

Aus der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Neurologie
mit Schwerpunkt Neurodegenerative Erkrankungen

**Prodromalphase der Parkinson-Erkrankung in
unterschiedlichen genetischen Kohorten und deren
zeitlicher Verlauf bis zur Konversion**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Prah, Kathrin

2019

Dekan: Professor Dr. I.B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. D. Berg

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Giese

Tag der Disputation: 03.12.2019

1 Einleitung	1
1.1 Parkinson-Syndrom.....	1
1.1.1 Definition und Epidemiologie.....	2
1.1.2 Klassifikation der Parkinson-Syndrome	2
1.1.3 Klinik und Symptome	3
1.1.3.1 Motorische Symptome	3
1.1.3.2 Nicht-motorische Symptome.....	5
1.1.4 Ätiologie	9
1.1.5 Diagnostik und Diagnosestellung.....	10
1.1.6 Therapie.....	12
1.1.7 Pathogenese.....	13
1.1.7.1 Neuropathologie und Pathophysiologie	13
1.1.7.2 Histopathologie	14
1.1.7.3 Neurogenetik	16
1.2 Genetik.....	18
1.2.1 LRRK2 (PARK8)	18
1.2.1.1 Epidemiologie	19
1.2.1.2 Definition und Strukturaufbau	19
1.2.1.3 Pathophysiologie	20
1.2.2 GBA-Gen	20
1.2.2.1 Definition und Epidemiologie	20
1.2.2.2 Pathophysiologie	21
1.3 Prodromalphase	21
1.3.1 Definition	21
1.3.2 Einteilung der Prodromalphase.....	22
1.3.3 Therapeutische Relevanz	22
1.4 Zielsetzung der Arbeit	23
2 Methoden	24
2.1 Studienziel.....	24
2.2 Studienaufbau	24
2.2.1 Untersuchungen innerhalb der Studie.....	25

2.2.1.1 Anamnese und neurologische Untersuchung	26
2.2.1.2 Nicht-motorische Untersuchungen.....	26
2.2.1.3 Motorische Untersuchungen	29
2.2.1.4 Bildgebende Untersuchungen.....	31
2.2.1.5 Erhebung von Prodromalsymptomen	31
2.3 Datenauswertung	32
2.4 Beitrag der Promovendin.....	33
3 Ergebnisse.....	34
3.1 Demografische Daten.....	34
3.2 Klinische Daten	38
3.2.1 Prävalenz der Prodromalsymptome	38
3.2.1.1 Neuropsychiatrische Symptome	38
3.2.1.2 Schlaf.....	39
3.2.1.3 Autonome Störungen.....	40
3.2.1.4 Gastrointestinale Störungen	40
3.2.1.5 Sensorische Störungen	41
3.2.1.6 Überblick der Prävalenzen der nicht-motorischen prodromalen Symptome	41
3.2.2 Prävalenz der frühen motorischen Symptome	42
3.2.3 Übersicht der Prävalenz der Prodromalsymptome.....	44
3.2.4 Zeitliche Dauer der Symptome bis zur Konversion	44
3.2.5 Dauer der NMS bis zur Konversion.....	45
3.2.5.1 Neuropsychiatrische Symptome	45
3.2.5.2 Schlaf.....	46
3.2.5.3 Autonome Störungen.....	47
3.2.5.4 Gastrointestinale Störungen	47
3.2.5.5 Sensorische Störungen	48
3.2.6 Vergleich der Dauer der NMS bis zur Konversion.....	48
3.2.7 Dauer der frühen motorischen Symptome bis zur Konversion	49
3.2.8 Vergleich der NMS und der frühen motorischen Symptome hinsichtlich der durchschnittlichen Dauer bis zur Konversion	50

4 Diskussion	52
4.1 Klinische Daten	53
4.1.1 Krankheitsspezifische Studienergebnisse.....	53
4.1.2 Genspezifische Studienergebnisse	54
5 Ausblick und Limitation.....	57
6 Zusammenfassung und Schlussfolgerung	58
7 Literaturverzeichnis	60
8 Abbildungsverzeichnis	65
9 Tabellenverzeichnis	66
10 Anhang	67
10.1 Fragebogen von A. Gaenslen	67
11 Erklärung zum Eigenanteil	70
12 Danksagungen.....	71

Abkürzungsverzeichnis

Abb.....	Abbildung
AD	Autosomal-dominant
AR	Autosomal-rezessiv
BDI	Beck Depression Inventory
bzw.....	beziehungsweise
ca.	circa
COR	c-terminal of ROC
CSF	Cerebrospinal fluid
DAT-SPECT	Dopamin-Transporter-SPECT
DLB	Demenz vom Lewy-Körper-Typ
ED	Erstdiagnose
EPS	Epworth Sleepiness Scale
EO	Early-onset
GABA	γ -Aminobuttersäure
GBA.....	Glukocerebrosidase
GDS	Geriatrische Depressionsskala
GPe	Globus pallidus externus
GPi	Globus pallidus internus
HDRS	Hamilton Depression Rating Scale
IPS	Idiopathische Parkinson-Syndrom
LB.....	Lewy Bodies
L-Dopa	Levodopa
LRRK2.....	Leucine Rich Repeat Kinase 2
LO	Late-onset
MAPKKK	Mitogen activated Protein Kinase Kinase Kinase
MDS-UPRS	Movement Disorder Society- sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale
MMST.....	Mini-Mental-State-Test
MoCA	Montreal Cognitive Assessement
MRT	Magnetresonanztomografie
NMS	Nicht-motorische Symptome

NPI	Neuropsychiatrische Inventar
PDSS	Parkinson's disease sleep Scale
PS	Parkinson-Syndrom
REM	Rapid eye movements
RF	Risikofaktor
ROC	Ras of complex protein
SCOPA-AUT	Scale for Outcomes in Parkinson's disease for Autonomic Symptoms
SN	Substantia nigra
SNr	Substantia nigra pars reticulata
STN	Nucleus subthalamicus
u.a.	unter anderen
UK	United Kingdom
UPDRS.....	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
UPSIT.....	University of Pennsylvania Identification Test
WD40	WD40 Repeats

1 Einleitung

1.1 Parkinson-Syndrom

Das Parkinson-Syndrom (PS) ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung nach der Alzheimer Erkrankung und stellt in einer immer älter werdenden Bevölkerung eine zunehmende soziale und wirtschaftliche Belastung dar [1]. Die Komplexität der Diagnosestellung und der Therapie machen die Erkrankung für die Behandelten zu einer besonderen Herausforderung. Für die zu Behandelnden bedeutet die Diagnose einen tiefen Einschnitt in den bisherigen Lebensweg, da die Erkrankung den Patienten¹ in verschiedensten Lebensbereichen einschränken kann. Das Ziel der Forschung ist nach wie vor, die Ursachen des Parkinson-Syndroms zu finden und damit neue Formen für die Behandlung. Ein wichtiger Ansatzpunkt ist die Erforschung von genetischen Faktoren bei dem PS [2]. In definierten Risikopopulationen finden sich symptomatische und asymptomatische Mutationsträger, bei denen sich der zeitliche Verlauf der Erkrankung genau untersuchen lässt. Es lassen sich Frühsymptome erforschen, um einen Erkrankungsbeginn frühzeitig zu erkennen und eine mögliche neuroprotektive Therapie beginnen zu können. Ziel ist, die Therapie frühestmöglich beginnen zu lassen, um eine Neurodegeneration zu verhindern beziehungsweise in ihren Anfängen zu stoppen.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit dem Auftreten von Prodromalsymptomen, d.h. von nicht-motorischen und motorischen Frühsymptomen, die noch nicht die für die Diagnosestellung nötigen Kriterien erfüllen. Dies wird bei unterschiedlichen genetischen Kohorten untersucht. Es wird die Prävalenz untersucht mit denen die Symptome auftreten und der zeitliche Verlauf, vom ersten Auftreten von Frühsymptomen bis zur Konversion. Es wird herausgearbeitet, wie sich die einzelnen Kohorten in ihrem Krankheitsverlauf voneinander unterscheiden und in welcher Quantität die Frühsymptome vor der Erstdiagnose (ED) auftreten. Die Ergebnisse dieser Arbeit können dazu beitragen weitere Studien zur Untersuchung von Risikopopulation zu entwickeln.

¹ Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die kombinierte Verwendung weiblicher und männlicher Sprachformen verzichtet. Alle Personenbezeichnungen gelten für beide Geschlechtsformen.

1.1.1 Definition und Epidemiologie

Beschrieben wurde die Erkrankung erstmals in der Veröffentlichung „An Essay on the Shaking Palsy“ vom englischen Arzt James Parkinson im Jahre 1817 [3]. Die klassischen Kernsymptome sind Brady- / Akinese, Ruhetremor und Rigor. Die posturale Instabilität gilt nach den seit 2015 geltenden Kriterien der Movements Disorders Society nicht mehr als Kernsymptom [4]. Die motorischen Symptome werden von nicht-motorischen Symptomen begleitet. Diese umfassen Störungen u.a. des vegetativen Nervensystems, des Schlafes, der Sensorik und/oder Neuropsychiatrische Symptome. Die nicht-motorischen Symptome gehen im Krankheitsverlauf den motorischen Symptomen voraus [5]. Zurzeit gibt es noch keinen einfachen, zuverlässigen Test oder Marker im Blut oder Liquor für das PS und so stützt sich die Diagnose auf die klinische Symptomatik.

Das PS beginnt meist im höheren Lebensalter. Die Deutsche Parkinson Gesellschaft geht von ca. 250 000 bis 280 000 Betroffenen in Deutschland aus, mit einem mittleren Erkrankungsbeginn von 60 Jahren [6]. Die Inzidenz steigt mit zunehmenden Lebensalter [7]. Bei dem derzeitigen demografischen Wandel ist mit einer zunehmenden Zahl von Betroffenen zu rechnen.

1.1.2 Klassifikation der Parkinson-Syndrome

Das PS kann in drei Gruppen untergliedert werden. Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) tritt mit 75-80% am häufigsten auf und bezeichnet die klassische Parkinson-Erkrankung (Morbus Parkinson). Im Fokus der Forschung stehen derzeit die selteneren hereditären (erblichen) Formen des Parkinson-Syndroms. In den letzten Jahren wurden mehrere genetische Formen identifiziert. Diese werden üblicherweise nach ihrem betroffenen Genort bzw. Gen benannt. Unter dem Begriff atypisches Parkinson-Syndrom wird eine komplexe neurodegenerative Erkrankung verstanden. Folgende Entitäten fallen darunter: Multisystematrophie, Progressive supranukleäre Blickparese und Kortikobasale Degeneration. Die Demenz vom Lewy-Körper-Typ (DLB) wird nach den aktuellen Kriterien der Internationalen Movement Disorders Society dem PS zugerechnet [4]. Die letzte Gruppe der Parkinson-Syndrome umfasst die sekundären Formen, die in Abbildung (Abb.) 1 genannt sind.

Primäres Parkinson-Syndrom

- Idiopathisches Parkinson Syndrom
- Hereditäre Form
- Demenz vom Lewy-Körper-Typ

Atypisches Parkinson-Syndrom

- Multisystematrophie
- Progressive supranukleäre Blickparese
- Kortikobasale Degeneration

Sekundäres Parkinson-Syndrom

- Vaskulär bedingt
- Medikamenteninduziert
- Tumorbedingt
- Posttraumatisch bedingt
- Toxininduziert bedingt
- Metabolisch bedingt
- Entzündlich bedingt

Abbildung 1: Klassifikation der Parkinson-Syndrome, modifiziert nach [8]

1.1.3 Klinik und Symptome

1.1.3.1 Motorische Symptome

Zu den Kardinalsymptomen des Parkinson-Syndroms zählen: Rigor (Muskelsteifigkeit), Bradykinese (Bewegungsarmut) und Ruhetremor (Ruhezittern). Das Auftreten der Bradykinese plus eines zusätzlichen Kardinalsymptoms sind für die Diagnosestellung obligat. Häufig sind die motorischen Symptome unterschiedlich stark ausgeprägt. Auch beginnt die Symptomatik meist an einer Körperhälfte, bevor es beide Körperseiten symmetrisch betrifft. Eine einseitige stärkere Ausprägung bleibt aber im Verlauf in der Regel bestehen.

