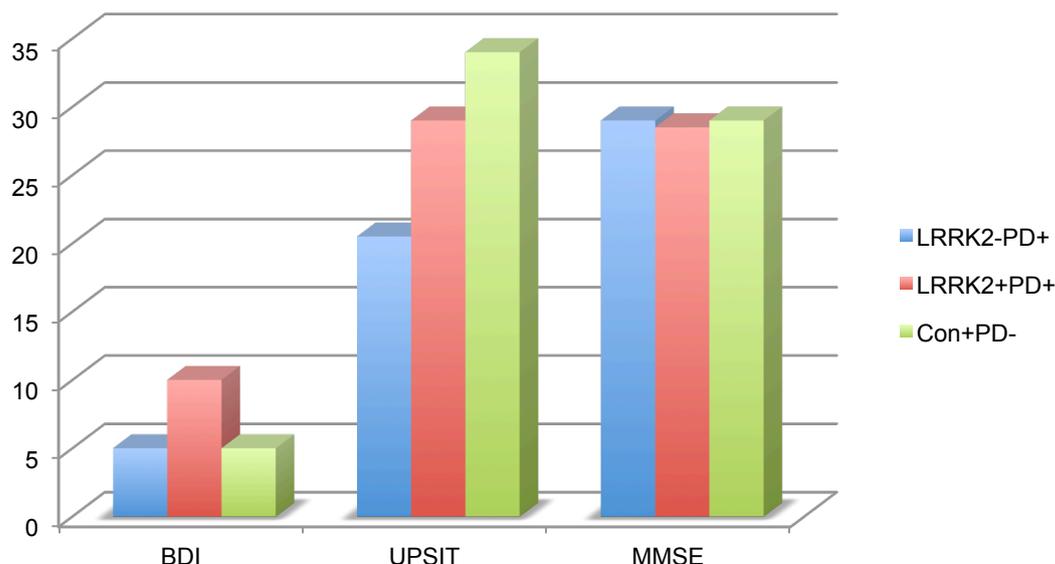


Abbildung 18: Übersicht über die nicht-motorischen Auffälligkeiten der symptomatischen Gruppen im Vergleich zu der Kontrollgruppe (Punktwerte), angegeben als Median (BDI, UPSIT und MMSE siehe hier Punkt 2.2.3 nicht-motorische Untersuchungen, S.31 ff.)

Tabelle 8: Übersicht der klinischen Daten der symptomatischen Gruppe (H&Y, UPDRS III, BDI, MMSE, UPSIT in Punktwerten, L-Dopa Äquivalenzdosis in mg), angegeben als Median und Range mit Minimum und Maximum

	LRRK2-PD+	LRRK2+PD+	p-Wert	Con+PD-	p-Wert
Motorische Symptome	n=16	n=10		n=14	
H&Y	2 (1,0-2,5)	2 (1,0-3,0)	0,756	-	-
UPDRS III	18 (6-37)	18 (7-41)	0,669	4 (0-10)	0,001
L-Dopa Äquivalenzdosis [mg]	400 (50-900)	700 (100-1400)	0,191	-	-

Nicht-motorische Symptome	LRRK2-PD+	LRRK2+PD+	p-Wert	Con+PD-	p-Wert
	n=16	n=10		n=14	
BDI	5 (0-21)	10 (0-27)	0,227	5,5 (0-19)	0,422
MMSE	29 (26-30)	28,5 (25-30)	0,564	29 (28-30)	0,568
UPSIT	20,5 (11-38)	29 (19-38)	0,033	34 (29-39)	0,001

3.1.3 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Ergebnisse der MRT-Aufnahmen beziehen sich im Folgenden auf die anatomischen Kenngebiete des Morbus Parkinson: Substantia nigra, Putamen und Nucleus Caudatus.

3.1.3.1 Substantia nigra

Aus den kernspintomographischen Ergebnissen der Substantia nigra ist eine deutliche Volumenminderung zwischen den gesunden und erkrankten Gruppen zu erkennen. Das repräsentative Volumen der SN beider Seiten der gesunden Kontrollgruppe unterscheidet sich signifikant mit einer durchschnittlichen Anzahl von 331,50 Voxel von den symptomatischen Kohorten ($p=0,036$). Betrachtet man die Volumenelemente der SN der LRRK2-PD+ und LRRK2+PD+ Probanden, fällt eine im Schnitt viel kleinere SN der LRRK2-mutationsbedingt Erkrankten (193,00 Voxel) auf, als bei den idiopathischen Parkinson-Patienten, welche mit einem Wert von 277,50 Voxel ($p=0,079$) imponieren. Dies ist nicht nur aus den Mittelwerten der beiden Körperseiten zu erkennen, sondern auch speziell der stärker betroffenen Körperseite zu entnehmen ($p=0,075$).

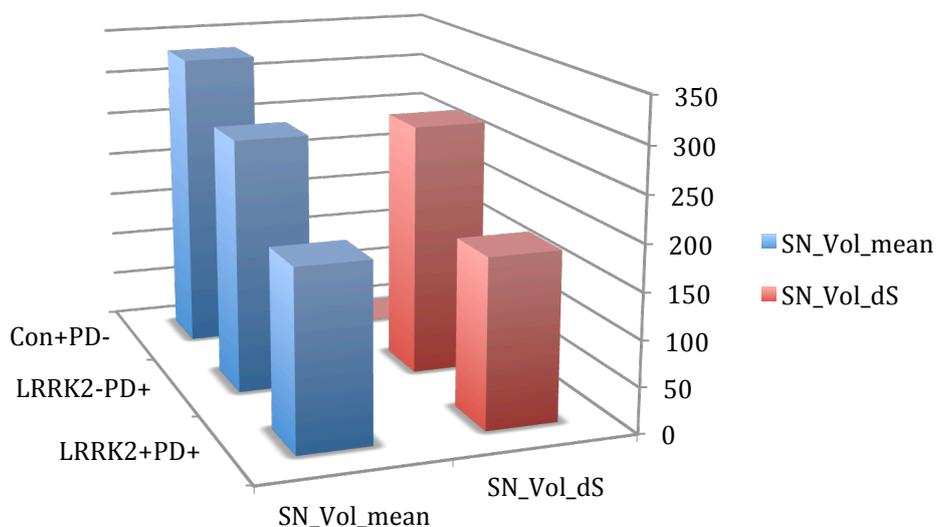


Abbildung 19: Repräsentatives Volumen [Anzahl der Voxel] der Substantia nigra der LRRK2-PD+, LRRK2+PD+ und gesunden Kontrollen, als Mittelwert der rechten und linken Seite (mean), sowie der dominante Seite (dS), angegeben als Median

Die Signalintensitäten beider SN der gesunden Kontrollgruppe (0,63) zeigen im Mittel keinen relevanten Unterschied zu der LRRK2-PD+ Kohorte (0,63), jedoch unterscheiden sie sich geringfügig von den LRRK2+PD+ Probanden (0,56; $p=0,259$). Die Signalintensität der LRRK2-Probanden ist also gegenüber der Gruppe mit idiopathischen Parkinson-Syndrom reduziert, erreicht jedoch noch kein statistisches Signifikanzniveau ($p=0,121$). Dies ist auch für die stärker betroffene Körperseite der symptomatischen Probanden zu bemerken ($p=0,152$).

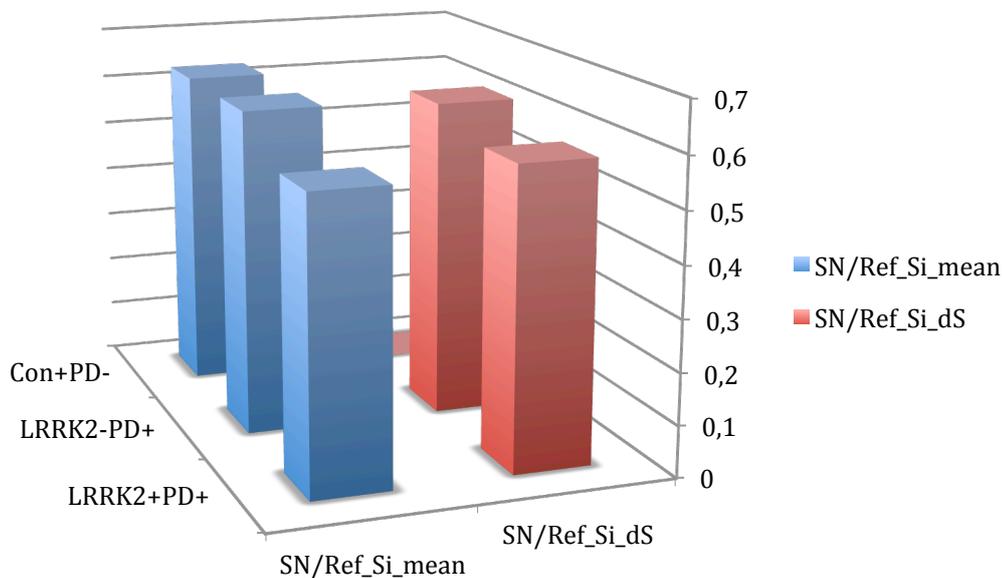


Abbildung 20: Signalintensität der Substantia nigra bezogen auf die Referenzregion der LRRK2-PD+, LRRK2+PD+ und gesunden Kontrollen als Mittelwert der rechten und linken Seite (mean), sowie der dominanten Seite (dS), angegeben als Median

Die T2-Relaxationszeiten beider SN der gesunden Kontrollprobanden sind im Mittel etwas kürzer (64,45ms), als die der erkrankten Probanden ($p=0,554$). Man erkennt, dass sich die T2-Relaxationszeit auch geringfügig unter den Erkrankten unterscheidet. Dabei weisen die Probanden mit der LRRK2-Mutation eine leicht verzögerte T2-Relaxationszeit mit 69,80ms auf, als die mit idiopathischen Parkinson-Syndrom mit 66,30ms ($p=0,581$). Diese Werte erreichen jedoch keine statistische Signifikanz.

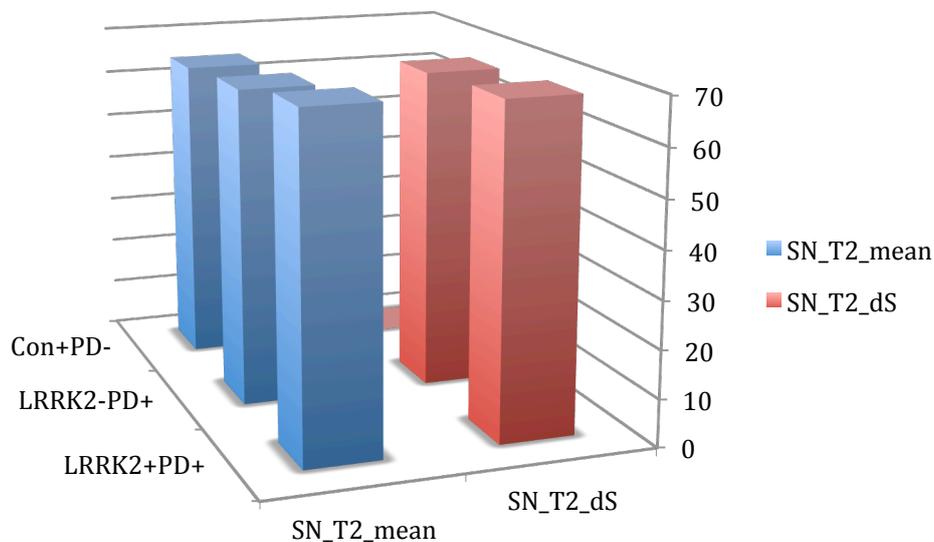


Abbildung 21: T2-Relaxationszeit [ms] der Substantia nigra der LRRK2-PD+, LRRK2+PD+ und gesunden Kontrollen als Mittelwert der rechten und linken Seite (mean), sowie der dominanten Seite (dS), angegeben als Median

3.1.3.2 Putamen

Das repräsentative Volumen des Putamens der gesunden Kontrollgruppe unterscheidet sich mit einem Wert von 637,75 Voxel kaum von dem repräsentativen Volumen in der LRRK2+PD+ Gruppe (639,75 Voxel), jedoch geringfügig von den LRRK2-PD+ Probanden mit einer Anzahl von 603,25 Voxel ($p=0,852$). Darüber hinaus lässt sich aus diesen Daten entnehmen, dass das repräsentative Volumen des Putamens der idiopathischen Parkinson-Patienten gegenüber dem der mutationsbedingt Erkrankten leicht reduziert ist, welches jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied darstellt ($p=0,635$). Dies ist auch den Daten der stärker betroffenen Körperseite abzuleiten ($p=0,824$).