Es werden vier verschiedene Ausprägungsformen beim primären PS unterschieden, der akinetische-rigide Typ, der Tremordominanztyp, der Äquivalenztyp und der Monosymptomatische Ruhetremor [9]. Beim akinetisch-rigiden Typ stehen die Bewegungsstörung und die Steifheit im Vordergrund. Beim Tremordominanztyp dominiert der Tremor und beim Äquivalenztyp sind Bewegungsstörung, Tremor und Steifheit gleichermaßen ausgeprägt. Die vierte Form, der Monosymptomatische Ruhetremor, tritt sehr selten auf und beinhaltet

nur das Ruhezittern, häufig geht er in eine der anderen Formen über. Auch die anderen Formen können sich im Verlauf in ihrer Ausprägung verändern.

Ruhetremor

Unter einem Ruhetremor wird eine unwillkürliche, rhythmische Bewegung verstanden, verursacht durch Kontraktionen antagonistisch wirkender Muskelgruppen in Ruhe. Betroffen sind ein oder mehrere Körperregionen, dieses sind die Hände und Arme, aber auch Beine, Gesicht und Zunge. Der Ruhetremor hat eine Frequenz zwischen 4 und 6 Hertz und tritt vor allem bei Entspannung im Sitzen oder bei hängenden Armen im Stehen auf. Bei innerer Anspannung, starken Emotionen und geistiger Beschäftigung (z.B. Rückwärtszählen) kann der Tremor verstärkt werden. Durch willkürliche Bewegungen sistiert der Ruhetremor in der Regel.

An den Händen kann der Ruhetremor den typischen Aspekt eines Pillendrehtremors bzw. Geldzähltemors annehmen.

Rigor

Infolge einer Erhöhung des Muskeltonus kommt es zur Steifigkeit der Muskulatur. Dies bereitet den Patienten häufig Muskelschmerzen und kann zu Fehlinterpretationen der zugrundeliegenden Erkrankung führen.

Im Gegensatz zur Spastik bleibt der Rigor während einer passiven Bewegung den gesamten Bewegungsablauf über gleichermaßen bestehen. Typisch dabei ist ein Widerstand bei passiver Bewegung, dass als Zahnradphänomen bezeichnet wird. Dies ist ein Zeichen der Störung in der reziproken Innervation. Bei Mitbewegung der einen Seite kann der Rigor der anderen Seite verstärkt werden.

Durch ein Zusammenspiel von Rigor und Akinese kommt die charakteristische Körperhaltung von vielen Parkinson Patienten zustande. Typisch ist eine Flexionshaltung im Oberkörper und eine Flexion im Ellenbogen und Handgelenk sowie eine leichte Flexion in den Kniegelenken.

Bradykinese

Es ist zwischen den Begriffen Bradykinese, Hypokinese und Akinese zu unterscheiden. Bei allen drei Formen ist die quer gestreifte Skelettmuskulatur betroffen.

Bei der Bradykinese kommt es zu einer Verlangsamung der Bewegungsabläufe. Bei einer verminderten Amplitude von Willkür- und Reaktivbewegungen spricht man von einer von einer Hypokinese. Die stärkste Ausprägung der Bewegungsbeeinträchtigungen ist die Akinese. Es kommt zum vollständigen Fehlen von Bewegungen, auch Sprech- und Schluckbewegungen sind mitbetroffen. Betroffene schwingen die Arme beim Gehen nicht mehr mit, zeigen ein kleinschrittiges Gangbild und haben Schwierigkeiten bei der Initiierung einer Bewegung. Es zeigen sich eine verminderte Mimik und Gestik (Maskengesicht) und ein Sprechen mit leiser Stimme (Hypophonie). Deutlich erkennbar ist auch ein kleiner werdendes Schriftbild.

Posturale Instabilität

Das Symptom tritt meist bei fortgeschrittenem Krankheitsverlauf auf, daher zählt es nicht mehr zu den Kardinalsymptomen und führt zu einem Verlust der posturalen Reflexe. Die Signale, die über die Lage des Körpers im Raum gesendet werden, werden nicht mehr ausreichend verarbeitet. So müssen die Betroffenen häufig ihre Haltung korrigieren. Die im Kleinkindalter erlernten Stell- und Haltereфлекse gehen verloren oder sind nur noch mangelhaft ausgebildet. Die Betroffenen zeigen eine vermehrte Sturzneigung.

1.1.3.2 Nicht-motorische Symptome

Nicht-motorische Symptome (NMS) präsentieren sich häufig schon vor Auftreten der motorischen Symptome und treten über den gesamten Krankheitsverlauf mit hoher Prävalenz auf. Unter den NMS werden neuropsychiatrische Symptome, Schlafstörungen, autonome Störungen und sensorische Symptome/Schmerzen zusammengefasst. Die Abbildung 2 gibt eine Übersicht über die häufigsten nicht-motorischen Symptomkomplexe.

Die NMS stellen einen wichtigen Prädiktor für die Lebensqualität der Patienten dar. Sie führen zu einem schlechteren Krankheitsverlauf, zu einer Verringerung

der Lebensqualität und Verkürzung der Lebenserwartung [10]. Die Therapie der Parkinson-Erkrankung umfasst häufig nur unzureichend die Behandlung der nicht-motorischen Symptome und fokussiert sich auf die Behandlung der motorischen Leitsymptome. Viele der NMS spiegeln die Beeinträchtigung anderer Neurotransmittersysteme z.B. des serotonergen, adrenergen und cholinergen System wieder, sowie die Beteiligung des peripheren und zentralen Nervensystems, einschließlich der Neuronen im Hirnstamm [11].

Die NMS können als Frühsymptome zur Erkennung eines PS genutzt werden. In der Honolulu-Asia-Aging Studie wurden die NMS in einer prospektiven Langzeitstudie mit 8006 Probanden untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass die NMS einzeln betrachtet nur eine geringe Aussagekraft haben, um eine Erkrankung frühzeitig (vor Auftreten motorischer Kardinalsymptome) zu erkennen. Erst eine systematische Untersuchung des kombinierten Auftretens könnte eine bessere Vorhersagekraft für das individuelle Risiko an einem PS zu erkranken, haben [12].

Neuropsychiatrische Symptome

- Depression (30-45%)
- Angststörung (40%)
- Halluzinationen (20-40%)
- Apathie (30-50%)
- Demenz (20-40%)

Schlafstörungen

- Einschlaf- und Durchschlafprobleme (37-88%)
- Restless-Legs Syndrom (<10- 50%)
- Schlafattacken am Tag (15-50%)
- Schnarchen, Tagesmüdigkeit (0-50%)

Autonome Störungen

- Vermehrte Speichelproduktion (75%)
- Obstipation (60%)
- Urogenitale Störungen (50%)
- Orthostatische Hypertonie (30-60%)
- Erektile Dysfunktion (60%)

Sensorische Symptome / Schmerzen

- Hyposmie (Riechstörung) (40-100%)
- Farbsehschwäche (30-40%)
- Schmerz (30-85%)

Abbildung 2: Überblick über die häufigsten nicht-motorischen Symptomkomplexe (Prävalenz in Klammern), modifiziert nach [13]

Neuropsychiatrische Symptome

Psychische und neuropsychologische Symptome finden sich in unterschiedlichen Ausprägungen fast immer bei dem PS. Zu ihnen zählen Depression, Angststörung und Demenz.

Die Symptome einer Depression wie Antriebslosigkeit, gedrückte Stimmung und Freudlosigkeit treten häufig schon Jahre vor der Erstdiagnose der Depression auf und werden als Frühsymptome des PS nicht erkannt. Depressionen treten bei ca. 35% der Parkinson Patienten auf und sind oft persistent [14]. Sie finden sich somit häufiger als bei anderen chronischen Erkrankungen und mindern erheblich die Lebensqualität der Betroffenen. Erklärt wird die Depression, welche häufig mit Ängsten einhergeht, durch einen Mangel an Serotonin. Die Depression ist schwierig zu diagnostizieren, da die Symptome mit denen des PS überlappen. Die Patienten sind aufgrund ihrer Erkrankung häufig sozial isoliert, haben Schlafstörungen, können sich schlecht konzentrieren oder leiden unter psychomotorischer Verlangsamung [15]. Des Weiteren ist die Diagnose der Depression durch verschiedene Beurteilungsskalen wie dem Beck Depression Inventory (BDI), Hamilton Depression Rating Scale etc. schwierig, da diese Tests nicht zwischen Symptomen der Parkinson-Erkrankung und der Depression unterscheiden können. Dazu würden speziell konstruierte Tests benötigt, die es in dieser Form nicht gibt. Auch andere kognitive Störungen wie die Verlangsamung der Verarbeitung von Informationen, Störungen der visuell-räumlichen Wahrnehmung und Vergesslichkeit treten gehäuft vor der ED auf und weisen auf die frühzeitige kognitive Schädigung [16].

Eine Demenz, insbesondere der Verlust des Erinnerungsvermögens für verbale und bildliche Informationen, findet sich je nach Testverfahren bei ca. 30% der Patienten [17]. Die Demenz vom Lewy-Körper-Typ (DLB) und die Parkinson-Krankheit mit Demenz sind klinisch definierte Syndrome. Ein höheres Risiko eine Demenz zu entwickeln haben Männer, ältere Patienten und Patienten, die unter einem schweren Krankheitsverlauf leiden [18].

Zusätzliche neuropsychiatrische Symptome wie Halluzinationen, Illusionen und Delir kommen in den früheren Stadien der Erkrankung insbesondere unter Dopaminagonisten und Amantadin-Therapie vor und es bedarf einer verantwortungsvollen Aufklärung von Patienten und Angehörigen zu Beginn der

Therapie. Im Verlauf können Patienten auch unter alleiniger Therapie mit L-Dopa Halluzinationen entwickeln.

Schlafstörungen

Die Beeinträchtigung des Schlafes wurde schon in der Erstbeschreibung von James Parkinson erläutert. Jüngst veröffentlichte Studien haben gezeigt, dass eine Vielzahl von Parkinson Patienten an Schlafstörungen leiden [19]. Ferner leiden bis zu 15 % der Parkinson Patienten unter exzessiver Tagesmüdigkeit, hingegen nur 1% der gesunden älteren Menschen [20].

Unter den Schlafstörungen fasst man Störungen beim Ein- und Durchschlafen, Parasomnie (Störung der Schlaf-Wach-Regulation) und abnorme Tagesmüdigkeit zusammen.

Die REM- (rapid eye movements) Schlaf assoziierte Parasomnie ist bemerkenswert häufig mit dem PS vergesellschaftet. Die Prävalenz liegt zwischen 33 und 60% bei den Parkinson Erkrankten [21]. Der normale REM-Schlaf wird charakterisiert durch schlaffen Muskeltonus und somit fehlender Bewegungen aber raschen Augenbewegungen unter dem geschlossenen Augenlid mit erhöhter Herz- und Atemfrequenz. Diese Phase ist durch Träume gekennzeichnet. Bei den REM-Schlafstörungen ist der Muskeltonus vorhanden, so dass die bei dieser Schlafstörung in der Regel stark emotional belastenden Träume „ausgelebt“ werden und häufig von Lautäußerungen begleitet werden. Der Verlust der Muskelatonie in dieser Phase führt häufig zur Gefährdung der Patienten und ihrer Angehörigen. Die REM-Schlafstörung kann als ein Marker der Präklinischen Phase, des sich entwickelnden Parkinsons gesehen werden. Bis zu 82% der Patienten mit REM-Schlafstörungen entwickeln innerhalb von 10 Jahren eine neurodegenerative Erkrankung, meist ein PS oder eine DLB [21, 22].

Autonome Störungen

Die in Beziehung zum Parkinson stehenden autonomen Dysfunktionen betreffen eine Vielzahl von Organsystemen. Betroffen ist das Herz-Kreislaufsystem, das Gastrointestinale-System, der Urogenitaltrakt sowie die Thermoregulation.

Über 50% der Parkinson Patienten bewerten die Einschränkungen auf ihr tägliches Leben aufgrund der autonomen Störungen wie orthostatischem Schwindel, Blasenfunktionsstörungen und Obstipation als ausgeprägt [23]. Das Auftreten der Störungen ist dabei unabhängig von Dauer und Schwere des PS.

Sensorische Störungen / Schmerzen

Weiter gehören zu den NMS die Empfindungsstörungen. Dazu gehören Riech- und Sehstörungen sowie Missempfindungen und Schmerzen. In einer Studie von Beiske et al. gaben 83% der Parkinson Patienten Schmerzen an. Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Alter, Erkrankungsdauer und Schwere der Erkrankung, lediglich das weibliche Geschlecht war ein signifikanter Prädiktor [24]. Trotz der Vielzahl der Betroffenen werden die Schmerzen nur unzureichend bis gar nicht behandelt. Die Dysphagie (Schluckstörung) ist ein Beispiel für die Störung der peripheren Sensorik. Der fehlende Schluckreflex führt zur Aspiration von Nahrung in die Lunge und kann eine Lungenentzündung verursachen. Die Lungenentzündung ist die häufigste Todesursache der an Parkinson Erkrankten [25] und kann häufig nur unzureichend therapiert werden.

1.1.4 Ätiologie

Die Ursachen der Parkinson-Erkrankung sind noch nicht hinreichend geklärt. Es handelt sich um eine multifaktorielle Genese. Diskutiert werden demografische Faktoren, Umweltfaktoren und eine genetische Prädisposition. Zu den demografischen Faktoren zählen das Geschlecht und das Alter. Männer sind häufiger von einer Parkinson-Erkrankung betroffen als Frauen [26]. Die Ursache dafür könnte der protektive Effekt vom weiblichen Geschlechtshormon Östrogen sein [1]. Als Umweltfaktoren werden eine mitochondriale und proteasomale Dysfunktion, eine Schädigung durch freie Radikale sowie entzündliche Prozesse diskutiert [27]. Die Schädigung durch Noxen wie beispielsweise Pestizide scheint ebenfalls als ursächlicher Faktor eine Rolle zu spielen [28].

Studien haben einzelne Gene, die für das PS verantwortlich gemacht werden, beschrieben [2, 29]. Dabei sind monogenetische Formen des PS sehr selten und nur wenige der Fälle von Parkinson-Erkrankungen können durch eine monogenetische Mutation erklärt werden. Doch neue Untersuchungen zeigen eine Vielzahl von genetischen Variationen, die das Risiko an einem sporadischen PS zu erkranken, erhöhen [30].

1.1.5 Diagnostik und Diagnosestellung

Die Diagnose wird anhand der klinischen Untersuchung des Patienten gestellt und folgt den Kriterien der United Kingdom (UK) Parkinson's Disease Society Brain Bank (siehe Abb. 3). Im Fokus steht die vollständige neurologische Untersuchung. Sie sollte durch eine gezielte Anamnese zum Ausschluss eines symptomatischen oder atypischen PS ergänzt werden. Eine gründliche Familienanamnese klärt die genetische Disposition des Patienten ab. Die Stadieneinteilung erfolgt anhand der Hoehn und Yahr-Skala, die Festlegung des aktuellen Schweregrades der Symptomatik anhand der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) bzw. der Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS).

Um die Diagnose zu stützen, werden Zusatzuntersuchungen durchgeführt. Sie sind in den letzten Jahren immer mehr in den Vordergrund gerückt. Zum Ausschluss struktureller Ursachen sollte eine kraniale Computertomografie oder Magnetresonanztomografie eingesetzt werden. Funktionelle nuklearmedizinische Untersuchungen wie die Darstellung des präsynaptischen Dopamin-Transporters mittels SPECT (DATScan) können einen Nachweis eines nigrostriatalen Defizites liefern. Beim transkraniellen Ultraschall wird ein Teil des intrakraniellen Hirnparenchyms und der Liquorräume dargestellt. Bei 90% der Erkrankten findet sich eine abgrenzbare Hyperechogenität im anatomischen Bereich der Substantia nigra. Dieses Phänomen tritt ebenfalls bei 10% der Normalbevölkerung auf [31]. Bei Verdacht auf eine familiäre Form können genetische Tests durchgeführt werden. Eine genetische Beratung sollte dem Patienten angeboten werden, wenn mindestens zwei Verwandte ersten Grades ein PS aufweisen oder bei einem sehr jungen Erkrankungsalter vor dem 45. Lebensjahr. Pharmakologische Tests wie der L-Dopa- (Levodopa) Test und der

Apomorphintest (Dopaminagonist) sollten laut der S3-Leitlinien „Idiopathisches Parkinson-Syndrom“ der AWMF nicht in der Routinediagnostik eingesetzt werden. Die Tests zeigen keine größere Aussagekraft als eine chronische Levodopa- Therapie und besitzen ein gewisses Nebenwirkungsspektrum und Ungenauigkeit in der Testmethodik [32]. Auch die Liquor-Analyse ist bei dem IPS in der Regel unauffällig. Eine gesicherte Diagnose kann erst post mortem durch die Neuropathologie gestellt werden.

Als wichtige Differentialdiagnosen sollten Erkrankungen abgeklärt werden, die durch eine kausale Therapie gebessert werden können z.B. der Normaldruckhydrozephalus, Morbus Wilson und die Depression. Eine weitere wichtige Differentialdiagnose ist vor allem bei dem tremordominanten PS an den essentiellen Tremor zu denken, für den eine symptomatische Therapie zur Verfügung steht.

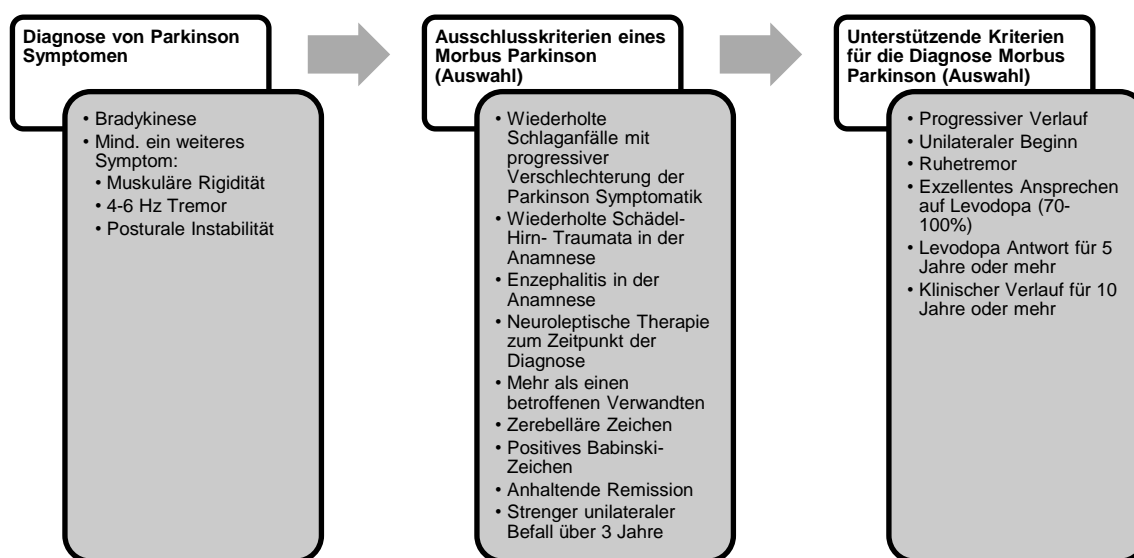


Abbildung 3: UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Kriterien modifiziert nach [33]

Die Kriterien der UK Parkinson's Disease Society Brain Bank wurden 2015 von einer Arbeitsgruppe der Movement Disorders Society revidiert [4]. Bis auf die posturale Instabilität als Kernsymptom und die positive Familienanamnese als Ausschlusskriterium sind diese Kriterien auch Bestandteil der neuen Kriterien der Movement Disorders Society. Die neuen Diagnosekriterien sollen in dieser Arbeit der Vollständigkeit nur kurz erläutert werden. Die Voraussetzung der Anwendung der Kriterien ist das Vorhandensein der Kardinalsymptome: Bradykinese plus Ruhetremor und/oder Rigidität. Zusätzlich werden absolute Ausschlusskriterien

definiert, die die Diagnose nicht gestatten. Die Suche nach Warnhinweisen, sogenannten „Red Flags“ und supportiven Kriterien vervollständigen den Diagnosepfad. Die neuen Kriterien sollen die Diagnosefindung erleichtern.

1.1.6 Therapie

Die Therapie ist aktuell rein symptomatisch. Sie besteht aus drei Säulen, zu denen die medikamentöse Therapie, die operativen Behandlungsmaßnahmen und die nicht-medikamentöse Therapie gehören.

Zur medikamentösen Therapie des IPS stehen verschiedene Medikamente zur Verfügung. Die Grundlage der Therapie ist die Substitution von Dopamin. Bei jungen Patienten sollte die Therapie mit einem Dopaminagonisten begonnen werden. Dopaminagonisten sind zwar weniger wirksam, haben aber eine längere Halbwertszeit und induzieren langfristig weniger Dyskinesien und motorische Fluktuationen [32, 34]. Somit ist der symptomatische Verlauf über einen längeren Zeitraum häufig besser. Es wird zwischen nicht-ergolinen Dopaminagonisten und ergolinen Dopaminagonisten unterschieden. Die ergolinen Dopaminagonisten werden aufgrund ihres Nebenwirkungsrisikos (Endomyokardfibrose und Klappeninsuffizienz) nur noch selten eingesetzt [35].

Bei älteren Patienten (> 70 Jahre), unter Berücksichtigung des biologischen Alters, sollte mit einer L-Dopa Substitution begonnen werden. Die Therapie erfolgt immer in Kombination mit einem Decarboxylasehemmer und kann zusätzlich mit einem MAO-B-Hemmer oder einem Dopaminagonisten kombiniert werden. Um den Abbau von L-Dopa im Körper zu verlangsamen, kann ein COMT-Hemmer eingesetzt werden. Die Applikation von L-Dopa erfolgt oral, im späteren Verlauf auch intrajejunal oder in Form eines Dopaminagonisten (Apomorphin) subkutan über ein Pumpensystem.

Um die Selbstständigkeit des Patienten möglichst lange zu erhalten, sollte eine regelmäßige Physiotherapie, Ergotherapie und Logopädie und vor allem viel eigene körperliche Aktivität die medikamentöse Therapie begleiten.

Die stereotaktische neurochirurgische Therapie hat in den letzten Jahren durch das Verfahren der tiefen Hirnstimulation (Deep Brain Stimulation) weitere Fortschritte gemacht und eignet sich zur Behandlung des Tremors und entgegnet

der Wirkungsfluktation. Die Implantation von dopaminergen Zellen hat bisher noch nicht zum erhofften Erfolg geführt.

1.1.7 Pathogenese

1.1.7.1 Neuropathologie und Pathophysiologie

Das idiopathische Parkinson-Syndrom ist durch die Degeneration der Substantia nigra (SN) und durch den daraus resultierenden Mangel an Dopamin im Projektionsgebiet, vor allem im Striatum, charakterisiert. Neuropathologisch zeigt sich ein Zelluntergang der Melaninpigmente enthaltenen Zellen der Substantia nigra pars compacta. In diesen finden sich Einschlusskörperchen im Zytoplasma, die sogenannten Lewy-Körperchen.

Das PS zählt zu den Bewegungserkrankungen, im speziellen zu den Basalganglienerkrankungen. Die Basalganglien sind ein Teil des extrapyramidalen Systems. Zu ihnen zählt die SN (Pars compacta, Pars reticulata), das Corpus striatum (Nucleus caudatus, Putamen), der Nucleus lentiformis (Putamen, der Globus pallidus externus und Globus pallidus internus) und der Nucleus subthalamicus (Corpus Luysi). Diese Einheiten stehen mit dem Thalamus, dem Kortex, den Mittelhirnstrukturen sowie untereinander durch auf- und absteigende Fasersysteme in Verbindung. Diese Verbindungen stellen komplexe Regelkreisläufe dar, die beim Gesunden die Planung und die Durchführung von Bewegungen kontrollieren. Die Abbildung 4 gibt einen Überblick über die motorische Basalganglienschleife und die entsprechenden Veränderungen bei der Parkinson-Erkrankung.

Kommt es zu Erkrankungen im extrapyramidalen System, treten keine Lähmungen auf, sondern es kommt zur Veränderung in der Art und Weise der Bewegung, wie es beim IPS sichtbar wird. Der Patient wird in der Ausführung gewohnter Bewegungen eingeschränkt, alle unbewussten Bewegungen (z.B. Schlucken, Lidschlag) werden weniger. Bewusste zielgerichtete Bewegungen sind möglich, um diese zu beginnen, muss sich der Patient jedoch mit Anstrengung auf diese konzentrieren und kann nicht wie gewohnt „einfach loslaufen“.