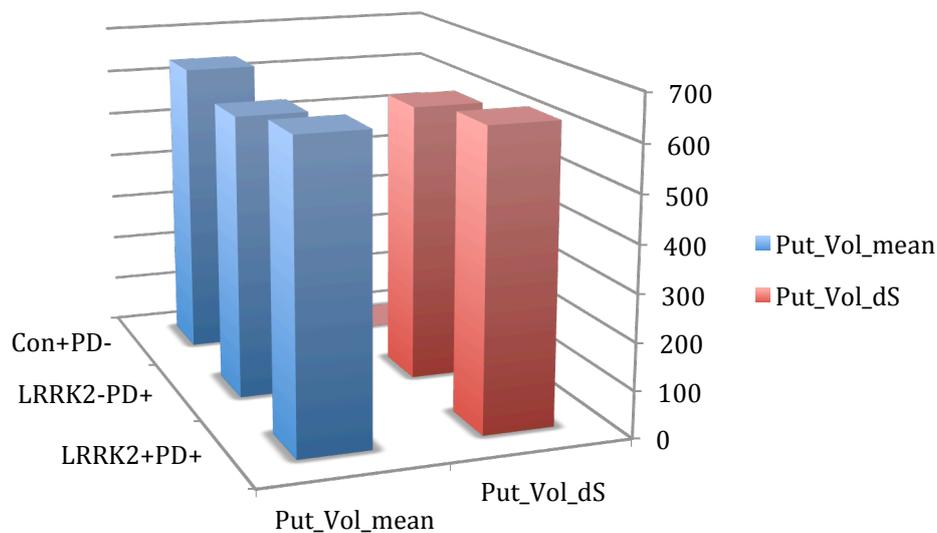


Abbildung 22: Repräsentatives Volumen [Anzahl der Voxel] des Putamens der LRRK2-PD+, LRRK2+PD+ und gesunden Kontrollen als Mittelwert der rechten und linken Seite (mean), sowie der dominanten Seite (dS), angegeben als Median

Aus den Ergebnissen der Signalintensität des Putamens lässt sich zwischen den Gesunden und Erkrankten kein wesentlicher Unterschied erkennen ($p=0,203$). Auch zwischen den beiden symptomatischen Gruppen LRRK2-PD+ und LRRK2+PD+ ist keine Auffälligkeit zu beobachten ($p=0,429$).

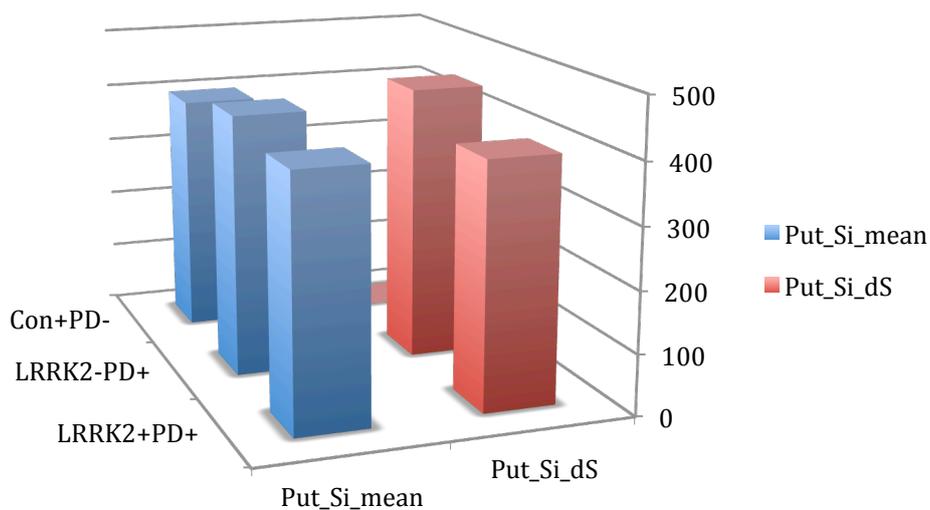


Abbildung 23: Signalintensität des Putamens der LRRK2-PD+, LRRK2+PD+ und gesunden Kontrollen als Mittelwert der rechten und linken Seite (mean), sowie der dominanten Seite (dS), angegeben als Median

Die T2-Relaxationszeiten des Putamens ergaben ebenfalls keinen wesentlichen Unterschied zwischen den gesunden und erkrankten Probanden ($p=0,642$). Auch zwischen den beiden erkrankten Kohorten ist keine Ungleichheit zu finden ($p=0,712$).

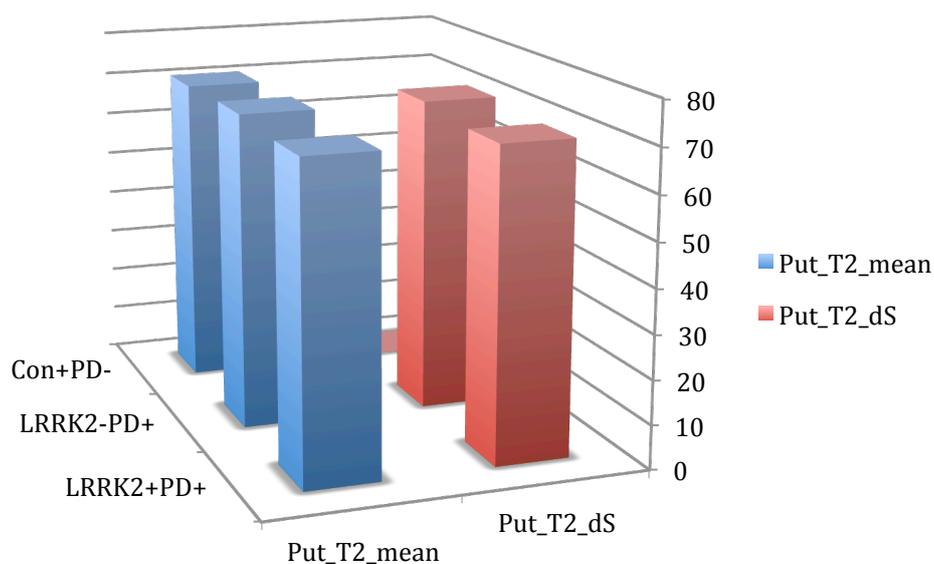


Abbildung 24: T2-Relaxationszeit [ms] des Putamens der LRRK2-PD+, LRRK2+PD+ und gesunden Kontrollen als Mittelwert der rechten und linken Seite (mean), sowie der dominanten Seite (dS), angegeben als Median

3.1.3.3 Ncl. Caudatus

Die Ergebnisse der Volumenauswertung des Ncl. Caudatus ergaben weder zwischen den gesunden und erkrankten Kohorten ($p=0,567$), noch zwischen den beiden symptomatischen Gruppen LRRK2-PD+ und LRRK2+PD+ einen Unterschied ($p=0,874$).

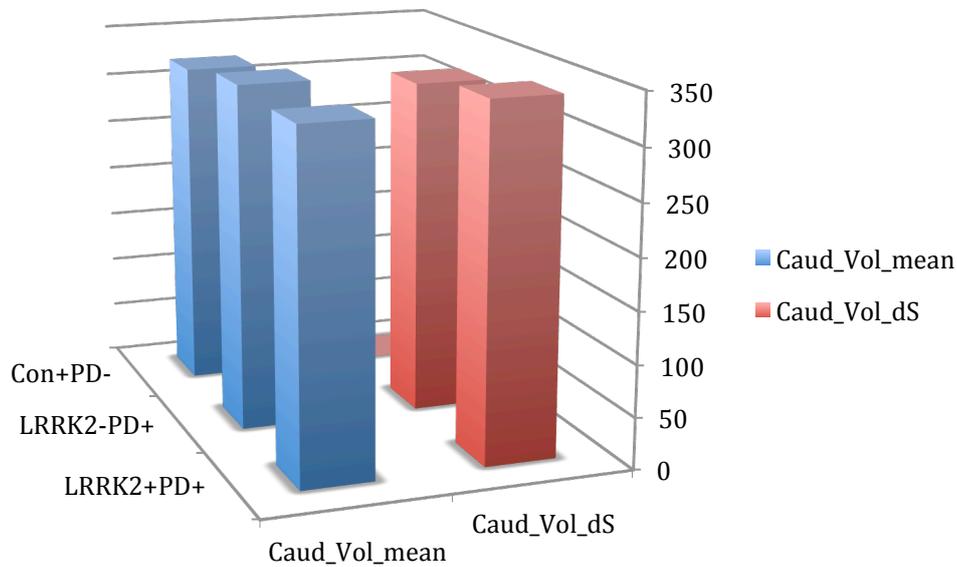


Abbildung 25: Repräsentatives Volumen [Anzahl der Voxel] des Ncl. Caudatus der LRRK2-PD+, LRRK2+PD+ und gesunden Kontrollen als Mittelwert der rechten und linken Seite (mean), sowie der dominanten Seite (dS), angegeben als Median

Auch die Signalintensitätswerte des Ncl. Caudatus zeigten keine Unterschiede im Vergleich der erkrankten Gruppen mit der gesunden Kontrollgruppe ($p=0,619$), sowie zwischen den Parkinson-Gruppen LRRK2-PD+ und LRRK2+PD+ ($p=0,792$).

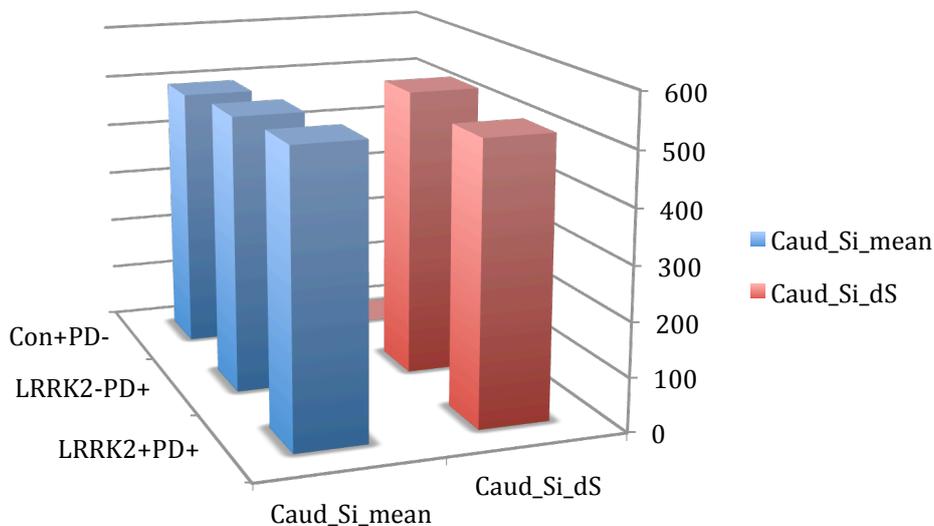


Abbildung 26: Signalintensität des Ncl. Caudatus der LRRK2-PD+, LRRK2+PD+ und gesunden Kontrollen als Mittelwert der rechten und linken Seite (mean), sowie der dominanten Seite (dS), angegeben als Median

Nicht zuletzt boten auch die T2-Relaxationszeiten des Ncl. Caudatus im Vergleich der Parkinson-Erkrankten zu den gesunden Kontrollprobanden ($p=0,330$), als auch zwischen den idiopathischen Parkinsonpatienten und den Mutationsträgern ($p=0,206$) keine Auffälligkeiten.

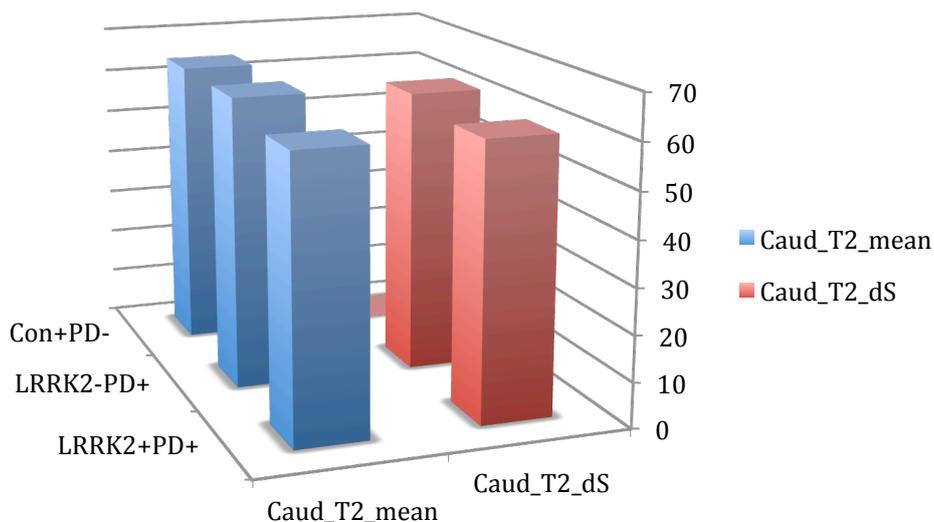


Abbildung 27: T2-Relaxationszeit [ms] des Ncl. Caudatus der LRRK2-PD+, LRRK2+PD+ und gesunden Kontrollen als Mittelwert der rechten und linken Seite (mean), sowie der dominanten Seite (dS), angegeben als Median

Tabelle 9: Übersicht der kernspintomographischen Daten: Repräsentatives Volumen [Anzahl der Voxel], Signalintensität, T2-Relaxationszeit [ms] (Mittelwert der beiden Seiten, sowie die dominante Seite) der symptomatischen Gruppe. Angegeben als Median und Range mit Minimum und Maximum

SN	LRRK2- PD+ n=16	LRRK2+ PD+ n=10	p-Wert	Con+PD- n=14	p-Wert
Volumen:					
Mittelwert	277,50 (108,00-451,00)	193,00 (112,00-352,50)	0,079	331,50 (134,50-497,50)	0,036
dominante Seite	278,00 (93,00-445,00)	184,00 (113,00-348,00)	0,075	-	-
Signalintensität:					
Mittelwert	0,63 (0,49-0,74)	0,56 (0,32-0,72)	0,121	0,63 (0,4-0,76)	0,259
dominante Seite	0,62 (0,47-0,73)	0,58 (0,31-0,72)	0,152	-	-
T2- Relaxationszeit:					
Mittelwert	66,30 (50,60-89,05)	69,80 (56,50-85,05)	0,581	64,45 (58,75-77,90)	0,554
dominante Seite	67,40 (48,60-89,60)	68,80 (58,00-86,10)	0,669	-	-
Putamen					
Volumen:					
Mittelwert	603,25 (406,00-1291,00)	639,75 (331,50-860,00)	0,635	637,75 (396,50-754,00)	0,852
dominante Seite	598,00 (415,00-1278,00)	631,00 (344,00-953,00)	0,824	-	-
Signalintensität:					
Mittelwert	429,33 (295,60-573,55)	407,05 (279,45-579,20)	0,429	397,68 (246,85-541,15)	0,203