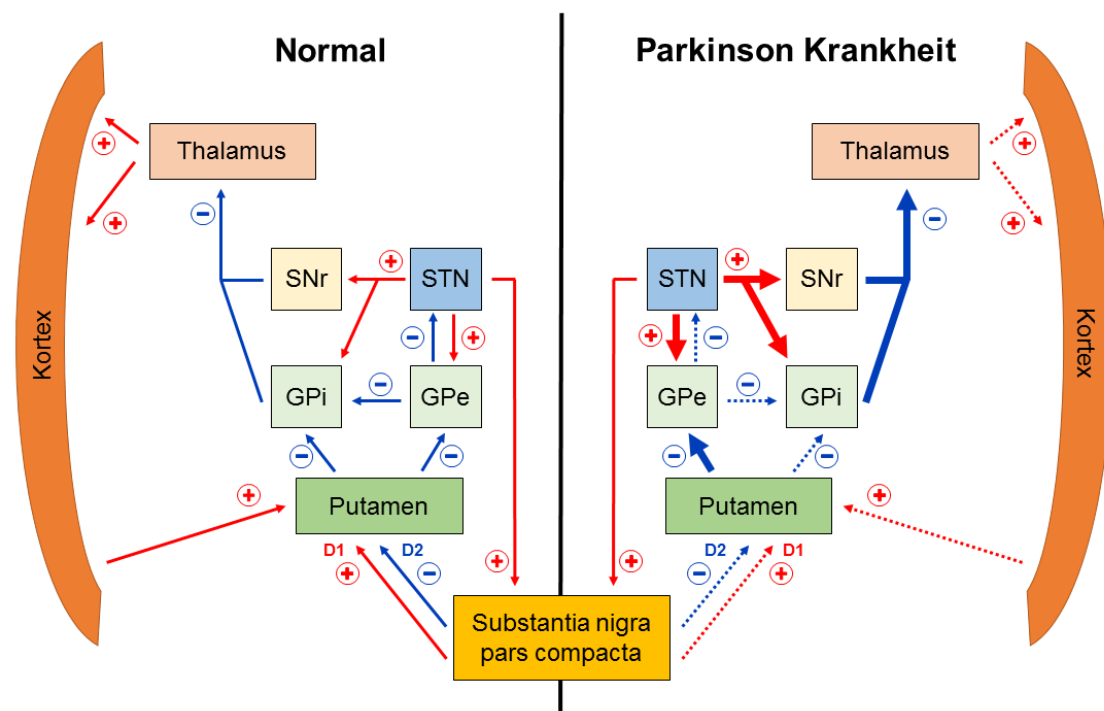


Abbildung 4: Motorische Basalganglienschleife, links: gesunde Person, rechts: Person an Parkinson erkrankt. GPe: Globus pallidus externus, GPi: Globus pallidus internus, STN: Nucleus subthalamicus, SNr: Substantia nigra pars reticulata, +: exzitatorisch (Stimulation), -: inhibitorisch (Hemmung), modifiziert nach [36]

Die Reizübertragung erfolgt über Transmitter. Dopamin hat über nigrostriatale Bahnen eine inhibitorische Wirkung auf den Globus pallidus. Bei einem Dopaminmangel kommt es zu einer Hemmung der motorischen Aktivität der Großhirnrinde durch den Thalamus. Dieses führt zu einer Verminderung der Motorik und zum Symptom der Bradykinese. Bis zu 80% des Dopamins sind beim Gesunden im Striatum und in der Substantia nigra pars compacta vorhanden. Doch auch in anderen neuronalen Systemen spielt Dopamin eine Rolle.

Neben den Dopamin-produzierenden Zellen sind auch andere Neurone in weiteren Regionen des Nervensystems betroffen. Somit fehlt nicht nur der Transmitter Dopamin, sondern auch andere Transmitter wie Serotonin, γ -Aminobuttersäure (GABA), Acetylcholin u.a., die beim Auftreten von NMS das geringe Ansprechen auf die dopaminerge Therapie erklären können [37].

1.1.7.2 Histopathologie

In der Stadieneinteilung nach Braak zeigt sich, dass es einen korrelativen Zusammenhang zwischen den pathologisch-anatomischen Veränderungen und den motorischen und nicht-motorischen (z.B. kognitiven) Beeinträchtigungen gibt

[38]. Der Neurologe Friedrich H. Lewy beschrieb 1912 erstmals die typischen Einschlusskörper, die sogenannten Lewykörperchen (Lewy bodies, LB). Sie besitzen eine eosinophile Masse mit dichtem Kern und hellem Randsaum. Es gibt zwei Arten von LB, die Hirnstamm LB (klassischen LB) und kortikalen LB. Beide bestehen aus Proteinkomplexen, vor allem alpha-Synuclein, Ubiquitin und Neurofilamenten. Das alpha-Synuclein ist bei der idiopathischen und familiären Parkinson-Erkrankung die Hauptkomponente der Lewykörperchen.

Der deutsche Anatom Heiko Braak beschrieb in seiner Arbeit „Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease“, dass bereits in der präklinischen Phase der Parkinson-Erkrankung die Lewykörperchen in den Kernen des Nervus vagus und Nervus olfactorius zu finden sind. Von dort breitet sich die Erkrankung mit geringer Divergenz über die Medulla oblongata und den gesamten Hirnstamm aus [39]. Aufgrund anatomischer Untersuchungen teilte Braak die pathoanatomischen Veränderungen des PS in sechs Stadien ein (Braak Stadien). Im ersten Stadium finden sich LB im Bulbus olfactorius und im dorsalen Vagus Kern, im zweiten Stadium folgt der Locus coeruleus. Im dritten Stadium tritt die Pathologie in der SN auf und überschreitet die Schwelle zur Phase, in der aufgrund motorischer Symptome die Diagnose gestellt werden kann. Im Stadium vier wird dann der Mesokortex, später der Assoziationkortex (Stadium 5) und zuletzt im Stadium sechs der primäre und sekundäre Neokortex erfasst. Die Stadieneinteilung wird in Abbildung 5 dargestellt.

Somit ergeben sich zwei nicht-motorische und vier motorische Stadien in denen neben den motorischen Symptomen auch andere Symptome (nicht-motorische Symptome wie z.B. eine Demenz) auftreten können. Wäre eine Diagnose und Therapie in den nicht-motorischen Phasen, die auch als Prodromalphase bezeichnet werden möglich, so könnte eine Degeneration der SN möglicherweise abgewendet werden [37].

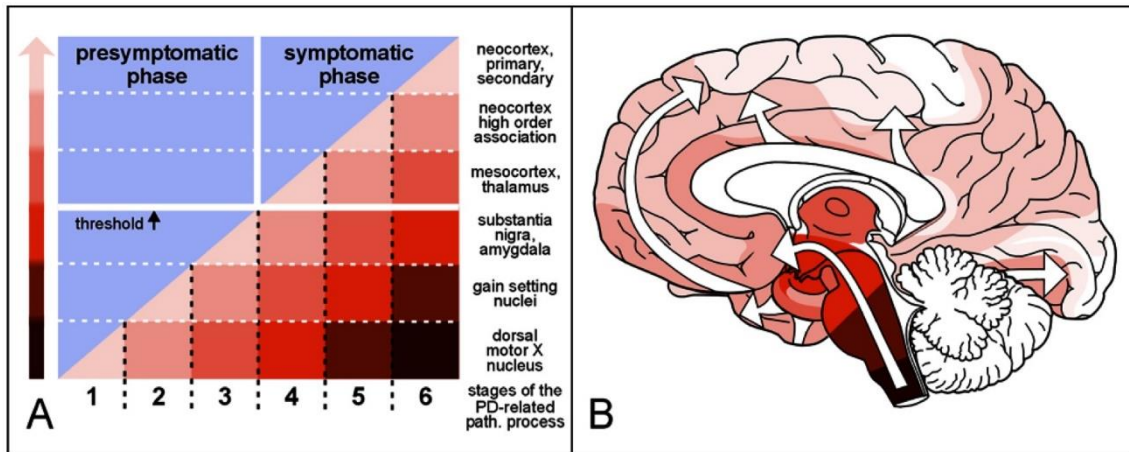


Abbildung 5: Phaseneinteilung nach Braak aus [40]

1.1.7.3 Neurogenetik

Über die letzten 20 Jahre hat sich das Verständnis der genetischen Aspekte der Parkinson-Erkrankung deutlich gewandelt. Die Mehrzahl der offensichtlich familiären Parkinson-Erkrankungen sind durch monogenetische Mutationen bedingt. Sie machen jedoch nur etwa 5 bis 10% der Parkinson-Erkrankungen aus.

Es wurden insgesamt 9 Gene (SNCA, LRRK2, PARKIN, PINK1, DJ-1 und ATP13A2 etc.) identifiziert, deren Mutation zu einer familiären Parkinson-Erkrankung führen. Die Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die verschiedenen Genmutationen und deren Merkmale. Bekannt sind 18 PARK-Mutationen (PARK1- PARK18), die Proteine wie alpha-Synuclein, Parkin oder Ubiquitin direkt enkodieren oder indirekt auf deren Metabolismus einwirken. Die Genveränderungen können autosomal-dominant (z.B. LRRK2), autosomal-rezessiv (z.B. DJ-1) oder X-chromosomal (z.B. PINK1) vererbt werden.

Darüber hinaus gibt eine Reihe von Patienten, bei denen im größeren Familienkreis ein Angehöriger ebenfalls von einer Parkinson-Erkrankung betroffen ist. Hier liegt in der Regel eine genetische Prädisposition durch eines oder mehrere Risikogene vor, deren Penetranz allein aber so gering ist, dass sie nicht als monogene Erkrankung gelten.

Diese Veränderungen wurden u.a. in genomweiten Assoziationsstudien in großen Kollektivgruppen von idiopathischen Parkinson Patienten und gesunden Kontrollgruppen identifiziert, wobei sich zeigte, dass Varianten in einigen Risikogenen, auch Suszeptibilitätsgene genannt, auch bei der monogenetischen

Vererbung eine Rolle spielen [41]. Beachtenswert liegen diese Variationen häufig in nicht-kodierenden Regionen (Introns) der Gene, während die monogenetischen Mutationen in der Regel in kodierenden Regionen (Exons) liegen. Am Beispiel von LRRK2 ließ sich zeigen, dass sich neben den mendelnd vererbten Mutationen mit einer reduzierten Penetranz, eine Vielzahl von Variationen für Risikofaktoren und protektive Faktoren finden ließ [42].

Von einem early-onset Parkinson wird bei einem jungen Erkrankungsalter gesprochen, d.h. vor dem 50. Lebensjahr. Bei einem late-onset Parkinson beginnt die Erkrankung in einem späteren Lebensalter.

Tabelle 1 Übersicht über die verschiedenen Genmutationen, AD, autosomal- dominant, AR, autosomal- rezessiv, RF, Risikofaktor, LO, late-onset, EO, early- onset, modifiziert nach [2]

Kurzname	Gen/Protein	Genort	Erbgang	Beginn	Charakteristika
PARK1	SNCA	4q21-22	AD	LO	
PARK2	Parkin	6q25.2- q27	AR	EO	Häufig zu Beginn fokale Dystonien, langsamer Verlauf
PARK3	Unbekannt	2q13	AD, RF	LO	
PARK4	SNCA	4q21- q23	AD	EO	Bei Triplikation progressiver Verlauf
PARK5	UCHL1	4p13	AD	LO	Ähnlich zum IPS
PARK6	PINK1	1q35- p36	AR	EO	Ähnlich der parkin- assoziierten PD
PARK7	DJ-1	1p36	AR	EO	Langsame Progression
PARK8	LRRK2	12q12	AD	LO	
PARK9	ATP13A2	1p36	AR	EO	Parkinsonismus, Demenz, Pyramidenbahn- Symptome
PARK10	Unbekannt	1p32	RF	LO	
PARK11	GIGYF2	2q36-27	AD	LO	
PARK12	Unbekannt	Xq21-q25	RF	LO	

Kurzname	Gen/Protein	Genort	Erbgang	Beginn	Charakteristika
PARK13	OMI/HTRA2	2p12	AD	LO	
PARK14	PLA2G6	22q13.1	AR	EO	Dystonie, Pyramidenbahn- Symptome
PARK15	FBXO7	22q12- q13.1	AR	EO	Parkinsonismus, Demenz, Pyramidenbahn- Symptome
PARK16	Unbekannt	1q32	RF	LO	
PARK17	VP35	16q11.2	AD	LO	
PARK18	EIF4G1	3q27.1	AD	LO	

Die familiären Parkinson-Erkrankungen stellen eine definierte Risikopopulation dar. In dieser Kohorte finden sich asymptomatische und symptomatische Mutationsträger. Speziell bei den asymptomatischen Mutationsträger lässt sich der zeitliche Verlauf bis zur Konversion zur Parkinson-Erkrankung genauer untersuchen. Die eingehende Untersuchung von Risikofaktoren und protektiven Faktoren in der Zeit bis zur Konversion und die Identifizierung von Frühsymptomen macht es möglich mehr über den Verlauf der Prodromalphase der Parkinson-Erkrankung zu erfahren. In einem späteren Kapitel in dieser Arbeit wird der Begriff „Prodromalphase“ genauer vorgestellt.

Diese Arbeit befasst sich speziell mit den LRRK2- und GBA-Genen, diese werden in den folgenden Kapiteln genauer vorgestellt.

1.2 Genetik

1.2.1 LRRK2 (PARK8)

Das LRRK2-Gen ist ein relativ großes und komplexes Gen, dessen Mutationen für ein breites Spektrum für Pathologien verantwortlich sind [29]. Die Identifizierung von Mutationen im LRRK2-Gen haben neue Möglichkeiten der Parkinson-Forschung eröffnet.

1.2.1.1 Epidemiologie

Bestimmte Mutationen im LRRK2-Gen führen zu einem autosomal-dominanten Erbgang und sind mit einer Prävalenz von ca. 10% der familiären und 3,6% der sporadischen Fälle die häufigste Ursache einer genetischen Form des Parkinsonismus [43]. Die Erkrankung zeigt eine klassische Parkinsonsymptomatik analog zum IPS hinsichtlich motorischer und nicht-motorischer Symptomatik sowie einer guten Levodopa-Response. Der Erkrankungsbeginn ist etwas früher, d.h. im Schnitt ab ca. dem 50. Lebensjahr. Eine G2019S Mutation tritt dabei besonders häufig auf (5% der familiären Formen, 1% der sporadischen Formen) [43]. Die Prävalenz ist dabei von der ethnischen Zugehörigkeit abhängig. So ist die G2019S Mutation oft bei Patienten in Nordafrika und bei Ashkenaszi Juden zu finden [29, 44].

1.2.1.2 Definition und Strukturaufbau

Bei einer positiven Familienanamnese und einem Beginn nach dem 50. Lebensjahr kann eine Testung daher sinnvoll sein. Der Genlocus PARK8 wurde erstmals von Funayama et al. im Jahr 2002 in einer japanischen Familie (Sagamihara Familie) mit autosomal-dominanten Parkinson entdeckt. Familienmitglieder erkrankten im Alter von 51 Jahren (± 6 Jahren) an der Krankheit, Frauen gleichermaßen wie Männer. Neuropathologisch zeigte sich, dass es zu einer nigralen Degeneration teils mit, teils ohne Lewy-Body Bildung kam [45].

Das LRRK2 Gen liegt auf dem Chromosom 12p11.2–q13.1 und codiert für das Enzym Leucine Rich Repeat Kinase 2 (LRRK2), auch Dardarin (dardara, baskisches Wort für zittern) genannt. Es ist mit 51 Exons, das 2527 Aminosäuren codiert, ein relativ großes Gen. Es spielt eine wichtige Rolle bei komplexen Zellvorgängen wie beispielsweise der Übertragung von Phosphatgruppen auf Zielproteine. Es ist besonders aktiv in dopaminsensiblen Bereichen des Gehirns (Striatum etc.), aber ist auch in anderen Gewebetypen zu finden. Das codierte Protein besitzt fünf funktionelle Domänen (siehe Abbildung 6), welche sind: LRR-Domain (Leucin-Rich-Repeat), ROC (ras of complex proteins), COR (c-terminal of ROC), MAPKKK-Domäne (Mitogen activated Protein Kinase Kinase Kinase), WD40 (WD40 repeats) [46].

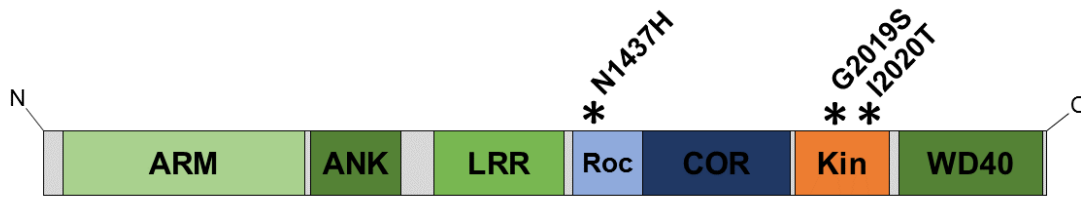


Abbildung 6: LRRK2- Strukturmodell und Position der Mutationen modifiziert nach [46]. * kennzeichnet die häufigsten Mutationen und die Mutationen, die in dieser Arbeit beschrieben werden

1.2.1.3 Pathophysiologie

Eine Mutation im LRRK2 führt zu einem *gain-of-function*- Mechanismus und somit zu einer Erhöhung der Kinaseaktivität, es kommt zu einer Hyperphosphorylierung [47]. Zelluläre Funktionen werden gestört und eine alpha-Synuklein-Aggregation wird begünstigt. Diese Ablagerungen wirken sich toxisch auf die Zellen aus und können zum Zelltod führen [48].

Die häufigste LRRK2-Mutation ist die G2019S Mutation, Glycerin wird zu Serin an Position 2019, sie liegt im Aktivierungssegment der Kinasedomäne. Ob ein Kinase-Inhibitor therapeutische Wirkung zeigen würde, bleibt zurzeit noch abzuwarten. Diese Arbeit befasst sich mit der G2019S, I2020T und N1437H Mutation.

1.2.2 GBA-Gen

Den häufigsten genetischen Risikofaktor für das PS stellt eine heterozygote Mutation im Gen für die Glukocerebrosidase (*GBA*) dar, es ist ein Suszeptibilitätsgen [49]. Die Mutation führt zu einer verminderten Aktivität der GBA, ist aber selbst nicht krankheitsverursachend, sondern erhöht das Risiko an einem Parkinsonismus zu erkranken.

1.2.2.1 Definition und Epidemiologie

Homozygote Träger dieser Mutation erkranken an Morbus Gaucher, einer autosomal-rezessiven lysosomalen Speicherkrankheit mit vielfältigen neurologischen Verlaufsformen. Heterozygote Träger zeigen ein erhöhtes Risiko an einem sporadischen Parkinson zu erkranken [49]. In einer Studie konnte die Mutation je nach ethnischer Herkunft bei 7- 19% der Patienten mit IPS gefunden werden. Sie zeigte sich bis zu fünfmal häufiger als in der Normalbevölkerung [50]. Somit ist die GBA-Mutation der häufigste genetische Risikofaktor für Parkinson.

Der Zusammenhang ist erstmalig in Stammbaumanalysen aufgefallen. Angehörige von Morbus Gaucher-Patienten, die heterozygote Träger der GBA-Mutation waren, wiesen eine erhöhte Inzidenz des Parkinson-Syndroms auf [51]. Dabei tritt die Erkrankung häufig im jüngeren Lebensalter auf und zeigt klassische Symptome eines idiopathischen Parkinsons. Besonderheiten sind eine stärkere kognitive Beeinträchtigung, häufigeres Auftreten von neuropsychiatrischen Erkrankungen (Depression, Angststörung etc.) und olfaktorische Störungen [52] [53]. Die Schwere der nicht-motorischen Symptome scheint deutlich ausgeprägter und schneller progredient zu sein, als bei Patienten ohne GBA-Mutation im gleichen Stadium der Erkrankung [54].

1.2.2.2 Pathophysiologie

Bislang sind 300 verschiedene Mutationen im GBA-Gen identifiziert worden, sie beinhalten Missense-, Nonsense- und Frameshift-Mutationen sowie Insertionen, Deletionen und komplexe Allele mit mehreren Mutationen, die zu einem Morbus Gaucher führen können [55]. Das GBA-Gen ist auf Chromosom 1q21–22 lokalisiert und beinhaltet 11 Exons. Es wird vermutet, dass die Mutation eine reduzierte Enzymaktivität verursacht. Dies führte in funktionellen Studien zu einer lysosomalen Dysfunktion und gestörten alpha-Synuclein Clearance, mit daraus folgender alpha-Synuclein-Aggregation. Die Akkumulation wiederum behindert, im Sinne eines *circulus vitiosus*, die Enzymaktivität.

Diese Arbeit befasst sich mit dem beim IPS am häufigsten vorkommenden Mutationen (L444P und N370S).

1.3 Prodromalphase

1.3.1 Definition

Die Prodromalphase ist bei Parkinson als die Phase definiert, in der neurodegenerative Prozesse bereits begonnen haben, aber die motorischen Symptome, die zur Diagnose erforderlich sind, noch nicht manifest sind [56]. Die Diagnose PS wird gestellt, wenn erste motorische Symptome auftreten, was in der Regel erst dann der Fall ist, wenn bereits über 50% der dopaminergen Zellen in der Substantia nigra degeneriert sind [57]. Dabei verläuft die Prodromalphase

nicht klinisch stumm, sondern zeigt in den unterschiedlichen Stadien verschiedene Besonderheiten.

1.3.2 Einteilung der Prodromalphase

Die genaue Dauer der Prodromalphase ist unbekannt und liegt zwischen Jahren und Jahrzehnten. Das Stadienmodell nach Braak [40] zeigt auf, dass die ersten pathologischen Veränderungen außerhalb der Substantia nigra beginnen. Sie verursachen vor allem die NMS wie Hyposmie, Schmerzen, REM-Schlafstörungen und Sehstörungen. Ein sensibler Marker ist eine Störung des Geruchsinns. Zum Diagnosezeitpunkt kann mittels einfacher Tests (z.B. Riechstifte, so genannten „Sniffin‘ Sticks“) bei 80% der Betroffenen eine Riechstörung gezeigt werden [58]. Eine REM-Schlafstörung kann bei 20-30% der Patienten nachgewiesen werden und diese kann einer Parkinson-Erkrankung um mehr als ein Jahrzehnt vorausgehen. Es gibt den Hinweis auf eine jahrzehntelange Latenzphase des PS [59].

Leichte motorische Symptome (englisch: early-motor signs) wie das fehlende Mitschwingen der Arme beim Laufen, Feinmotorik- und Gleichgewichtsstörungen können einige Jahre vor der Diagnose erfasst werden. Jedoch sind diese Symptome in der älteren Bevölkerung häufig festzustellen und somit nicht spezifisch für den Beginn des PS [60, 61].

Bildgebende Verfahren können momentan noch nicht die gewünschten Ergebnisse liefern, sondern zeigen nur Hinweise für eine Risikoerhöhung an einem IPS zu erkranken oder dienen dem Ausschluss anderer Differentialdiagnosen.

Risikofaktoren wie ein höheres Alter, männliches Geschlecht und genetische Disposition wurden für ein PS bereits detektiert und beeinflussen zusätzlich den Verlauf der Erkrankung (siehe nachfolgende Abbildung). Zurzeit sind jedoch alle „Frühzeichen“ unspezifisch und es gibt noch keine prädiktiven Marker, die die Diagnose sicher prognostizieren können.

1.3.3 Therapeutische Relevanz

Anders als bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen kann ein PS zu einem gewissen Grad gut mit Medikamenten behandelt werden. In Studien hat sich

gezeigt, dass eine möglichst frühzeitig begonnene Therapie sogar neuroprotektiv wirken kann [62]. Die Forschung arbeitet an weiteren neuroprotektiven Therapien, um einen Progress der Erkrankung frühzeitig zu verhindern. Somit kann die Entdeckung zuverlässiger Screening-Methoden einen direkten Nutzen auf die Lebensqualität der Betroffenen haben und diese verbessern. Auch kann den Betroffenen ein langer Leidensweg mit häufigen Arztbesuchen und vielen Unsicherheiten erspart werden.