Ergebnisse

	LRRK2- PD+ n=16	LRRK2+ PD+ n=10	p-Wert	Con+PD- n=14	p-Wert
Putamen					
dominante Seite	452,10 (285,70-548,50)	399,65 (299,00-575,10)	0,134	-	-
T2- Relaxationszeit: Mittelwert	71,55 (57,85-78,05)	70,63 (60,00-78,95)	0,712	70,73 (63,70-86,45)	0,642
dominante Seite	71,70 (54,60-79,70)	70,25 (58,20-79,10)	0,523	-	-
Ncl. Caudatus					
Volumen: Mittelwert	334,50 (190,50-534,50)	330,50 (120,50-502,50)	0,874	320,75 (158,50-371,50)	0,567
dominante Seite	325,00 (217,00-515,00)	341,00 (134,00-500,00)	0,912	-	-
Signalintensität: Mittelwert	513,55 (417,85-614,50)	528,65 (359,15-686,40)	0,792	495,03 (319,60-680,95)	0,619
dominante Seite	536,40 (436,00-621,00)	516,45 (359,40-718,60)	0,437	-	-
T2- Relaxationszeit: Mittelwert	64,03 (55,45-73,25)	60,80 (51,95-71,10)	0,206	63,98 (51,10-74,30)	0,33
dominante Seite	62,40 (54,80-71,40)	60,20 (50,80-71,30)	0,542	-	-

3.1.4 Korrelation mit der klinischen Ausprägung

Setzt man die klinischen Ergebnisse in Bezug auf die kernspintomographischen Daten, erkennt man weder bei der Schwere der Erkrankung (H&Y) noch bei der

motorischen Beeinträchtigung (UPDRS III) eine Korrelation mit den erhobenen Kernspindaten repräsentatives Volumen [Voxelanzahl], Signalintensität und T2-Relaxationszeit [ms] der anatomischen Kennregionen Substantia nigra, Putamen und Ncl. Caudatus.

3.2 Ergebnisse der asymptomatischen Gruppe

In diesem Kapitel beziehen sich die Ergebnisse auf die Daten der asymptomatischen LRRK2-Mutationsträger im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden.

Asymptomatische Gruppe

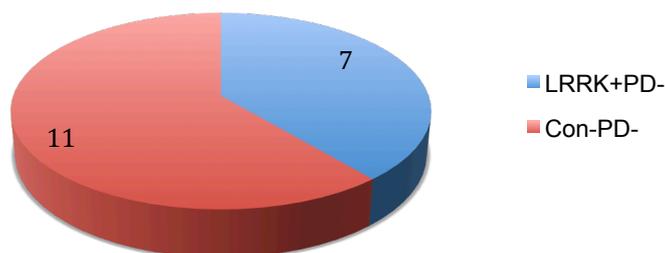


Abbildung 28: Verteilung der Kohorten der asymptomatischen Gruppe

Hinsichtlich der Früherkennung von Symptomen als auch von morphologischen Veränderungen der Parkinson-Erkrankung mit LRRK2-Mutation untersuchten wir ebenfalls die asymptomatischen LRRK2-Mutationsträger und gesunde Kontrollen sowohl klinisch als auch kernspintomographisch.

3.2.1 Demographische Daten

Die miteinander zu vergleichenden Kohorten wurden hinsichtlich des Geschlechts ($p=0,572$) und Alters angepasst ($p=0,246$).

Die LRRK2+PD- Probanden sind zum Untersuchungszeitpunkt durchschnittlich 43 Jahre alt und die gesunden Kontrollprobanden 49 Jahre alt ($p=0,246$).

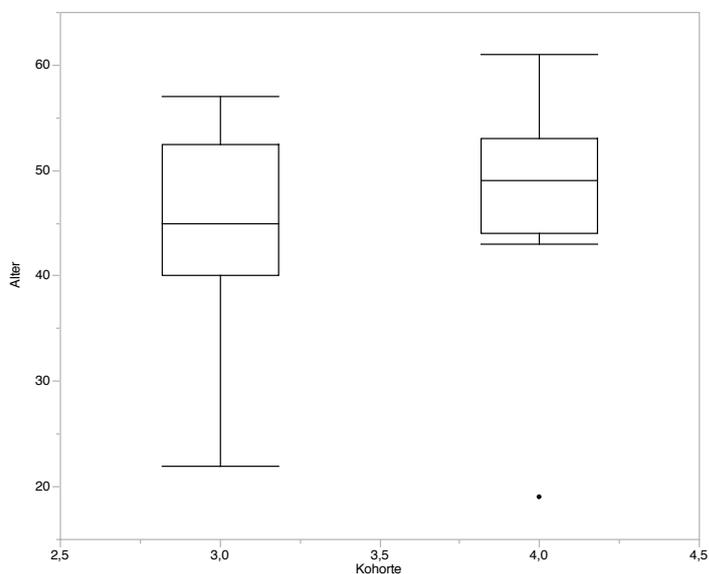


Abbildung 29: Durchschnittliches Alter zum Untersuchungszeitpunkt der LRRK2+PD- (3) und Con-PD- (4)

Tabelle 10: Übersicht der demographischen Daten [in Jahren] der asymptomatischen Gruppe

	LRRK2+ PD-	Con-PD-	p-Wert
Demographische Daten	n=7	n=11	
Alter	43 (22-57)	49 (19-61)	0,246
Erstmanifestation	-	-	-
Krankheitsdauer	-	-	-

3.2.2 Klinische Daten

3.2.2.1 Motorische Symptome

Die Untersuchung der motorischen Beeinträchtigung, welche mit dem UPDRS III erhoben wurde, zeigten sowohl in der asymptomatischen (0 Punkte) als auch

in der gesunden Kontrollgruppe (1 Punkt) keine Auffälligkeiten ($p=0,179$). Daraus ergibt sich auch für beide Kohorten ein H&Y-Stadium 0.

3.2.2.2 Nicht-motorische Symptome

Auch den Untersuchungen der nicht-motorischen Symptome sind keine auffälligen Befunde zu entnehmen.

Sowohl neuropsychiatrisch (BDI), als auch kognitiv (MMSE) sowie olfaktorisch (UPSIT) unterscheiden sich die beiden Kohorten kaum.

Die detaillierten Werte sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 11: Übersicht der klinischen Daten der asymptomatischen Gruppe (H&Y, UPDRS III, BDI, MMSE, UPSIT in Punktwerten)

	LRRK2+ PD- n=7	Con-PD- n=11	p-Wert
Motorische Symptome			
H&Y	0	0	-
UPDRS III	0 (0-2)	1 (0-5)	0,179
Nicht-motorische Symptome			
BDI	4 (0-14)	6 (1-18)	0,479
MMSE	29 (29-30)	30 (28-30)	0,860
UPSIT	35 (27-38)	35 (31-39)	0,375

3.2.3 Magnetresonanztomographie (MRT)

Auch in der asymptomatischen Gruppe untersuchten wir die parkinsontypischen anatomischen Kenngewebe SN, Putamen und Ncl. Caudatus kernspintomographisch.

3.2.3.1 Substantia nigra

Die kernspintomographischen Ergebnisse der SN zeigen in den LRRK2+PD-Probanden ein deutlich reduziertes repräsentatives Volumen im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe ($p=0,026$). Dies konnten wir signifikant nachweisen.

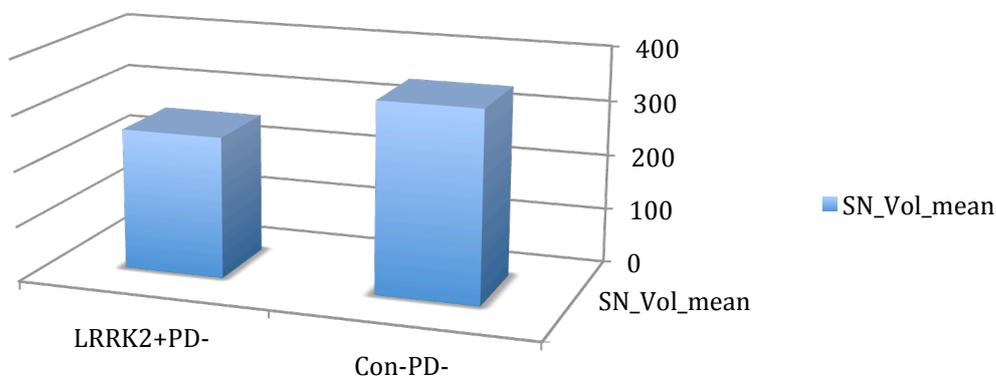


Abbildung 30: Repräsentatives Volumen [Anzahl der Voxel] der SN der LRRK2+PD- und gesunden Kontrollen als Mittelwert der rechten und linken Seite, angegeben als Median

Auch in der Signalintensität konnten wir Unterschiede zwischen der Hochrisikogruppe LRRK2+PD- und den gesunden Kontrollprobanden finden. Dabei imponiert diese bei den Mutationsträgern mit einem verminderten Wert (0,57) gegenüber der Kontrollgruppe (0,63; $p=0,364$). Jedoch erreichen die Werte noch keine statistische Signifikanz.

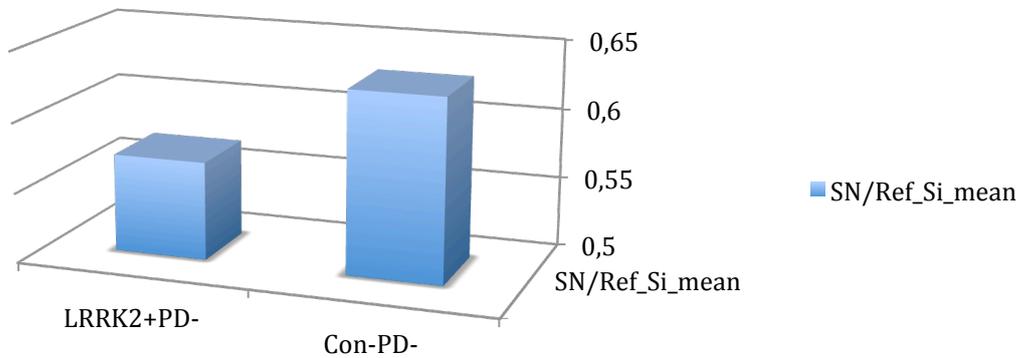


Abbildung 31: Signalintensität der SN bezogen auf die Referenzregion der LRRK2+PD- und gesunden Kontrollen als Mittelwert der rechten und linken Seite, angegeben als Median

Die T2-Relaxationszeiten der LRRK2+PD- Probanden sind geringfügig länger als die der Vergleichsgruppe ($p=0,077$).

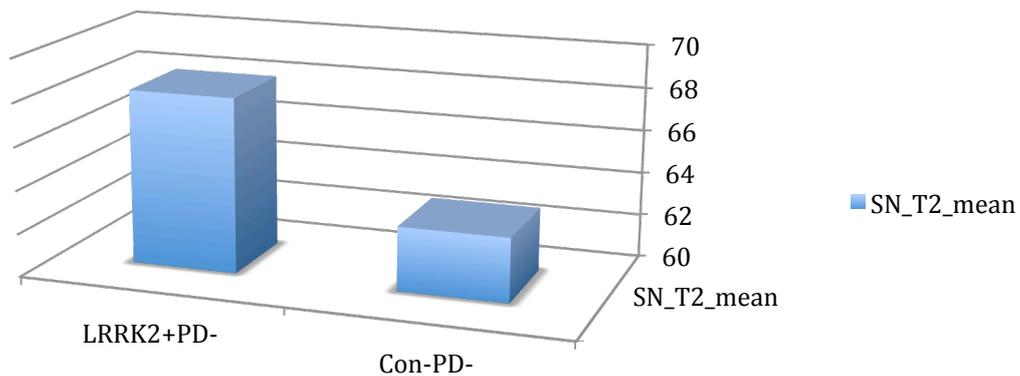


Abbildung 32: T2-Relaxationszeit [ms] der SN der LRRK2+PD- und gesunden Kontrollen als Mittelwert der rechten und linken Seite, angegeben als Median

3.2.3.2 Putamen

Das Putamen der asymptotischen LRRK2-Probanden weist mit einem deutlich größeren repräsentativen Volumen von 738,00 Voxel einen signifikanten Unterschied zur gesunden Vergleichsgruppe mit 655,50 Voxel auf ($p=0,016$).