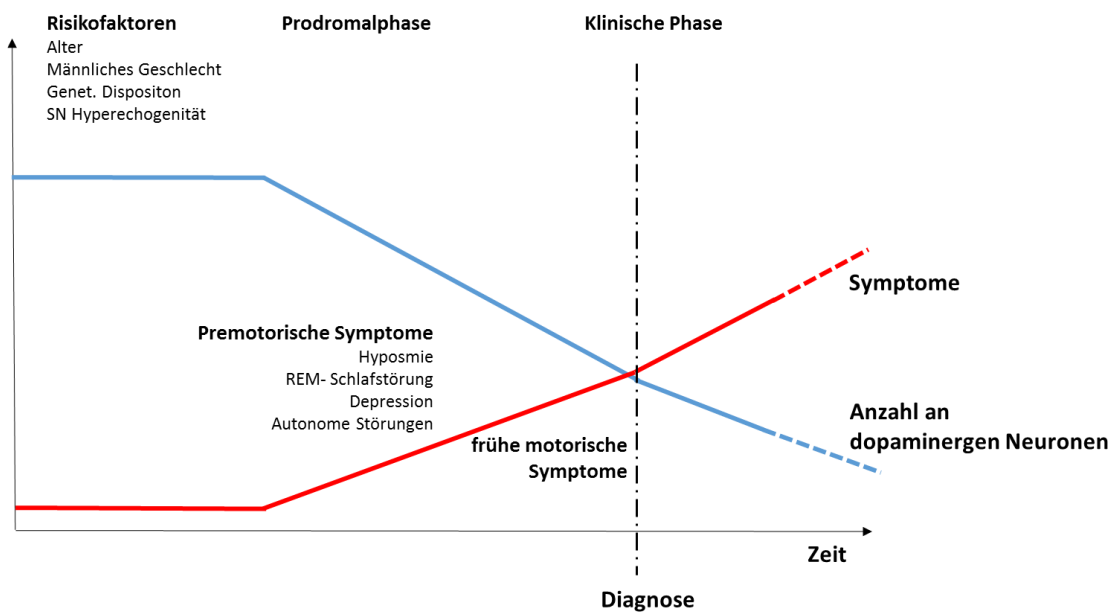


Abbildung 7 Schematisch vereinfachte Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Prodromalphase von Parkinson, modifiziert nach [61]

1.4 Zielsetzung der Arbeit

Diese Arbeit beschäftigt sich mit dem Auftreten von Prodromalsymptomen bei an Parkinson Erkrankten mit unterschiedlich schwerem Verlauf in der manifesten Phase in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Mutation, im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe.

Folgende Fragen wurden untersucht:

1. Wie häufig treten die nicht-motorischen und frühen motorischen Symptome in unterschiedlichen Kohorten, mit verschiedenen genetischen Mutationen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe auf?
2. Wie ist der zeitliche Verlauf der Frühsymptome? Treten bestimmte Symptome besonders früh vor Diagnosestellung auf und könnten diese zur Diagnostik genutzt werden?

2 Methoden

2.1 Studienziel

Die Parkinson-Erkrankung wurde in der Vergangenheit nicht als genetische Krankheit wahrgenommen. Seit bekannt ist, dass verschiedene Gene für die Parkinson-Erkrankung verantwortlich sein können, wird erforscht, was diese genetische Disposition für den Betroffenen bedeutet. Diese longitudinale Studie untersucht Verlaufsmarker bei Patienten mit vererbter Form der Parkinson-Erkrankung (symptomatisch und asymptomatisch), bei Patienten, bei denen keine genetische Mutation bekannt ist, also der idiopathischen Form der Parkinson-Erkrankung und bei einer gesunden Kontrollgruppe. Anhand klinischer Daten und Biomarkern soll herausgearbeitet werden, wie sich die Krankheitsverläufe voneinander unterscheiden, was mögliche Frühsymptome sind und ob sich die einzelnen Kohorten in der Schwere der Krankheit unterscheiden. Die Erkennung von spezifischen Frühsymptomen könnte die Entwicklung von neuroprotektiven Medikamenten, die ein Fortschreiten der Erkrankung bis zur Diagnose Parkinson verhindern, fördern. Eine enge Verzahnung von pharmakologischer Weiterentwicklung und klinischer Forschung soll in der Zukunft ein frühzeitiges Eingreifen in den Krankheitsverlauf möglich machen. Diese Studie nutzt zum Teil auch Daten der P-PPMI Studie der Michael J. Fox- Foundation, die sich der Erforschung der Krankheit und der Entwicklung neuer Heilungsmethoden zur Aufgabe gemacht hat.

2.2 Studienaufbau

Es handelt sich bei der Studie um eine prospektive Beobachtungsstudie, die über 5 Jahre durchgeführt wurde. Es geht um die Erfassung von Zusammenhängen zwischen motorischen und neuropsychiatrischen Entwicklungen, Biomarkern im Blut, Urin und Liquor und bildgebenden Befunden (MRT u.a.) in verschiedenen Kohorten.

Die Studie umfasst insgesamt fünf Kohorten:

1. Asymptomatische Probanden ohne LRRK2-Mutation
2. Asymptomatische Probanden mit LRRK2-Mutation
3. Symptomatische Probanden mit LRRK2-Mutation (PD_{LRRK2})

4. Symptomatische Probanden ohne LRRK2-Mutation und GBA-Mutation (PD_{IPS})
5. Gesunde Kontrollgruppe (Kontrolle)

Für die Dissertation wurde zusätzlich eine weitere Kohorte aufgenommen:

6. Symptomatische Probanden mit GBA-Mutation (PD_{GBA})

Die Probanden wurden über die Parkinson Ambulanz des Universitätsklinikum Tübingen, Abteilung für Neurodegenerative Erkrankungen, rekrutiert.

Die Kohorte 5, die gesunde Kontrollgruppe, wurde hinsichtlich des Geschlechts und des Alters den anderen Kohorten angepasst. In dieser Arbeit wurden die Kohorten 3, 4, 5 und 6 zur Auswertung aufgenommen. Insgesamt wurde ein Kollektiv von 130 Probanden untersucht. Bei den Kohorten 2, 3 und 6 musste die Mutation genetisch gesichert sein.

Die Einschlusskriterien für Probanden mit einem PS waren eine Krankheitsschwere Hoehn-Yahr-Stadium 1-3 und Deutsch als Muttersprache. Die Ausschlusskriterien für Probanden mit einem PS beinhalteten eine klinisch gesicherte Demenz, ein atypisches Parkinsonsyndrom, schwere Kopftraumata in der Anamnese oder Probanden mit zentral neurologischen Störungen [63].

2.2.1 Untersuchungen innerhalb der Studie

Zunächst werden die für die Studie relevanten Untersuchungen kurz erläutert, um dann auf die für die Dissertation relevante Erhebung der epidemiologischen Daten einzugehen.

Die Probanden wurden alle 12 Monate zur Untersuchung in die Abteilung für Neurodegenerative Erkrankungen des Universitätsklinikums Tübingen einbestellt. Nach einer erneuten Aufklärung und Einholung der schriftlichen Einverständniserklärung begann die Visite, die nach einem festgelegten Studienprotokoll ablief. Diese dauerte für den Probanden zwischen drei und vier Stunden.

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen hat die Studie (Votumnummer: 391/2011BO2) genehmigt. Über den Ablauf der Studie wurden die Probanden informiert und haben ihr schriftliches Einverständnis gegeben.

2.2.1.1 Anamnese und neurologische Untersuchung

Zu jedem Termin wurden die Probanden initial befragt. Dabei wurde der aktuelle Gesundheitszustand in Bezug zur Grunderkrankung Morbus Parkinson erfragt und eine gründliche neurologische Untersuchung durchgeführt. Zusätzlich wurde die aktuelle Medikation, besonders die genaue Dosierung von dopaminergen Medikamenten und die Einnahme von Amantadin, erfragt.

Die Diagnose Morbus Parkinson wurde anhand der UK Brain Bank Kriterien beurteilt und bestätigt. Diese umfassen folgende Punkte [64]:

1. Bradykinese und mindestens 2 der folgenden Kriterien:
Ruhetremor, Rigor, Störung der gleichgewichtserhaltenden Reflexe
2. Asymmetrischer Beginn
3. Progression der klinischen Symptome
4. Ansprechen auf Levodopa
5. Fehlende Ausschlusskriterien

Den Probanden wurde Blut abgenommen und fakultativ, bei Vorliegen einer Einwilligungserklärung, eine Liquorpunktion durchgeführt.

2.2.1.2 Nicht-motorische Untersuchungen

Neuropsychiatrische Untersuchung

Zur Einschätzung der aktuellen Stimmungslage und um neuropsychiatrische Parameter zu objektivieren, wurden drei Fragebögen eingesetzt. Die Fragebögen wurden vom Probanden selbst bearbeitet oder wenn dies nicht möglich war, vom Studienleiter vorgelesen und die Antwort markiert. Das Beck-Depressions-Inventar (BDI-II) dient der Untersuchung der Schwere einer depressiven Symptomatik und umfasst insgesamt 21 Fragen [65]. Es gibt vier mögliche Antwortmöglichkeiten, der Proband soll die für ihn zutreffende Antwort ankreuzen. Das Ergebnis ermittelt sich aus dem Summenwert der einzelnen angekreuzten Antworten.

Die Geriatriische Depressionsskala (GDS) dient speziell der Erfassung einer Altersdepression und depressiven Stimmungslage. Der Test umfasst 15 Fragen, die mit Ja oder Nein beantwortet werden können [66].

Das Neuropsychiatrische Inventar (NPI) ist ein Fragebogen, der von einer Bezugsperson ausgefüllt werden soll. Wurde ein Angehöriger mit zur Untersuchung gebracht, konnte dieser den Fragebogen ausfüllen. Falls dieser nicht sofort ausgefüllt werden konnte, wurde der Fragebogen mitgegeben und später eingeschickt. Der Test umfasst 12 Bereiche: Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Aggressionen, Depressionen, Angststörungen, Euphorie, Apathie, Enthemmung, Reizbarkeit, motorische Unruhe, nächtliche Unruhe und Appetit. Zu jedem Item kann eine Aussage zur Schwere, Häufigkeit und Belastung gemacht werden. Der NPI dient der Beurteilung von Verhaltensstörungen von Demenz-Patienten und Patienten mit anderen neurodegenerativen Erkrankungen sowie der Belastungseinschätzung von betreuenden Angehörigen [67].

Kognitive Untersuchungen

Zur Einschätzung der kognitiven Leistungsfähigkeit wurden drei Fragebögen eingesetzt. Der Mini- Mental- State- Test (MMST) und der Montreal Cognitive Assesement (MoCA). Beide Fragebögen sind schnelle Screening-Verfahren, die zwischen 5 und 10 Minuten dauern. Der MMST dient der Feststellung eines kognitiven Defizits [68]. Der Test umfasst neun Aufgabenbereiche: Zeitliche und örtliche Orientierung, Merk- und Erinnerungsfähigkeit, Aufmerksamkeit und Flexibilität, Sprache, Befolgen von Anweisungen und Schreiben, Nachzeichnen und Lesen. Insgesamt können 30 Punkte erreicht werden, Werte unter 25 deuten auf eine krankheitswertige Beeinträchtigung hin. Der MoCA beurteilt milde kognitive Beeinträchtigungen [69]. Da er einen stärkeren Schwerpunkt auf die Exekutivfunktionen legt, ist er eher als der MMSE, der einen Schwerpunkt auf die Gedächtnisfunktionen legt, für die Erhebung kognitiver Funktionen bei Parkinsonsyndromen geeignet. Beim MoCA können 30 Punkte erreicht werden, es gibt einen zusätzlichen Punkt, wenn die Ausbildung weniger als 12 Jahre gedauert hat. Der Test gliedert sich in acht Aufgabenkomplexe: Visuell-räumliche/Exekutive Funktion, Benennen, Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Sprache, Abstraktion, Erinnerung und Orientierung.

Beim Trail Making Test werden weitere kognitive Fähigkeiten untersucht. Dabei sollen Zahlen oder Zahlen und Buchstaben in aufsteigender Reihenfolge

miteinander verbunden werden. Die benötigte Zeit wird gestoppt. Dabei werden Verarbeitungsgeschwindigkeit, Sequenzierung, geistige Flexibilität und visuell-motorische Fähigkeiten analysiert [70].

Sensorische Untersuchungen

Zur Beurteilung von sensorischen Beeinträchtigungen infolge der Erkrankung wurden zwei Testverfahren zur Feststellung des Riechvermögens durchgeführt. Mittels Riechstiften („Sniffin‘ Sticks“) konnte eine Minderung der Geruchswahrnehmung ermittelt werden. Es wurden zwölf Gerüche dargeboten, die von den Probanden erkannt werden mussten. Dabei gibt es zu jedem Geruch eine Auswahl von vier Antworten, aus denen der Proband eine wählen muss. Wurden weniger als 75% erkannt, kann von einer Hyposmie ausgegangen werden. Der Test umfasst die Geruchsschwelle, Diskriminierung und Identifizierung [71] [72]. Der University of Pennsylvania Identification Test (UPSIT) ist deutlich umfangreicher [73]. Es müssen 40 Gerüche erkannt werden. Vor Durchführung der Riechtests wurde nach einer bestehenden Erkältung oder Allergie gefragt, die das Testergebnis verfälschen könnten.