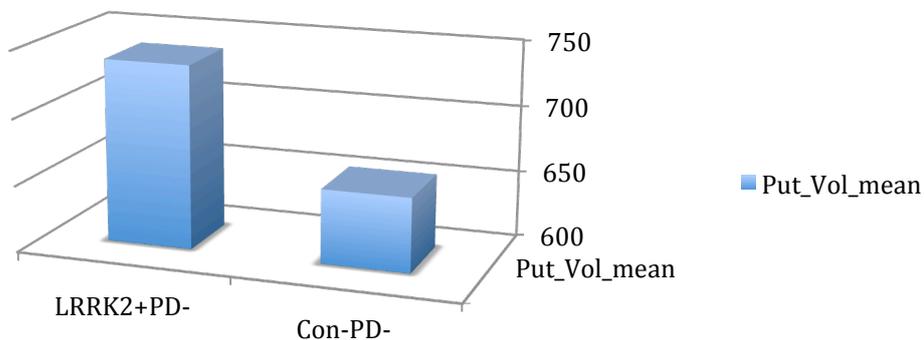


Abbildung 33: Repräsentatives Volumen [Anzahl der Voxel] des Putamen der LRRK2+PD- und gesunden Kontrollen als Mittelwert der rechten und linken Seite, angegeben als Median

In der Signalintensität konnten wir jedoch keine Unterschiede detektieren ($p=0,821$).

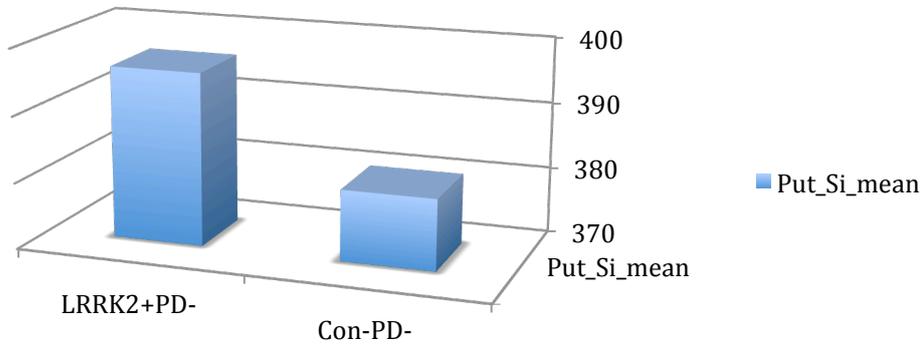


Abbildung 34: Signalintensität des Putamen der LRRK2+PD- und gesunden Kontrollen als Mittelwert der rechten und linken Seite, angegeben als Median

Auch die T2-Relaxationszeiten unterscheiden sich in den beiden Kohorten kaum voneinander ($p=0,964$).

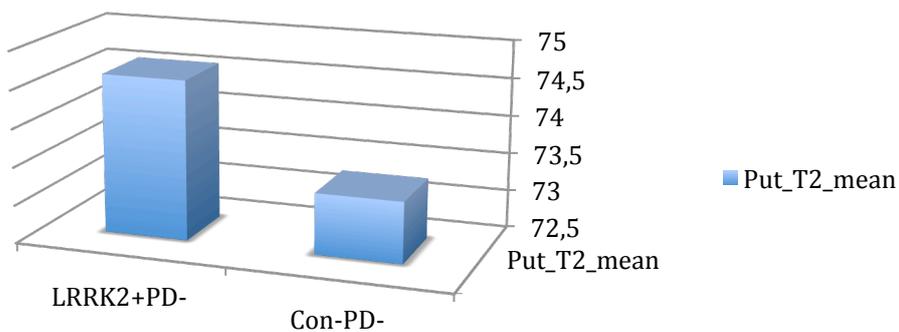


Abbildung 35: T2-Relaxationszeit [ms] des Putamen der LRRK2+PD- und gesunden Kontrollen als Mittelwert der rechten und linken Seite, angegeben als Median

3.2.3.3 Ncl. Caudatus

Das repräsentative Volumen des Ncl. Caudatus der LRRK2+PD- Gruppe ist gegenüber den gesunden Kontrollprobanden nur geringfügig vermindert ($p=0,751$).

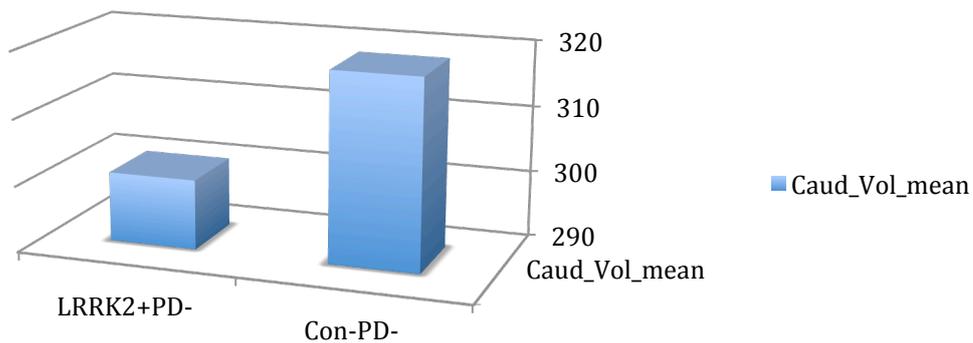


Abbildung 36: Repräsentatives Volumen [Anzahl der Voxel] des Ncl. Caudatus der LRRK2+PD- und gesunden Kontrollen als Mittelwert der rechten und linken Seite, angegeben als Median

Auch die Signalintensitäten des Ncl. Caudatus der beiden Kohorten zeigen keinen signifikanten Unterschied ($p=0,684$).

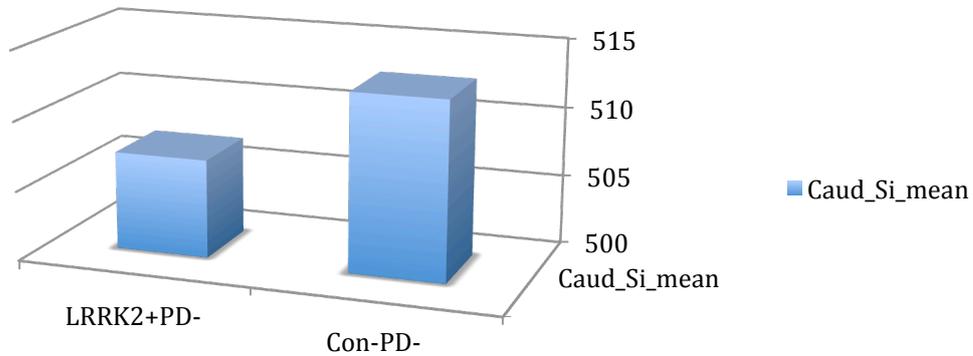


Abbildung 37: Signalintensität des Ncl. Caudatus der LRRK2+PD- und gesunden Kontrollen als Mittelwert der rechten und linken Seite, angegeben als Median

Ähnliche Ergebnisse zeigen auch die T2-Relaxationszeiten der beiden Kohorten, welche sich kaum voneinander unterscheiden ($p=0,928$).

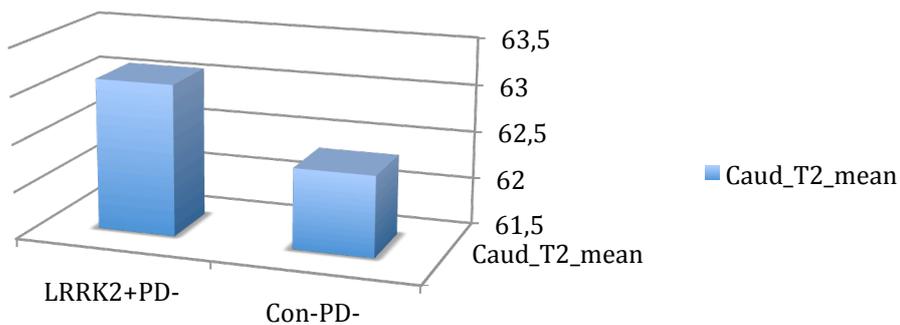


Abbildung 38: T2-Relaxationszeit [ms] des Ncl. Caudatus der LRRK2+PD- und gesunden Kontrollen als Mittelwert der rechten und linken Seite, angegeben als Median

Tabelle 12: Übersicht der kernspintomographischen Daten: Repräsentatives Volumen [Anzahl der Voxel], Signalintensität, T2-Relaxationszeit [ms] der asymptotischen Gruppe beider Seiten. Angegeben als Median und Range mit Minimum und Maximum

SN	LRRK2+ PD- n=7	Con-PD- n=11	p-Wert
SN			
Volumen:			
Mittelwert	256 (120,00-405,00)	344,50 (134,50-620,50)	0,026
Signalintensität:			
Mittelwert	0,57 (0,42-0,72)	0,63 (0,40-0,76)	0,364
T2- Relaxationszeit:			
Mittelwert	68,10 (60,80-85,75)	62,95 (54,65-77,90)	0,077
Putamen			
Volumen:			
Mittelwert	738,00 (631,00-832,50)	655,50 (396,50-754,00)	0,016
Signalintensität:			
Mittelwert	396,10 (210,30-422,10)	380,70 (246,85-475,00)	0,821
T2- Relaxationszeit:			
Mittelwert	74,60 (68,60-76,15)	73,30 (63,70-86,45)	0,964
Ncl. Caudatus			
Volumen:			
Mittelwert	300,50 (235,50-375,50)	318,50 (158,50-354,00)	0,751
Signalintensität:			
Mittelwert	507,05 (272,75-543,30)	512,75 (319,60-577,25)	0,684
T2- Relaxationszeit:			
Mittelwert	63,10 (59,15-64,20)	62,35 (51,10-74,30)	0,928

4 Diskussion

Die rechtzeitige Erfassung des Krankheitsprozesses sowie zukünftig hoffentlich neuroprotektive Therapien des Parkinson-Syndroms sind sehr wichtige Ansatzpunkte der Forschung in den letzten Jahren. Die wichtigsten Elemente sind dabei erkrankungsspezifische Veränderungen und Merkmale zu identifizieren und diese möglichst früh zu erkennen. Trotz zahlreicher Studien konnten aber bisher keine eindeutigen Zeichen in der sogenannten prodromalen Krankheitsphase gesichert werden. Vergangene Untersuchungen bezogen sich bislang hauptsächlich auf klinische Auffälligkeiten und untersuchten dahingehend auf motorische sowie nicht-motorische Frühsymptome. In dem Bereich der Bildgebung wurden bereits einige parkinsontypische Muster entdeckt, welche jedoch nicht diagnosesichernd verwendet werden können. Auf diese soll in dem Punkt 4.1.3 genauer eingegangen werden.

Die vorliegende Arbeit verfolgt das Ziel neben den möglichen klinischen Auffälligkeiten frühe Anzeichen, Veränderungen oder gewisse Muster in den anatomischen Kenngebieten (SN, Putamen und Ncl. Caudatus) des Morbus Parkinson in der kernspintomographischen Untersuchung (MRT) zu erfassen. Um neben den parkinsontypischen Veränderungen auch mutationsspezifische Merkmale zu entdecken, haben wir in unserer Studie Patienten mit klinisch gesichertem idiopathischen PS sowie Patienten mit klinisch und genetisch gesichertem LRRK2-Parkinson ausführlich miteinander verglichen und analysiert. Ferner betrachteten wir klinisch noch unauffällige, asymptotische, LRRK2-Mutationsträger. Die LRRK2-Mutationsträger ermöglichen uns nicht nur anhand krankheitsspezifischer Muster den Krankheitsprozess rechtzeitig zu evaluieren, sondern auch frühe Veränderungen in der Phase vor der klinischen Manifestation, der prodromale Phase, zu erfassen.

Um möglichst genaue Aussagen machen zu können, wurden beide Gruppen mit gesunden Kontrollprobanden verglichen, die bezüglich des Lebensalters und Geschlechts angepasst wurden.

4.1 Symptomatische Gruppe

4.1.1 Demographische Daten

Um die Probanden der symptomatischen Parkinsongruppe miteinander zu vergleichen, wurden diese bezüglich des Lebensalters und Geschlechts angepasst.

Das mittlere Alter der LRRK2+PD+ Probanden betrug 63 Jahre und das der LRRK2-PD+ Gruppe 65 Jahre.

Betrachtet man das Alter der Krankheitsmanifestation, also das Alter in dem motorische Symptome auffällig werden, fällt auf, dass die Probanden der LRRK2+PD+ Kohorte wesentlich jünger erkrankten (~53 Jahre) als die Probanden, die an einem idiopathischen Parkinson-Syndrom (~61 Jahre) leiden. Daraus lässt sich schließen, dass die LRRK2+PD+ Probanden bei zum Untersuchungszeitpunkt gleichem Alter bereits fast doppelt so lange erkrankt sind (~7 Jahre), wie die Probanden der LRRK2-PD+ Gruppe (~4 Jahre). Dies stimmt mit den Erkenntnissen anderer Forschungsarbeiten überein [49].

4.1.2 Klinische Daten

Bei der klinischen Untersuchung fällt auf, dass die LRRK2+PD+ Gruppe trotz der längeren Erkrankung keine erkennbare schwerwiegendere Symptomatik im Vergleich zur idiopathischen Gruppe aufweist. Der Hoehn & Yahr-Skala ist zu entnehmen, dass sich die beiden symptomatischen Gruppen in dem Schweregrad der Erkrankung nicht signifikant unterscheiden. Dies ist sehr beeindruckend, wenn man beachtet, dass die mutationsbedingte Kohorte schon wesentlich länger erkrankt ist. Eine langsamere Progression des LRRK2-Parkinson ist gut vorstellbar, was auch mit anderen Studien konform ist [72].

Auch in der klinisch motorischen Untersuchung, welche mit dem UPDRS III erhoben wurde, erzielten die LRRK2+PD+ Probanden eine ähnliche motorische Dysfunktion wie die idiopathische Kohorte. Dies kann zum einem an der durchschnittlich höher benötigten Dosis an Dopamin (~700mg) liegen, aber

auch Ausdruck kompensatorischer Mechanismen motorischer Dysfunktionen der wesentlich früher betroffenen Patienten sein, sowie durch eine langsamere Progression gerechtfertigt werden. Diese Annahme stimmt mit derer anderer Forschungsarbeiten überein [47].

Bei den nicht-motorischen Funktionen erreichen die LRRK2-mutationsbedingten Probanden ähnlich gute und teilweise sogar bessere Ergebnisse. Im Hinblick auf kognitive Einschränkungen, welche mit dem Mini-Mental-Status-Test (MMSE) erhoben wurden, erreichen die beiden symptomatischen Gruppen gleich gute Werte. Wie die gesunde Kontrollgruppe erzielten auch die LRRK2+PD+ sowie die idiopathische Kohorte MMSE-Werte um die 29 Punkte. Kommt man nun auf die längere Krankheitsdauer der symptomatischen Mutationsträger zurück, lässt sich entweder auf ein langsames Fortschreiten der nicht-motorischen Symptome oder auf eine geringere Beeinträchtigung der Kognition schließen [47, 72]. Des Weiteren sollte man die Möglichkeit einer zu groben Beurteilung des Mini-Mental-Status-Tests in Betracht ziehen.

Betrachten wir jedoch die Tests, mit welchen wir neuropsychiatrische Auffälligkeiten recherchierten, können wir zum Beispiel im BDI deutlich schlechtere Ergebnisse der Patienten mit Mutation im LRRK2-Gen erkennen. Depressive Verstimmungen traten also in den symptomatischen Mutationsträgern viel schwerwiegender auf, als bei den an idiopathischen PS erkrankten Patienten. Zu beachten wäre hier der mögliche Einfluss des Bewusstseins um die Mutation und der Leidensdruck an einem Parkinson-Syndrom zu erkranken, sowie die Tatsache dieses an die eigenen Kinder weiter zu vererben und sich in der dafür verantwortlichen Position zu sehen [73]. Aber auch die längere Krankheitsdauer könnte eine Erklärung für den höheren Schweregrad im BDI sein. Es ist denkbar, dass der längere Leidensdruck der Symptome eine Depression begünstigt. Andererseits darf auch die Beeinträchtigung der dafür verantwortlichen Areale, v.a. des ventralen Striatums und des mesolimbischen Systems, nicht vernachlässigt werden [9]. Zahlreiche Studien affektiver Störungen, unter anderem der Depression,

entdeckten mittels transkranieller Sonographie eine verminderte Echogenität der Raphekerne im Mittelhirn und einen damit einhergehenden Serotoninmangel. Diese Beeinträchtigung der Raphekerne, welche ebenfalls in TCS-Untersuchungen gefunden wurde, könnte somit also auch bei LRRK2+PD+ Patienten mit verantwortlich für die depressive Verstimmung sein [74-77].

Das häufig in der prodromalen Phase auftretende Symptom der Riechstörung haben wir mittels des UPSIT untersucht. Dabei haben wir festgestellt, dass die LRRK2+PD+ Gruppe auch hier wesentlich besser abgeschnitten hat als die Probanden der idiopathischen Gruppe. Diese Beobachtung würde wieder unsere auf der langen Erkrankungsdauer basierende Hypothese unterstützen, dass die Symptome bei den mutationsbedingt an PS Erkrankten wesentlich langsamer fortschreiten und sich somit milder ausprägen, als bei dem idiopathischen Parkinson-Syndrom. Dieser gutartigere Verlauf in dem LRRK2-Mutation bedingtem PS wurde auch schon in anderen Forschungsarbeiten belegt [47, 49, 72].

4.1.3 Kernspintomographische Daten

Das Augenmerk dieser Arbeit richtete sich auf die kernspintomographische Untersuchung, die wir an den mutationsbedingten sowie an den idiopathischen Parkinson-Erkrankten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden durchgeführt haben. Pathomorphologisch würden wir, vor allem in fortgeschrittenen Krankheitsstadien, atrophe beim PS betroffene anatomische Regionen erwarten. Auch erhöhte Eisenablagerungen können Hinweise auf den Degenerationsprozess geben. Dabei konzentrierten wir uns auf die Parameter, die uns Aufschluss über das Volumen und die neuronale Schädigung - insbesondere über die Eisenablagerung - der parkinsontypischen Kenngewebe geben. Analysiert wurden das repräsentative Volumen anhand der Voxelanzahl, die Signalintensität und die T2-Relaxationszeit für Substantia nigra, Putamen und Nucleus Caudatus auf allen zur Analyse geeigneten Ebenen.

Die kernspintomographische Untersuchung der symptomatischen Gruppe zeigte in der LRRK2+PD+ Gruppe eine deutlich auffällige Substantia nigra, welche sich sowohl im Volumen als auch in der Signalintensität von den anderen Gruppen abhob. Im Gegensatz zu der LRRK2-PD+ und der gesunden Kontrollgruppe ist das mittlere repräsentative Volumen (Voxelanzahl) der SN in der mutationsbedingten Kohorte deutlich vermindert ($p=0,036$). Bei der Interpretation dieser Volumina muss allerdings auch die unterschiedliche Ausgangsgröße der Schädel beachtet werden, die letztendlich auch die gemessene SN-Größe beeinflusst. Auch andere Arbeitsgruppen haben bereits bildmorphologisch eine atrophe Substantia nigra in idiopathischen Parkinsonpatienten festgestellt [78, 79]. Weiterhin imponiert die SN in dieser Gruppe mit sichtlich niedrigeren Signalintensitäten als in den Vergleichsgruppen ($p=0,259$). Diese Signalveränderungen sind auch bereits in vergangenen Arbeiten an idiopathischen Parkinsonpatienten beschrieben, welche neuropathologisch hauptsächlich auf die zunehmende Eisenablagerung zurückzuführen sind. So erkannten Antonini, Leenders et al. durch Eisenablagerung bedingt geringere Signalintensitäten in der SN und den Basalganglien in T2-gewichteten Aufnahmen [80].

Darüber hinaus stellte eine Gruppe aus Frankreich Eisenablagerungsbedingt erhöhte $R2^*$ Werte in der SN und dem caudalen Putamen fest, welche mit dem Schweregrad der motorischen Belastung korrelierte [81]. Ein weiteres Team aus Japan detektierte neuromelaninhaltige Neurone im Locus coeruleus und der SN, welche sich im MRT hyperintens darstellten. Dieses Signal nahm bei den Parkinsonpatienten ab [82]. Weitere Studien wiesen jedoch eine altersabhängige erhöhte Eisenablagerung nach, weshalb diese Kriterien nicht als diagnosesicherndes Indiz verwendet werden können [83]. Die SN ist in der mutationsspezifischen Gruppe also bereits stärker betroffen, als die der idiopathischen Parkinsongruppe. Dies könnte man nicht zuletzt auf die schon länger bestehende Erkrankung zurückführen.

Bei der Analyse des Putamens in der symptomatischen Gruppe sticht vor allem das verminderte repräsentative Volumen der LRRK2-PD+ Kohorte im Vergleich

zu den beiden anderen Gruppen hervor. Die Signalintensität ist in der LRRK2+PD+ Gruppe im Vergleich zur idiopathischen Parkinsongruppe geringfügig vermindert, jedoch noch ohne das erforderliche statistische Niveau zu erreichen. Dies könnte als ein erster Hinweis auf Eisenablagerungen in den dopaminergen Neuronen in der LRRK2-Gruppe interpretiert werden, welche sich in T2-gewichteten Bildern hypointens (signalarm, dunkel) darstellen. Die LRRK2+PD+ Gruppe wies also zum Untersuchungszeitpunkt fast keine Schädigung in den Basalganglien auf. Dies unterstützt die bereits klinisch erkannte mildere Ausprägung der motorischen Symptome der LRRK2-Patienten. Die klinische Ausprägung kann sowohl durch eventuell früh einsetzende kompensatorische Mechanismen der sehr jung betroffenen Gruppe, welche diesbezüglich auch noch mehr Ressourcen als ältere Patienten aufweisen, bedingt sein, als auch dem primären Einfluss der Mutation auf die Klinik zugeschrieben werden. Eine Arbeit über klinische und morphologische Merkmale der dominant vererbten Parkinson-Form entdeckte beispielsweise in Voxel-basierten morphometrischen Untersuchungen (VBM) in mutationsbedingten und idiopathischen Parkinsonpatienten ein zunehmendes Volumen der grauen Substanz im Kleinhirn und Gyrus präcentralis in LRRK2-Mutationsträgern, sowie im Cuneus bei LRRK2+PD- Probanden. Voxel-basierte morphometrische Untersuchungen sind Verfahren zur morphologischen Analyse diffuser Veränderungen in der grauen und weißen Substanz des Gehirns. Dies könnte ein Hinweis auf funktionelle Kompensationsmechanismen des nigrostriatalen Defizits sein, welche dafür sorgen, dass sich die motorischen Symptome und damit die klinische Manifestation der Parkinson-Erkrankung verzögern. Dennoch können sich im Verlauf der Erkrankung die Basalganglien hinsichtlich der beim idiopathischen Parkinsonsyndrom aufgetretenen Kriterien noch verändern. Angesichts der Vermutung wäre eine longitudinale Untersuchung und Auswertung sicher interessant. Dies wurde auch in bereits existierenden Studien beobachtet. Neben der schon angesprochenen VBM-Untersuchung, welche im Bereich der Basalganglien in LRRK2-Mutationsträgern und idiopathischen Parkinsonpatienten eine Abnahme

der grauen Substanz im Putamen zeigte [49], unterstützen weitere Studien, wie zum Beispiel die Arbeit von Binkofski et al., welche ebenfalls morphologische Veränderungen in den Basalganglien in den monogenetischen Parkinson-Formen Parkin und PINK1 mittels VBM untersuchten, diese Annahme [84, 85]. Daraus lässt sich erkennen, dass die Basalganglien mit dem Fortschreiten und dem Schweregrad der Erkrankung allmählich atrophieren.

Nicht zuletzt lassen sich aus der kernspintomographischen Analyse des Ncl. Caudatus keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Kohorten erkennen. Diese Beobachtung lässt sich gut mit den Ergebnissen anderer Forschungsarbeiten vereinbaren, welche sich durch Verfahren wie die PET, SPECT oder der fMRT mit der funktionellen Komponente der Parkinson-Erkrankung befassten: der striatalen dopaminergen Transmission. Die Untersuchungen von monogenetisch vererbten sowie idiopathischen Parkinsonformen konnten die Dopamin-Dysfunktion vor allem präsynaptisch veranschaulichen. Alle symptomatischen Mutationsträger sowie idiopathische PS-Probanden wiesen eine verminderte [^{18}F]-Dopa-Aufnahme auf, wobei, wie auch in unserer Untersuchung, das Putamen stärker betroffen war, als der Caudatus [86-89]. Nach Adams et al. zeigten die für uns im Mittelpunkt stehenden LRRK2-Mutationsträger postsynaptisch keine wesentlichen Veränderungen [90].

All diesen Untersuchungen sind subtile Muster zu entnehmen, hinter diesen ein neurodegenerativer Prozess vermutet werden kann. Jedoch scheinen die Reorganisationen in der grauen Substanz, welche man mittels VBM detektierte, und die Signalveränderungen, welche größtenteils der Eisenakkumulation zugrunde liegen, nicht spezifisch genug zu sein, um eine sichere Diagnose stellen zu können. Ganz abgesehen von den nuklearmedizinischen Verfahren, welche zwar vor allem in der prodromalen Phase gut brauchbar sind, aber sich aus Gründen der Verfügbarkeit, Durchführung und der Kosten noch nicht durchgesetzt haben.

Vor diesem Hintergrund nutzten wir die Methode der strukturellen Untersuchung mittels konventioneller Magnetresonanztomographie, um die oben genannten

Erkenntnisse nicht nur zu ergänzen, sondern auch anhand der für uns im Mittelpunkt stehenden dominant vererbten LRRK2-Parkinsonform möglich sichere Anhaltspunkte zu eruieren, die den Befund des PS bekräftigen.

Aus dem Vergleich der kernspintomographischen Resultate der symptomatischen LRRK2-Gruppe und der Probanden des idiopathischen PS lässt sich also schließen, dass die bereits viel länger LRRK2-Erkrankten lediglich eine deutliche Schädigung in der SN aufweisen, als die an idiopathischen PS erkrankten Probanden. Die besseren Werte der Basalganglien können als Kompensationsmechanismus einer nigrostriatalen Verbindung verstanden werden und die motorisch mildere klinische Ausprägung der symptomatischen Mutationsträger bedingen.

4.2 Asymptomatische Gruppe

4.2.1 Demographische Daten

Die LRRK2+PD- Gruppe weist ein durchschnittliches Alter von 43 Jahren auf und die der angepassten gesunden Kontrollgruppe ein mittleres Alter von 49 Jahren. Die Altersabhängigkeit der Penetranz, 15% im Alter von 40 Jahren bis zu 78% in einem Alter von 65 Jahren sollte man bei der Auswertung der klinischen und kernspintomographischen Ergebnisse mit bedenken [72, 91].