Zur Objektivierung von Sehstörungen wurde das Kontrastsehen mittels PelliRobson Contrast Sensitivity getestet; eine Korrektur der Sehschärfe wurde dokumentiert [74]. Auffälligkeiten im Farbsehen wurde mittels eines Farbsehtests festgestellt.

Untersuchung von Schlafstörungen

Zur Quantifizierung von Schlafstörungen wurden zwei verschiedene Fragebögen eingesetzt. Die Parkinson’s Disease Sleep Scale (PDSS) dient der Erfassung von spezifischen schlafassoziierten Symptomen [75]. Bei dem Test werden von dem Probanden 15 Fragen zu ihrem Schlaf mittels visueller Analogskala beantwortet [76]. Die Epworth Sleepiness Scale (EPS) erfasst die Tagesmüdigkeit der Probanden [77]. Die Teilnehmer der Studie müssen bei diesem Fragebogen beantworten, wie wahrscheinlich sie bei acht verschiedenen typischen Situationen des Tagesablaufs einschlafen würden.

Autonome Testung

Die autonome Testung erfolgte mittels SUEmpathy®-Gerät und umfasste die Messung von Blutdruckverlauf, Herzfrequenzvariabilität, Atemregulation und sympathischer Hautantwort [78]. Die ermittelten Daten wurden mittels einer Software ausgewertet und gaben Hinweise auf eine eventuell bestehende autonome Dysfunktion. Die Scale for Outcomes in Parkinson's disease for Autonomic Symptoms (SCOPA-AUT) ist ein strukturierter Fragebogen, um bei Parkinson-Patienten vegetative Funktionen zu erfassen [79]. Sie besteht aus 25 Items, die verschiedene Bereiche der Autonomie abdecken: Gastrointestinales-System, Kardiovaskuläres-System, Thermoregulation, Pupillenmotorik und Sexualität [80].

2.2.1.3 Motorische Untersuchungen

Die Veränderungen der Motorik stehen im Mittelpunkt der Parkinson-Erkrankung, die erhoben werden, um die Progression zu erfassen. Zur Verlaufsbeurteilung wurden verschiedene Skalen angewendet. Die Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) erfasst neben der motorischen Untersuchung auch die Beurteilung von Dyskinesien, die Einschätzung von kognitiven Funktionen, Verhalten und Stimmung sowie die Aktivitäten des täglichen Lebens [81]. Komplikationen der Behandlung ergeben zusätzliche Punkte. Insgesamt können 199 Punkte erreicht werden, dabei sind 0 Punkte das beste Ergebnis (keine Behinderung) und 199 Punkte das Maximum. Die klinische Untersuchung, die zur Erhebung des UPDRS dient, wird auch für die Einteilung der Krankheitsschwere in der Hoehn & Yahr Scala verwendet. Relevante Veränderungen in der Punktzahl des UPDRS deuten auf eine höhere Einstufung in den Hoehn-Yahr-Stadien hin.

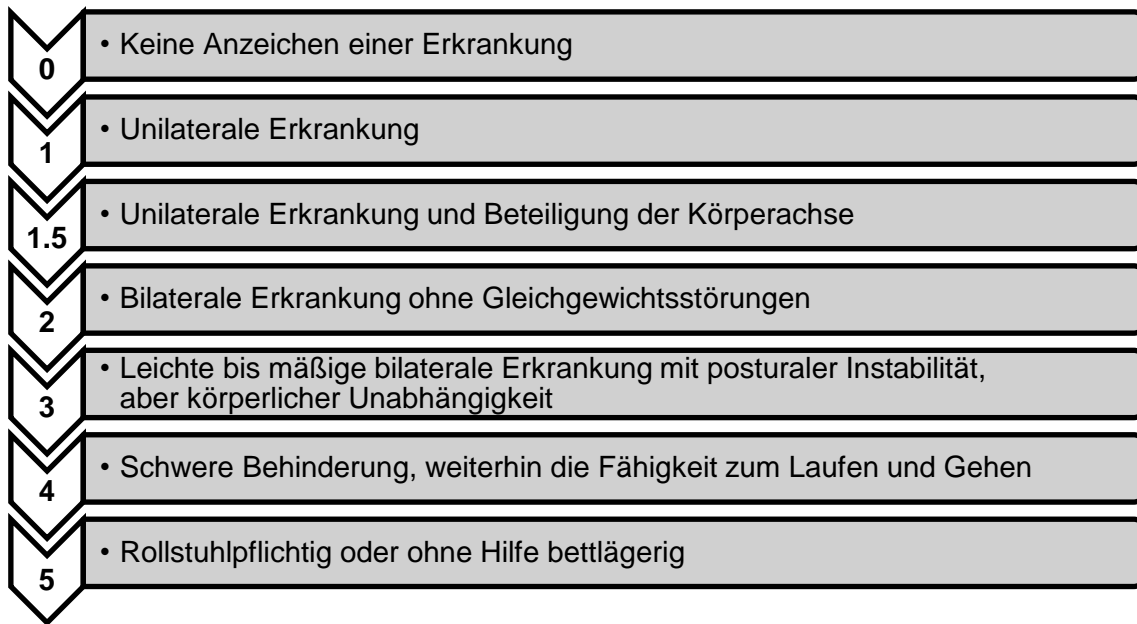


Abbildung 8: Hoehn-Yahr-Stadien, modifiziert nach [82]

Neben der semi-quantitativen Erhebung wurden im Rahmen dieser Studie auch apparative Messungen im Sinne einer Bewegungsanalyse durchgeführt, die eine quantitative Erhebung der motorischen Funktionen ermöglicht. Die Probanden erhielten einen Beschleunigungssensor (DynaPort von der Firma McRoberts, Niederlande), der in der Höhe des 5. Lendenwirbels am Rücken befestigt wurde [83]. Dieser zeichnete bei verschiedenen Bewegungsübungen wie z.B. Aufstehen, Hinsetzen, Laufen, die typischen Gang- und Bewegungsmuster auf. Die Probanden mussten einen vorgeschriebenen Parkour bewältigen und trugen während dieser Zeit den DynaPort, der das Gangmuster und die axiale Motorik registrierte. Die Feinmotorik der Hände wurde am Computer per Drucksensor (Q-Motor) untersucht [84]. Dabei sitzt der Proband vor einem Computer und einem Drucksensor. Seine zu messende Hand liegt auf einem festen Untergrund und der Zeigefinger auf dem Drucksensor. Die andere Hand sollte der Proband locker im Schoß liegen lassen. Der Proband wurde gebeten verschiedene Klopf- und Geschicklichkeitsübungen jeweils mit beiden Händen abwechselnd durchzuführen.

Eine weitere Übung war die Testung der Fingerfertigkeit am Perdue Pegboard, bei der ein- und zweihändig Holzklötze schnellstmöglich bewegt werden mussten [85]. Dabei wurde die Zeit gestoppt. Es dient der Testung der manuellen Geschicklichkeit.

2.2.1.4 Bildgebende Untersuchungen

In allen fünf Kohorten wurde eine Magnetresonanztomografie (MRT) durchgeführt, um spezifische anatomische Unterschiede differenzieren zu können. Dabei sollten parkinsonspezifische sowie mutationsspezifische Unterschiede in den Kerngebieten untersucht werden. Auch mögliche Veränderungen in der Frühphase wurden mithilfe der Magnetresonanztomografie untersucht. Da die Ergebnisse dieser Untersuchung nicht in diese Arbeit einfließen, wird auf eine genauere Darstellung verzichtet.

2.2.1.5 Erhebung von Prodromalsymptomen

Mittels eines validierten strukturierten Fragebogens wurden die einzelnen Kohorten einmalig zu Beginn der Studie zu ihrer Krankheitsgeschichte und speziell nach Frühsymptomen befragt. Der Fragebogen wurde bereits in der Studie von A. Gaenslen et al., eingesetzt [63] und ist im Anhang einzusehen. Der Fragebogen gliedert sich in sechs Teile. Nach dem Abfragen allgemeiner Daten wie Geschlecht, Alter, Händigkeit und Diagnosestellung, wird eine kurze Familienanamnese erstellt. In einem weiteren Schritt werden Gewichtsveränderungen in den letzten 10 Jahren vor der Diagnose eruiert. Es folgt die Befragung nach Vorerkrankungen und wie lange diese schon bestehen. Der Hauptteil des Fragebogens besteht aus 31 spezifischen Fragen, die nicht-motorische und motorische Symptome vor der Diagnose erhebt. Die 19 nicht-motorischen Symptome können in fünf Kategorien gegliedert werden:

1. Neuropsychiatrische Symptome: Gedrückte Stimmung, objektiv unbegründete Ängste, Antriebsschwäche, Denkverlangsamung, Wortfindungsstörungen, Vergesslichkeit
2. Schlafstörungen: Einschlafprobleme, Durchschlafprobleme, lebhafte Träume, Alpträume
3. Autonome Dysfunktion: Vermehrtes Schwitzen, vermehrte Talgproduktion (vor allem im Gesicht), Schwindel beim Aufstehen
4. Gastrointestinale Störungen: Verstopfung, vermehrte Speichelproduktion
5. Sensorische Störungen: Farbsehschwäche, Riechverminderung

Die motorischen Symptome gliedern sich in 6 Kategorien und beinhalten frühe motorische Zeichen (early motor signs):

1. Sprech- und Sprachveränderungen: Hypophonie, Dysarthrie
2. Feinmotorikstörungen der Hände
3. Vermindertes Mitschwingen der Arme
4. Bradykinese: Schwierigkeiten beim Aufstehen, Umdrehen im Bett, beim Gehen (wurden nicht in die Auswertung aufgenommen), allgemeine Verlangsamung bei alltäglichen Verrichtungen
5. Tremor: Zittern in Ruhe, beim Halten, bei Bewegung (wurden nicht in die Auswertung aufgenommen)
6. Probleme beim Einparken (wurde nicht in die Auswertung aufgenommen)

Die Fragen konnten mit „Ja“ und „Nein“ beantwortet werden, zusätzlich wurde nach der Dauer (in Jahren) der Symptome gefragt. Dabei war die Zeitspanne zwischen der ersten Wahrnehmung der Symptome bis zum Interview für die Kontrollgruppe und die Zeitspanne der ersten Wahrnehmung bis zu der Diagnose Parkinson für Patienten gemeint. In der Kohorte der Parkinson- Patienten wurden nur die Symptome notiert, die vor der Diagnose auftraten. Für diese Dissertation werden die nicht-motorischen Frühsymptome und die frühen motorischen Symptome der einzelnen Kohorten gegenübergestellt. Es soll aufgezeigt werden, wie häufig die Symptome in den jeweiligen Kohorten vorkamen und wie der Zeitverlauf der einzelnen Frühsymptome in den jeweiligen Kohorten war.

2.3 Datenauswertung

Die gesammelten Daten wurden mittels IBM® SPSS® 22.0 Software für Statistiken ausgewertet.

Für den Vergleich der Symptommhäufigkeiten zwischen den vier Kohorten wurde ein Chi- Quadrat- Test mit manueller Bonferoni- Korrektur für multiple Test verwendet (4 Kohorten: $p=0,05/4=0,0125$). Da die Stichprobengröße zwischen den Kohorten unterschiedlich war, wurden zum Vergleich der Dauer der Symptome ein non-parametrischer Test, der Kruskal-Wallis-Test mit post-hoc Dunn-Test für paarweise Vergleiche, angewendet.

Im ersten Schritt wurden in dieser Arbeit die demografischen Daten der vier Kohorten analysiert. Die klinischen Daten gliedern sich in die Auswertung der

Prävalenz der Symptome, angegeben in ganzen Zahlen und Prozent. Und die Dauer der Symptome von der Erstmanifestation bis zur ED Parkinson, angegeben in Median und Range mit Minimum und Maximum.

Die Ergebnisse der Auswertung wurden entsprechend der Konventionen in der Literatur mit einem p-Wert gleich oder kleiner 5% ($p = \leq 0,05$) als signifikant gewertet [86].