4.2.2 Klinische Daten

Der Vergleich der Probanden der LRRK2+PD- Kohorte und der gesunden Kontrollgruppe ergab keine wesentlichen Unterschiede in der klinischen Untersuchung. Dies kann sowohl an einer mangelhaften Sensitivität und somit Aussagekraft der angewandten motorischen und nicht-motorischen Untersuchungsverfahren liegen, erste klinische Anzeichen in der asymptomatischen Risikogruppe sicher zu detektieren. Darüber hinaus spielen sicher auch die vor allem anfangs sehr unspezifisch auftretenden Symptome eine große Rolle. Jedoch muss auch der Einfluss des Wissens um die eventuell

auftretenden Symptome der Parkinson-Erkrankung in die Bewertung der Untersuchungsergebnisse mit einbezogen werden. Es ist möglich, dass die klinisch unauffälligen Mutationsträger, welche erste Anzeichen sowie den symptomatischen Verlauf ihrer betroffenen Angehörigen registrierten, für diese Funktionseinschränkungen sensibel werden und dahingehend die Tests unbewusst beeinträchtigen. Ein weiterer zu berücksichtigender Aspekt ist, dass wir nicht genau wissen zu welchem Zeitpunkt der prodromalen Phase bis zum möglichen Ausbruch der Erkrankung sich die Patienten befinden und ob zu diesem Zeitpunkt einfach noch keine Prädiktionsmarker evaluiert werden konnten. Nach Siderowf et.al kann eine gestörte Riechfunktion (Hyposmie) als nicht-motorischer Marker in einem Zeitraum von 3 bis 4 Jahren vor Diagnosestellung auftreten [92-94]. Des Weiteren beschreibt Leentjens et.al für das Auftreten einer Depression in der prodromalen Phase eine Zeitspanne von bis zu 20 Jahren vor Diagnosestellung eines Parkinson-Syndroms [95]. Nicht zuletzt sollte man die reduzierte Penetranz in der am häufigsten vorkommenden Mutation G2019S bedenken [16].

4.2.3 Kernspintomographische Daten

Die kernspintomographische Untersuchung ermöglichte uns bereits deutliche Unterschiede in der asymptomatischen LRRK2-Gruppe und den gesunden Kontrollprobanden zu erkennen und lieferte uns schon parkinsontypische Hinweise in der Hochrisikogruppe für das Parkinson Syndrom.

Vergleicht man die repräsentativen Volumina der SN, imponieren die LRRK2+PD- Probanden schon mit viel geringeren Werten, obwohl sie jünger als die gesunden Kontrollen sind. Wobei auch in dieser Gruppe die unterschiedliche Ausgangsgröße des Schädels mit berücksichtigt werden muss. Wie wir bereits der MRT-Untersuchung der erkrankten Teilnehmer entnehmen konnten, zeigen auch schon die asymptomatischen Mutationsträger in der SN geringere Signalintensitäten als die Kontrollprobanden. Sowohl das abnehmende repräsentative Volumen, als auch die niedrigere Signalintensität,

welche auf degenerierte Neurone sowie Eisenablagerungen in diesem anatomischen Areal schließen lassen, können wir schon möglicherweise als wegweisend für einen bereits einsetzenden Krankheitsprozess interpretieren. Überdies detektierten wir in der SN kürzere T2-Relaxationszeiten, die auf mögliche Veränderungen, wie z.B. einer reaktiven Gliose geschädigter Areale, welche nicht zuletzt mit der Hyperechogenität der SN korreliert [96], oder hypertrophen Kompensationsmechanismen sowie auf bereits erhöhte Eisenablagerungen zurückzuführen sein könnten. Diese Hypothesen werden durch bereits vorangegangene Veröffentlichungen bekräftigt [79-81, 97].

Auch Lee et.al haben in einer Studie in der prodromalen Phase asymptomatischer LRRK2-Probanden schon eine Veränderung des Dopamin-Haushaltes und damit eine beginnende Krankheitsprogression anhand verminderter Dopamin-Transporter-Bindungen (DAT) mittels PET nachgewiesen, während die SPECT noch eine normale [¹⁸F]-Dopa-Aufnahme und somit noch ausreichend dopaminspeichernde Neurone aufzeigte. Der Nachweis der DAT-Bindungen wäre somit in der prodromalen Phase sensitiver als die SPECT [98]. Die Forscher vermuten hinter dieser Entdeckung einen zur Verzögerung klinisch manifester Symptome führenden Ausgleichsmechanismus, welcher über eine Down-Regulation der Dopamin-Transporter zur Aufrechterhaltung des Enzyms Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase (AADC) und damit zum Erhalt der Dopamin-Biosynthese führt.

In der kernspintomographischen Analyse des Putamens in der asymptomatischen Gruppe beeindruckte die LRRK2+PD- Kohorte mit einem geringfügig größerem repräsentativen Volumen als die gesunde Kontrollgruppe. Dies kann auf das noch jüngere Lebensalter der Mutationsgruppe zurückzuführen sein. Die Signalintensität und die T2-Relaxationszeiten unterscheiden sich kaum in den beiden Gruppen.

Darüber hinaus präsentierte der Ncl. Caudatus ein bereits geringfügig vermindertes repräsentatives Volumen in der Risikogruppe als in der Kontrollgruppe. Wie bereits im Putamen festgestellt, zeigen auch hier die Signalintensität und die T2-Relaxationszeiten der beiden Gruppen kaum

Unterschiede. Das zurückgehende repräsentative Volumen im Ncl. Caudatus kann schon auf eine beginnende striatale Schädigung hindeuten. Jedoch reichen diese Ergebnisse nicht für eine statistisch signifikante Aussage, sondern können lediglich eine Vermutung dahingehend unterstreichen. Eine Gruppe aus den Niederlanden zeigte ebenfalls in einer Studie mittels fMRT über cerebrale Reorganisationsmechanismen in asymptomatischen LRRK2-Probanden einen Beginn striataler Schädigungen im Ncl. Caudatus [99].

Zusammenfassend lässt sich aus den Ergebnissen des Vergleichs der asymptomatischen LRRK2-Mutationsträger mit den gesunden Kontrollprobanden ein bereits beginnender Krankheitsprozess der noch klinisch unauffälligen Risikogruppe für PS erkennen. Sowohl die geringere Signalintensität, als auch das allmählich abnehmende repräsentative Volumen, sowie die Reduktion der T2-Relaxationszeiten in den T2w-Bildern deuten auf einen einsetzenden Degenerationsvorgang in der SN hin. Überdies lässt sich anhand der Volumenminderung des Ncl. Caudatus schon eine eintretende striatale Schädigung registrieren.

4.3 Korrelation klinischer und bildmorphologischer Erkenntnisse

Diese und bereits existierende Arbeiten beschreiben einen gutartigen Krankheitsverlauf und milderen Phänotyp der LRRK2-mutationsbedingten Parkinsonform. Wie wir auch unserer kernspintomographischen Untersuchung entnehmen können, sind die symptomatischen Mutationsträger, vor allem im striatalen Bereich, noch wesentlich weniger beeinträchtigt, als die idiopathischen Probanden. Da die beiden Gruppen im Lebensalter angepasst sind und wir epidemiologisch festgestellt haben, dass die LRRK2-Probanden schon viel länger erkrankt sind, sind die besseren morphologischen Ergebnisse sehr beeindruckend. Dies würde auch die klinisch mildere Ausprägung der Erkrankung erklären. Denn sowohl der Schweregrad des Parkinson-Syndroms, welcher mit der Hoehn & Yahr-Skala beschrieben wird, als auch die motorische Beeinträchtigung, welche anhand des UPDRS III eingeschätzt wird, unterschied

sich nicht wesentlich von den Befunden des idiopathischen PS. Vor diesem Hintergrund sind kompensatorische Mechanismen des nigrostriatalen Defizits gut denkbar. Dies würde nicht nur die geringere morphologische Beeinträchtigung und damit ein langsames Fortschreiten des PS erklären, sondern auch die milde motorische Symptomatik bedingen.

In der klinischen Untersuchung der nicht-motorischen Symptome fällt allerdings auf, dass die LRRK2-Mutationsträger neuropsychiatrisch hervorstechen. Die depressive Verstimmung konnte aus dem BDI festgestellt werden.

4.4 Limitationen und Ausblick

Bis zu dem heutigen Tag wird die Diagnose eines Parkinson-Syndroms rein klinisch gestellt und noch kein Untersuchungsverfahren konnte als sichere Screening Methode etabliert werden. Die Existenz einer prodromalen Krankheitsphase vor der Diagnosestellung eines PS wurde schon in vielen Arbeiten diskutiert und auch dahingehend belegt [33, 34]. Die Daten der Querschnittsanalyse dieser Arbeit sind nicht nur aufgrund der geringen Fallzahlen, sondern auch aufgrund der Unsicherheit, in welchem Zeitraum der Prodromalphase sich die Probanden befinden, limitiert. Darüber hinaus kann die Beteiligung mehrerer Untersucher im Verlauf dieser Studie die Präzision der Ergebnisse beeinflussen. Um die Ergebnisse dieser Arbeit zu validieren, sind weitere Studien mit größeren Kohorten von Parkinsonpatienten mit und ohne LRRK2-Mutation wichtig. Diese sollten sich über einen längeren Zeitraum, möglichst bis zur Entwicklung einer parkinsontypischen Symptomatik, klinisch und kernspintomographisch erstrecken, um den Zeitpunkt der nigralen und striatalen Veränderung in der Prodromalphase einzugrenzen, sowie die Progredienz des Degenerationsprozesses zu verfolgen. Dies könnte exaktere Rückschlüsse auf die klinische Symptomatik ermöglichen und helfen zukünftig den Krankheitsverlauf besser einschätzen zu können.

Die MRT könnte als zusätzliches Untersuchungsverfahren einen hohen Stellenwert in der Frühdiagnose des Parkinson-Syndroms einnehmen.

5 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Die 2002 identifizierten Mutationen in dem LRRK2-Gen gehören zu den häufigsten autosomal-dominanten vererbten Formen des Parkinson-Syndroms. Nicht nur in familiären Fällen, sondern auch in idiopathischen Parkinson-Syndromen konnten diese nachgewiesen werden [16].

Das Ziel dieser Arbeit mit insgesamt 88 Probanden war parkinson- und mutationsspezifische Besonderheiten sowohl klinisch als auch bildmorphologisch mittels der MRT zu erfassen, sowie frühzeitig Veränderungen und Auffälligkeiten in noch gesunden Mutationsträgern in der prodromalen Phase zu detektieren, welche bereits Hinweise auf eine mögliche Krankheitsprogression geben können.

Die klinischen Untersuchungen dieser Studie gaben Hinweise auf eine langsamere Krankheitsprogression der Parkinsonerkrankten mit LRRK2-Mutation. Das Erstmanifestationsalter der LRRK2+PD+ lag unter dem der LRRK2-PD+. Die symptomatischen Mutationsträger waren somit fast doppelt (ca. 7 Jahre) so lange erkrankt als die idiopathischen Parkinsonerkrankten. Die Mutationsträger unterschieden sich weder in der Schwere der Krankheit noch in der motorischen Beeinträchtigung von den LRRK2-PD+. Auch in den nicht-motorischen Funktionen waren sie den idiopathischen Parkinsonerkrankten ähnlich, wenn nicht sogar überlegen. Einzig in dem Schweregrad der Depression ließen sich die LRRK2+PD+ deutlich von den LRRK2-PD+ unterscheiden. Insgesamt kann man diesen Ergebnissen einen benigneren Krankheitsverlauf der LRRK2+PD+ Gruppe entnehmen, was auch andere Studien bestätigten [49].

Die kernspintomographische Untersuchung der symptomatischen Teilnehmer ergab eine signifikant stärker betroffene SN der Mutationsgruppe, die Basalganglien zeigten sich jedoch zum Untersuchungszeitpunkt noch wenig beeinträchtigt. Dies könnte als Kompensationsmechanismus nigrostriataler Verbindungen gewertet werden und die motorisch mildere klinische Ausprägung erklären. Um dieser Hypothese nachzugehen und eine striatale

Beeinträchtigung rechtzeitig zu quantifizieren, wären zukünftig weitere bildmorphologische Beobachtungen über einen längeren Zeitraum sicher interessant.

Die klinischen Untersuchungen in der asymptomatischen Gruppe konnten leider keine Hinweise auf einen bereits beginnenden Krankheitsprozess liefern.

Jedoch präsentierte sich in der kernspintomographischen Untersuchung eine bereits betroffene SN, welches schon als erster Hinweis auf eine angehende Krankheitsprogression gewertet werden kann. Eine beginnende Schädigung im Ncl. Caudatus in der asymptomatischen LRRK2-Gruppe kann man aus unseren Ergebnissen heraus nur vermuten.

Um den in dieser Arbeit erfassten Ansatz der Krankheitsprogression asymptomatischer Mutationsträger zu vertiefen und quantifizieren zu können, sowie den Zeitpunkt in der Entwicklungsphase bis hin zur Krankheitsmanifestation exakter bestimmen zu können, werden weitere longitudinale Studien mit höheren Fallzahlen notwendig sein.

6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht über die Klassifikation der Parkinson-Syndrome.....	2
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Basalganglienverschaltung modifiziert nach [14]	9
Abbildung 3: Phasen und Stadien des pathologischen Prozesses nach Braak, übernommen aus [18].....	13
Abbildung 4: Longitudinale Relaxation (T1= Zeit, zu der die Längsmagnetisierung 63% der Regeneration von M0 erreicht hat)	17
Abbildung 5: Exponentieller Abfall der Transversalmagnetisierung (t = T2 = Zeit, zu der die transversale Magnetisierung auf 37% ihres Wertes nach Anregung abgefallen ist).....	18
Abbildung 6: Zeitliches Verhalten der Quermagnetisierung nach einem 90°- Impuls und Darstellung einer Multiechosequenz (Spin Echo (SE) 1, 2 und 3) - erzeugt durch mehrere hintereinander folgende 180°-Impulse - bis die Quermagnetisierung durch die T2-Relaxation zerfallen ist [22].....	19
Abbildung 7: Vereinfachte, schematische Übersicht der prodromalen - und klinischen Krankheitsphase (in Anlehnung an Brockmann, Vortrag auf dem world parkinson congress, Genf 2013.).....	24
Abbildung 8: LRRK2 Domänenstruktur modifiziert nach [41], Erklärung der Abkürzungen siehe Text.....	25
Abbildung 9: Teilnehmeranzahl der Gruppen nach Geschlecht getrennt.....	32
Abbildung 10: Übersicht über die gemessenen Parameter der parkinsontypischen Regionen	43
Abbildung 11 a-b: SN (rot) und Referenzregion (blau) TE1.....	43
Abbildung 12 a-b: Basalganglien TE1: Ncl. Caudatus (gelb) und Putamen (blau)	44
Abbildung 13: Verteilung der Kohorten der symptomatischen Gruppe.....	47

Abbildung 14: Durchschnittliches Alter zum Untersuchungszeitpunkt der LRRK2-PD+ (1) 65 Jahre, LRRK2+PD+ (2) 63 Jahre, Con+PD- (4) 60 Jahre.....	48
Abbildung 15: Erstmanifestationsalter LRRK2-PD+ (1) und LRRK2+PD+ (2), welche ein sehr variables Alter bei Erstmanifestation aufweisen (36-70): 61 Jahre bei LRRK2-PD+ gegenüber 53 Jahre bei LRRK2+PD+	49
Abbildung 16: Übersicht über die mittlere Erkrankungsdauer [in Jahren] der symptomatischen Kohorten	49
Abbildung 17: Übersicht der Schwere der motorischen Parameter. Beurteilt mittels der Hoehn und Yahr Skala (H&Y) und dem UPDRS (Punktwerte) [50, 51] der symptomatischen Gruppen im Vergleich zu der Kontrollgruppe, angegeben als Median (H&Y und UPDRS siehe hier Punkt 2.2.2 motorische Untersuchungen, S. 29 ff.).....	51
Abbildung 18: Übersicht über die nicht-motorischen Auffälligkeiten der symptomatischen Gruppen im Vergleich zu der Kontrollgruppe (Punktwerte), angegeben als Median (BDI, UPSIT und MMSE siehe hier Punkt 2.2.3 nicht-motorische Untersuchungen, S.31 ff.).....	52
Abbildung 19: Repräsentatives Volumen [Anzahl der Voxel] der Substantia nigra der LRRK2-PD+, LRRK2+PD+ und gesunden Kontrollen, als Mittelwert der rechten und linken Seite (mean), sowie der dominante Seite (dS), angegeben als Median	54
Abbildung 20: Signalintensität der Substantia nigra bezogen auf die Referenzregion der LRRK2-PD+, LRRK2+PD+ und gesunden Kontrollen als Mittelwert der rechten und linken Seite (mean), sowie der dominanten Seite (dS), angegeben als Median	55
Abbildung 21: T2-Relaxationszeit [ms] der Substantia nigra der LRRK2-PD+, LRRK2+PD+ und gesunden Kontrollen als Mittelwert der rechten und linken Seite (mean), sowie der dominanten Seite (dS), angegeben als Median.....	56

Abbildung 22: Repräsentatives Volumen [Anzahl der Voxel] des Putamens der LRRK2-PD+, LRRK2+PD+ und gesunden Kontrollen als Mittelwert der rechten und linken Seite (mean), sowie der dominanten Seite (dS), angegeben als Median	57
Abbildung 23: Signalintensität des Putamens der LRRK2-PD+, LRRK2+PD+ und gesunden Kontrollen als Mittelwert der rechten und linken Seite (mean), sowie der dominanten Seite (dS), angegeben als Median.....	57
Abbildung 24: T2-Relaxationszeit [ms] des Putamens der LRRK2-PD+, LRRK2+PD+ und gesunden Kontrollen als Mittelwert der rechten und linken Seite (mean), sowie der dominanten Seite (dS), angegeben als Median.....	58
Abbildung 25: Repräsentatives Volumen [Anzahl der Voxel] des Ncl. Caudatus der LRRK2-PD+, LRRK2+PD+ und gesunden Kontrollen als Mittelwert der rechten und linken Seite (mean), sowie der dominanten Seite (dS), angegeben als Median	59
Abbildung 26: Signalintensität des Ncl. Caudatus der LRRK2-PD+, LRRK2+PD+ und gesunden Kontrollen als Mittelwert der rechten und linken Seite (mean), sowie der dominanten Seite (dS), angegeben als Median.....	60
Abbildung 27: T2-Relaxationszeit [ms] des Ncl. Caudatus der LRRK2-PD+, LRRK2+PD+ und gesunden Kontrollen als Mittelwert der rechten und linken Seite (mean), sowie der dominanten Seite (dS), angegeben als Median.....	60
Abbildung 28: Verteilung der Kohorten der asymptomatischen Gruppe.....	63
Abbildung 29: Durchschnittliches Alter zum Untersuchungszeitpunkt der LRRK2+PD- (3) und Con-PD- (4).....	64
Abbildung 30: Repräsentatives Volumen [Anzahl der Voxel] der SN der LRRK2+PD- und gesunden Kontrollen als Mittelwert der rechten und linken Seite, angegeben als Median	66

Abbildung 31: Signalintensität der SN bezogen auf die Referenzregion der LRRK2+PD- und gesunden Kontrollen als Mittelwert der rechten und linken Seite, angegeben als Median	67
Abbildung 32: T2-Relaxationszeit [ms] der SN der LRRK2+PD- und gesunden Kontrollen als Mittelwert der rechten und linken Seite, angegeben als Median.....	67
Abbildung 33: Repräsentatives Volumen [Anzahl der Voxel] des Putamen der LRRK2+PD- und gesunden Kontrollen als Mittelwert der rechten und linken Seite, angegeben als Median	68
Abbildung 34: Signalintensität des Putamen der LRRK2+PD- und gesunden Kontrollen als Mittelwert der rechten und linken Seite, angegeben als Median.....	69
Abbildung 35: T2-Relaxationszeit [ms] des Putamen der LRRK2+PD- und gesunden Kontrollen als Mittelwert der rechten und linken Seite, angegeben als Median	69
Abbildung 36: Repräsentatives Volumen [Anzahl der Voxel] des Ncl. Caudatus der LRRK2+PD- und gesunden Kontrollen als Mittelwert der rechten und linken Seite, angegeben als Median.....	70
Abbildung 37: Signalintensität des Ncl. Caudatus der LRRK2+PD- und gesunden Kontrollen als Mittelwert der rechten und linken Seite, angegeben als Median	71
Abbildung 38: T2-Relaxationszeit [ms] des Ncl. Caudatus der LRRK2+PD- und gesunden Kontrollen als Mittelwert der rechten und linken Seite, angegeben als Median	71

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die PD-assoziierten monogenetischen Formen modifiziert nach [16]; AD= autosomal dominant, AR= autosomal rezessiv, EO= early onset, LO= late onset, RF= Risikofaktor, n.a.= nicht zutreffend, LK= Lewy-Körper, * PARK1 und PARK4 waren anfangs auf verschiedenen Regionen des Chromosom 4 markiert, später wurde diesen jedoch der gleiche Ort zugeschrieben.....	11
Tabelle 2: Übersicht über die Relaxationszeiten der einzelnen Gewebe in T1- und T2-Wichtung	20
Tabelle 3: Übersicht der Studienpopulation und Teilnehmerzahl	32
Tabelle 4: Übersicht über die Studienuntersuchungen.....	34
Tabelle 5: Überblick über die Hoehn und Yahr-Skala [52, 53].....	35
Tabelle 6: Sequenzparameter der T ₂ -gewichteten Aufnahmen.....	40
Tabelle 7: Übersicht über die demographischen Daten [in Jahren] der symptomatischen Gruppe, angegeben als Median und Range mit Minimum und Maximum	50
Tabelle 8: Übersicht der klinischen Daten der symptomatischen Gruppe (H&Y, UPDRS III, BDI, MMSE, UPSIT in Punktwerten, L-Dopa-Äquivalenzdosis in mg), angegeben als Median und Range mit Minimum und Maximum	52
Tabelle 9: Übersicht der kernspintomographischen Daten: Repräsentatives Volumen [Anzahl der Voxel], Signalintensität, T2-Relaxationszeit [ms] (Mittelwert der beiden Seiten, sowie die dominante Seite) der symptomatischen Gruppe. Angegeben als Median und Range mit Minimum und Maximum	61
Tabelle 10: Übersicht der demographischen Daten [in Jahren] der asymptomatischen Gruppe.....	64
Tabelle 11: Übersicht der klinischen Daten der asymptomatischen Gruppe (H&Y, UPDRS III, BDI, MMSE, UPSIT in Punktwerten).....	65

Tabelle 12: Übersicht der kernspintomographischen Daten: Repäsentatives Volumen [Anzahl der Voxel], Signalintensität, T2-Relaxationszeit [ms] der asymptomatischen Gruppe beider Seiten. Angegeben als Median und Range mit Minimum und Maximum	72
---	----

8 Literaturverzeichnis

1. Parkinson, J., *An essay on the shaking palsy. 1817.* J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2002. **14**(2): p. 223-36; discussion 222.
2. Gibb, W.R. and A.J. Lees, *Anatomy, pigmentation, ventral and dorsal subpopulations of the substantia nigra, and differential cell death in Parkinson's disease.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1991. **54**(5): p. 388-96.
3. Gasser, T., *Molecular pathogenesis of Parkinson disease: insights from genetic studies.* Expert Rev Mol Med, 2009. **11**: p. e22.
4. Wooten, G.F., et al., *Are men at greater risk for Parkinson's disease than women?* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004. **75**(4): p. 637-9.
5. Chaudhuri, K.R., D.G. Healy, and A.H. Schapira, *Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management.* Lancet Neurol, 2006. **5**(3): p. 235-45.
6. Bonnet, A.M. and V. Czernecki, *Non-motor symptoms in Parkinson's disease: cognition and behavior.* Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil, 2013. **11**(3): p. 295-304.
7. Burn, D.J., *Beyond the iron mask: towards better recognition and treatment of depression associated with Parkinson's disease.* Mov Disord, 2002. **17**(3): p. 445-54.
8. Marsh, L. and A. Berk, *Neuropsychiatric aspects of Parkinson's disease: recent advances.* Curr Psychiatry Rep, 2003. **5**(1): p. 68-76.
9. Remy, P., et al., *Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system.* Brain, 2005. **128**(Pt 6): p. 1314-22.
10. Menza, M., et al., *Sleep disturbances in Parkinson's disease.* Mov Disord, 2010. **25 Suppl 1**: p. S117-22.
11. Havlikova, E., et al., *The impact of sleep and mood disorders on quality of life in Parkinson's disease patients.* J Neurol, 2011. **258**(12): p. 2222-9.
12. Schapira, A.H., *Aetiopathogenesis of Parkinson's disease.* J Neurol, 2011. **258**(Suppl 2): p. S307-10.
13. Trepel, M., *Neuroanatomie: Struktur und Funktion.* 4. Aufl. ed. 2008, München: Elsevier, Urban & Fischer. 450.
14. Trepel, M., *Neuroanatomie : Struktur und Funktion.* 4. Aufl. ed. 2008, München: Elsevier, Urban & Fischer. XII, 420.
15. Sitzer, M. and F. Aksu, *Lehrbuch Neurologie*, ed. M. Sitzer. 2011, München: Elsevier, Urban & Fischer. XVI, 464.
16. Brockmann, K., *Genetische Hintergründe der Parkinsonerkrankung.* Biospektrum, 2010. **03.10**.

17. Braak, H., et al., *Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease*. Neurobiol Aging, 2003. **24**(2): p. 197-211.
18. Braak, H., et al., *Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology*. Cell Tissue Res, 2004. **318**(1): p. 121-34.
19. van Nuenen, B.F.L., *Cerebral reorganization in premotor parkinsonism*. Donders Series 97. 2012, Nijmegen.
20. Boxer, A.L., et al., *Patterns of brain atrophy that differentiate corticobasal degeneration syndrome from progressive supranuclear palsy*. Arch Neurol, 2006. **63**(1): p. 81-6.
21. Baudrexel, S., et al., *Innovative MRI techniques in Parkinson's disease*. Der Nervenarzt, 2010. **81**(10): p. 1180-1188.
22. Berlit, P. and A. Grams, *Bildgebende Diagnostik in Neurologie und Neurochirurgie : interdisziplinäre methodenorientierte Fallvorstellung; 18 Tabellen*. Thieme e-book library. 2010, Stuttgart [u.a.]: Thieme.
23. Reiser, M., *Radiologie : 110 Tabellen*. 3. vollst. überarb. und erw. Aufl. ed. Duale Reihe. 2011, Stuttgart: Thieme.
24. Hornak, J., *The basics of MRI*, 1996-2007.
25. Bücheler, E., *Einführung in die Radiologie : Diagnostik und Interventionen; 116 Tabellen*. 11., völlig überarb. und erw. Aufl. ed. 2006, Stuttgart [u.a.]: Thieme. XVIII, 817.
26. Dössel, O., *Bildgebende Verfahren in der Medizin : von der Technik zur medizinischen Anwendung*. Elektrotechnik. 2000, Berlin; Heidelberg [u.a.]: Springer. XIV, 377.
27. Rummeny, E.J. and T. Allkemper, *Ganzkörper MR-Tomographie 103 Tabellen*. Kartonierte Sonderausg. , 2. vollst.überarb. und erw. Aufl. ed. RRR - Referenz-Reihe Radiologie. 2006, Stuttgart [u.a.]: Thieme. XVIII, 686 S.
28. Pabst, C., *Magnetresonanz-Tomographie – Lernskript für Mediziner*, 2013: Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Giessen und Marburg.
29. Hendrix, *Magnete, Spins und Resonanzen: Eine Einführung in die Grundlagen der Magnetresonanztomographie*, 2003: Siemens Medical Solutions, Magnetresonanztomographie, Erlangen.
30. Berg, D., et al., *Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound*. Neurology, 1999. **53**(5): p. 1026-31.
31. Becker, G., et al., *Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography*. Neurology, 1995. **45**(1): p. 182-4.

32. Berg, D., C. Siefker, and G. Becker, *Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings*. J Neurol, 2001. **248**(8): p. 684-9.
33. Koller, W.C., *When does Parkinson's disease begin?* Neurology, 1992. **42**(4 Suppl 4): p. 27-31; discussion 41-8.
34. Savica, R., W.A. Rocca, and J.E. Ahlskog, *When does Parkinson disease start?* Arch Neurol, 2010. **67**(7): p. 798-801.
35. Iranzo, A., et al., *Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: an observational cohort study*. Lancet Neurol, 2013. **12**(5): p. 443-53.
36. Berg, D., *Biomarkers for the early detection of Parkinson's and Alzheimer's disease*. Neurodegener Dis, 2008. **5**(3-4): p. 133-6.
37. Funayama, M., et al., *An LRRK2 mutation as a cause for the parkinsonism in the original PARK8 family*. Ann Neurol, 2005. **57**(6): p. 918-21.
38. Mata, I.F., et al., *Lrrk2 pathogenic substitutions in Parkinson's disease*. Neurogenetics, 2005. **6**(4): p. 171-7.
39. Zimprich, A., et al., *Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology*. Neuron, 2004. **44**(4): p. 601-7.
40. West, A.B., et al., *Parkinson's disease-associated mutations in leucine-rich repeat kinase 2 augment kinase activity*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005. **102**(46): p. 16842-7.
41. Li, C. and M.F. Beal, *Leucine-rich repeat kinase 2: a new player with a familiar theme for Parkinson's disease pathogenesis*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005. **102**(46): p. 16535-6.
42. Lesage, S. and A. Brice, *Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors*. Hum Mol Genet, 2009. **18**(R1): p. R48-59.
43. Smith, W.W., et al., *Kinase activity of mutant LRRK2 mediates neuronal toxicity*. Nat Neurosci, 2006. **9**(10): p. 1231-3.
44. West, A.B., et al., *Parkinson's disease-associated mutations in LRRK2 link enhanced GTP-binding and kinase activities to neuronal toxicity*. Hum Mol Genet, 2007. **16**(2): p. 223-32.
45. Gasser, T., *Genetics of Parkinson's disease*. Curr Opin Neurol, 2005. **18**(4): p. 363-9.
46. Paisan-Ruiz, C., et al., *Familial Parkinson's disease: clinical and genetic analysis of four Basque families*. Ann Neurol, 2005. **57**(3): p. 365-72.
47. Healy, D.G., et al., *Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study*. Lancet Neurol, 2008. **7**(7): p. 583-90.

48. Silveira-Moriyama, L., et al., *Olfactory heterogeneity in LRRK2 related Parkinsonism*. *Mov Disord*, 2010. **25**(16): p. 2879-83.
49. Brockmann, K., et al., *Clinical and brain imaging characteristics in leucine-rich repeat kinase 2-associated PD and asymptomatic mutation carriers*. *Mov Disord*, 2011. **26**(13): p. 2335-42.
50. *The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations*. *Mov Disord*, 2003. **18**(7): p. 738-50.
51. Goetz, C.G., et al., *Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan*. *Mov Disord*, 2007. **22**(1): p. 41-7.
52. Hoehn, M.M. and M.D. Yahr, *Parkinsonism: onset, progression and mortality*. *Neurology*, 1967. **17**(5): p. 427-42.
53. Goetz, C.G., et al., *Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations*. *Mov Disord*, 2004. **19**(9): p. 1020-8.
54. Yoneyama, M., et al., *Accelerometry-based Gait Analysis and Its Application to Parkinson's Disease Assessment. Part 1: Detection of Stride Event*
Accelerometry-based Gait Analysis and Its Application to Parkinson's Disease Assessment. Part 2: A New Measure for Quantifying Walking Behavior. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2013.
55. Dalrymple-Alford, J.C., et al., *The MoCA: well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease*. *Neurology*, 2010. **75**(19): p. 1717-25.
56. Muslimovic, D., et al., *Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease*. *Neurology*, 2005. **65**(8): p. 1239-45.
57. Nasreddine, Z.S., et al., *The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment*. *J Am Geriatr Soc*, 2005. **53**(4): p. 695-9.
58. Blesa, R., et al., *Clinical validity of the 'mini-mental state' for Spanish speaking communities*. *Neuropsychologia*, 2001. **39**(11): p. 1150-7.
59. Folstein, M.F., S.E. Folstein, and P.R. McHugh, *"Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician*. *J Psychiatr Res*, 1975. **12**(3): p. 189-98.
60. Aaron T. Beck, M.D. *Beck Depression Inventory (BDI)*. Available from: <http://www.statisticssolutions.com/beck-depression-inventory-bdi/>.
61. Kühner, C., Bürger, C., Keller, F., Hautzinger M., *Reliabilität und Validität des revidierten Beck-Depressionsinventars (BDI-II)*. *Der Nervenarzt*, June 2007. **78**(6): p. 651-656.
62. Yesavage, J.A., et al., *Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report*. *J Psychiatr Res*, 1982. **17**(1): p. 37-49.

63. Lee, W.J., et al., *The association between cognitive impairment and neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease dementia*. Int Psychogeriatr, 2012. **24**(12): p. 1980-7.
64. Forjaz, M.J., et al., *Assessing autonomic symptoms of Parkinson's disease with the SCOPA-AUT: a new perspective from Rasch analysis*. Eur J Neurol, 2010. **17**(2): p. 273-9.
65. Visser, M., et al., *Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT*. Mov Disord, 2004. **19**(11): p. 1306-12.
66. Bohnen, N.I., et al., *Olfactory dysfunction, central cholinergic integrity and cognitive impairment in Parkinson's disease*. Brain, 2010. **133**(Pt 6): p. 1747-54.
67. Doty, R.L., S.M. Bromley, and M.B. Stern, *Olfactory testing as an aid in the diagnosis of Parkinson's disease: development of optimal discrimination criteria*. Neurodegeneration, 1995. **4**(1): p. 93-7.
68. Pelli, D.G., Robson, J. G., Wilkins, A. J., *The design of a new letter chart for measuring contrast sensitivity*. Clinical Vision Sciences, 2(3), 1988: p. 187-199.
69. Chaudhuri, K.R., et al., *The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2002. **73**(6): p. 629-35.
70. Iranzo de Riquer, A., A. Bergareche, and V. Campos, *Sleep disorders in Parkinson disease*. Neurologist, 2011. **17**(6 Suppl 1): p. S38-42.
71. Kotagal, V., et al., *Symptoms of rapid eye movement sleep behavior disorder are associated with cholinergic denervation in Parkinson disease*. Ann Neurol, 2012. **71**(4): p. 560-8.
72. Di Fonzo, A., et al., *Comprehensive analysis of the LRRK2 gene in sixty families with Parkinson's disease*. Eur J Hum Genet, 2006. **14**(3): p. 322-31.
73. Graber, S., et al., *Self estimated quality of life in monogenetic Parkinson's disease*. Mov Disord, 2011. **26**(1): p. 187-8.
74. Becker, G., et al., *Reduced echogenicity of brainstem raphe specific to unipolar depression: a transcranial color-coded real-time sonography study*. Biol Psychiatry, 1995. **38**(3): p. 180-4.
75. Walter, U., D. Skoloudik, and D. Berg, *Transcranial sonography findings related to non-motor features of Parkinson's disease*. J Neurol Sci, 2010. **289**(1-2): p. 123-7.
76. Becker, G., et al., *Echogenicity of the brainstem raphe in patients with major depression*. Psychiatry Res, 1994. **55**(2): p. 75-84.
77. Berg, D., et al., *Depression in Parkinson's disease: brainstem midline alteration on transcranial sonography and magnetic resonance imaging*. J Neurol, 1999. **246**(12): p. 1186-93.

78. Sako, W., et al., *MRI can detect nigral volume loss in patients with Parkinson's disease: evidence from a meta-analysis*. J Parkinsons Dis, 2014. **4**(3): p. 405-11.
79. Rudow, G., et al., *Morphometry of the human substantia nigra in ageing and Parkinson's disease*. Acta Neuropathol, 2008. **115**(4): p. 461-70.
80. Antonini, A., et al., *T2 relaxation time in patients with Parkinson's disease*. Neurology, 1993. **43**(4): p. 697-700.
81. Ulla, M., et al., *Is R2* a new MRI biomarker for the progression of Parkinson's disease? A longitudinal follow-up*. PLoS One, 2013. **8**(3): p. e57904.
82. Sasaki, M., et al., *Neuromelanin magnetic resonance imaging of locus ceruleus and substantia nigra in Parkinson's disease*. Neuroreport, 2006. **17**(11): p. 1215-8.
83. Hahn, U., et al., *[Morphological magnetic resonance imaging: its value for the diagnosis of neurodegenerative diseases]*. Dtsch Med Wochenschr, 2008. **133 Suppl 1**: p. S15-8.
84. Reetz, K., et al., *Structural findings in the basal ganglia in genetically determined and idiopathic Parkinson's disease*. Mov Disord, 2009. **24**(1): p. 99-103.
85. Binkofski, F., et al., *Morphometric fingerprint of asymptomatic Parkin and PINK1 mutation carriers in the basal ganglia*. Neurology, 2007. **69**(9): p. 842-50.
86. Shih, M.C., et al., *[Neuroimaging of the dopamine transporter in Parkinsons disease: first study using [99mTc]-TRODAT-1 and SPECT in Brazil]*. Arq Neuropsiquiatr, 2006. **64**(3A): p. 628-34.
87. Brooks, D.J., *Neuroimaging in Parkinson's disease*. NeuroRx, 2004. **1**(2): p. 243-54.
88. Pavese, N. and D.J. Brooks, *Imaging neurodegeneration in Parkinson's disease*. Biochim Biophys Acta, 2009. **1792**(7): p. 722-9.
89. Nandhagopal, R., M.J. McKeown, and A.J. Stoessl, *Functional imaging in Parkinson disease*. Neurology, 2008. **70**(16 Pt 2): p. 1478-88.
90. Adams, J.R., et al., *PET in LRRK2 mutations: comparison to sporadic Parkinson's disease and evidence for presymptomatic compensation*. Brain, 2005. **128**(Pt 12): p. 2777-85.
91. Kachergus, J., et al., *Identification of a novel LRRK2 mutation linked to autosomal dominant parkinsonism: evidence of a common founder across European populations*. Am J Hum Genet, 2005. **76**(4): p. 672-80.
92. Siderowf, A. and A.E. Lang, *Premotor Parkinson's disease: concepts and definitions*. Mov Disord, 2012. **27**(5): p. 608-16.

93. Ross, G.W., et al., *Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease*. Ann Neurol, 2008. **63**(2): p. 167-73.
94. Ponsen, M.M., et al., *Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease*. Ann Neurol, 2004. **56**(2): p. 173-81.
95. Leentjens, A.F., et al., *Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study*. Mov Disord, 2003. **18**(4): p. 414-8.
96. Berg, D., et al., *Microglia activation is related to substantia nigra echogenicity*. J Neural Transm, 2010. **117**(11): p. 1287-92.
97. Behnke, S., et al., *Hyperechogenicity of the substantia nigra in healthy controls is related to MRI changes and to neuronal loss as determined by F-Dopa PET*. Neuroimage, 2009. **47**(4): p. 1237-43.
98. Lee, C.S., et al., *In vivo positron emission tomographic evidence for compensatory changes in presynaptic dopaminergic nerve terminals in Parkinson's disease*. Ann Neurol, 2000. **47**(4): p. 493-503.
99. van Nuenen, B.F., et al., *Cerebral pathological and compensatory mechanisms in the premotor phase of leucine-rich repeat kinase 2 parkinsonism*. Brain, 2012. **135**(Pt 12): p. 3687-98.

9 Danksagung

Ich möchte Frau Prof. Dr. Daniela Berg für die Bereitstellung und Überlassung des Themas und für die Unterstützung bei der Erstellung der Arbeit ganz herzlich danken. Darüber hinaus bedanke ich mich für die Möglichkeit in der Neurologischen Klinik Tübingen promovieren zu können und für die wirklich sehr lehrreiche Zeit, die ich mit großem Interesse verfolgte.

Des Weiteren möchte ich mich recht herzlich für die allzeit freundliche Betreuung und Unterstützung, die Geduld und die ständige Hilfsbereitschaft bei Frau Dr. med. Kathrin Brockmann bedanken.

Ein besonderer Dank gilt vor allem den Studienteilnehmern, ohne die diese wirklich sehr interessante und aufschlussreiche Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ein ganz besonderes Dankeschön gilt auch Herrn Prof. Dr. Uwe Klose für die Unterstützung.

Letztlich gilt auch ein ganz herzliches Dankeschön meiner Familie, besonders meinen Eltern, die mich immer unterstützt haben und mir das Medizinstudium und damit diese Arbeit ermöglicht haben.