2.4 Beitrag der Promovendin

Zu den Aufgaben der Doktoranden gehörten die Dokumentation der Ergebnisse und die Betreuung der Probanden während der Untersuchungen, ausgenommen der neurologischen Untersuchung und der fakultativen Lumbalpunktion. Um eine gleichbleibende Qualität der Studiendurchführung zu gewährleisten, wurde jeder Student zu Beginn seiner Tätigkeit in den Ablauf der Studie eingearbeitet. Der respektvolle Umgang und die Wertschätzung der Probanden sind bei einer klinischen Studie stets obligat.

3 Ergebnisse

Die folgenden Ergebnisse beziehen sich auf die Daten der drei PD-Gruppen und der gesunden Kontrollgruppe. Insgesamt haben 130 Personen an der Studie teilgenommen. Die prozentuale Verteilung auf die verschiedenen Kohorten zeigt die Abbildung 9.

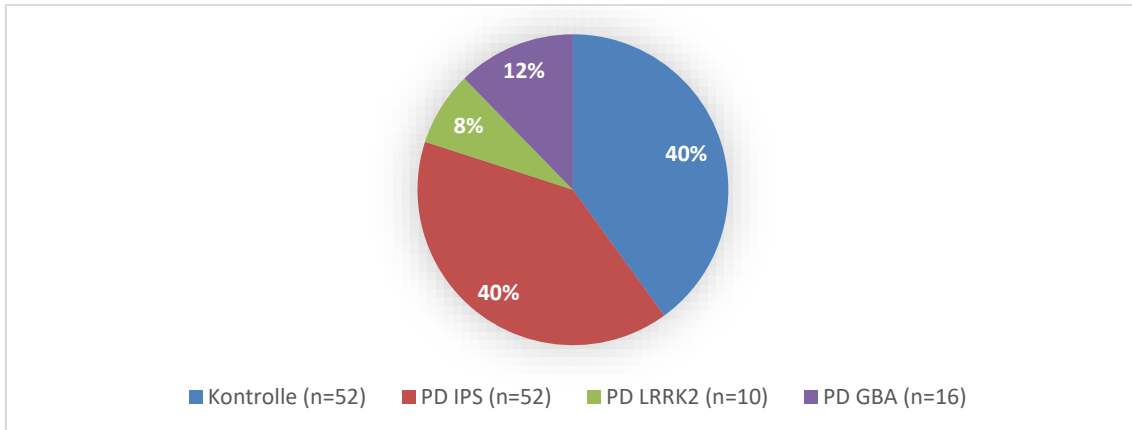


Abbildung 9: Prozentuale Verteilung der Kohorten

3.1 Demografische Daten

Hinsichtlich des Geschlechts waren, außer in der in der PD_{LRRK2}-Gruppe, mehr Männer als Frauen in jeder Kohorte vorhanden. Bei gleich großer Probandenzahl war auch das Verhältnis von Männern und Frauen bei den Kontrollen und IPS Patienten gleich. Die miteinander zu vergleichenden Kohorten zeigten hinsichtlich des Geschlechts keinen signifikanten Unterschied ($p=0,364$).

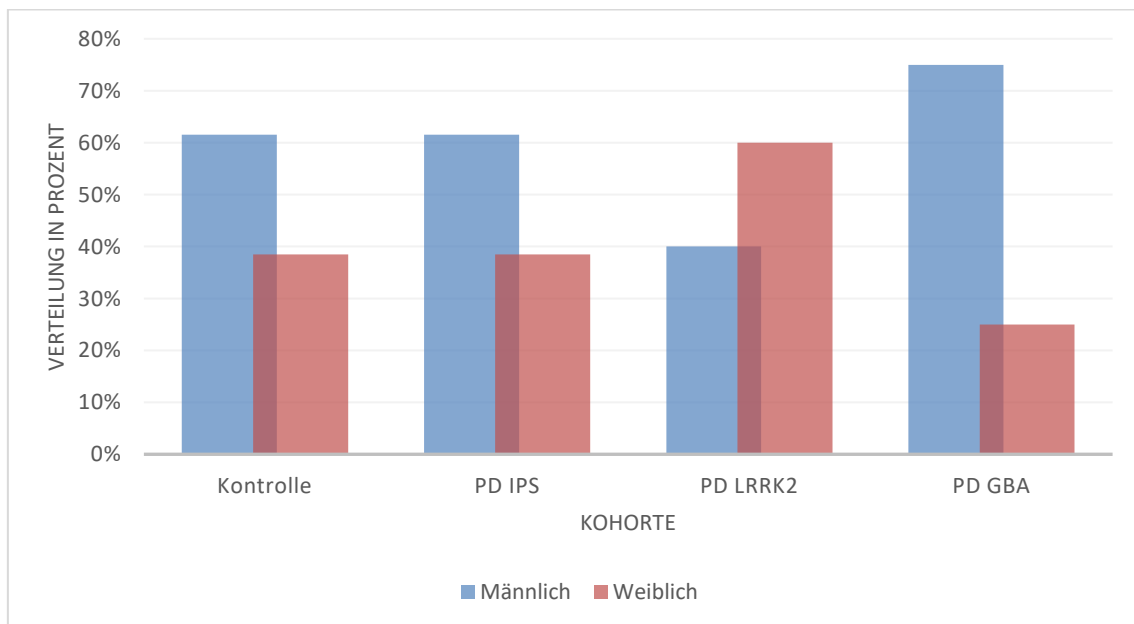


Abbildung 10: Prozentuale Verteilung der Geschlechter

Das Alter zum Erhebungszeitpunkt war im Median bei der gesunden Kontrollgruppe 67 Jahre. Die PD_{IPS}-Gruppe wies ein Alter von ebenfalls 67 Jahren auf. Die Probanden der PD_{LRRK2}-Gruppe waren im Median 64 Jahre alt und die PD_{GBA}- Gruppe war im Vergleich dazu mit 61 Jahre am jüngsten. Der p-Wert zeigte hinsichtlich des Alters zum Erhebungszeitpunkts keinen signifikanten Unterschied ($p=0,123$).

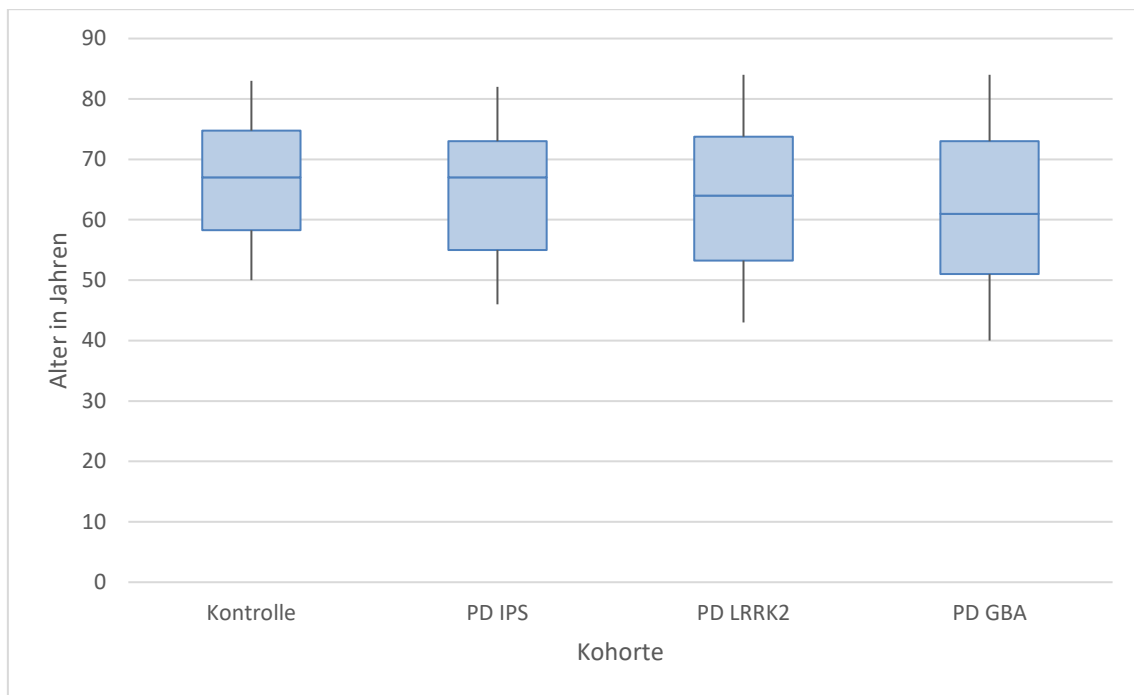


Abbildung 11: Verteilung der Altersstruktur zum Erhebungszeitpunkt als Median und Range mit Minimum und Maximum

Das Lebensalter bei Erstmanifestation der PD-Gruppen lag in der Kohorte der PD_{IPS} im Median bei 59 Jahren. Die PD_{LRRK2} Probanden präsentierten im Median mit 49 Jahren die ersten Symptome und die PD_{GBA} Probanden im Median mit 53 Jahren. Es wurde ein statistisches Signifikanzniveau erreicht ($p=0,038$), das sich jedoch im paarweisen Vergleich mit Korrektur für multiple Tests ohne signifikante Unterschiede zeigte (LRRK2 vs. IPS Trend 0,115).

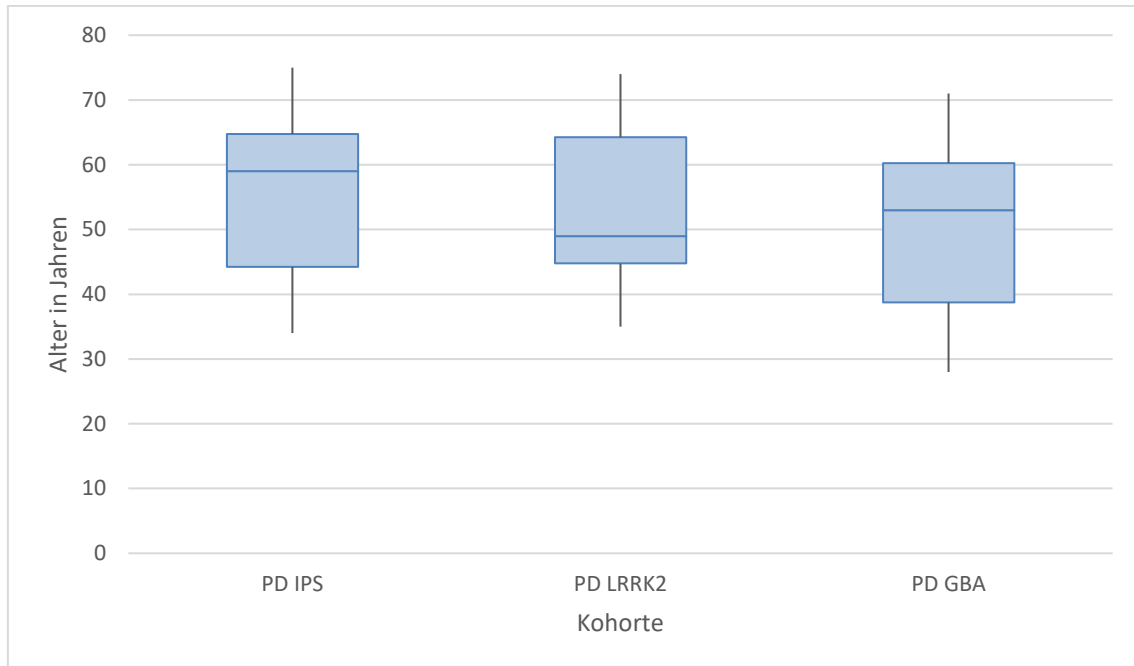


Abbildung 12: Lebensalter bei Erstmanifestation in Jahren als Median und Range mit Minimum und Maximum

Die Erkrankungsdauer von der Erstmanifestation bis zum Erhebungszeitpunkt (2007) war bei den Probanden der PD_{LRRK2} Kohorte mit 13 Jahren im Median am längsten, gefolgt von den Probanden der PD_{GBA} Kohorte mit 10 Jahren. Die Erkrankungsdauer zeigte sich bei der PD_{IPS} Kohorte am kürzesten mit 8 Jahren. Vergleicht man die Spannweite der verschiedenen Kohorten miteinander, so zeigt sich, dass diese bei der Gruppe der PD_{GBA} Probanden deutlich am geringsten ausfällt.

Es wird kein signifikanter Unterschied in der Erkrankungsdauer von Erstmanifestation bis zum Erhebungszeitpunkt festgestellt ($p=0,057$).

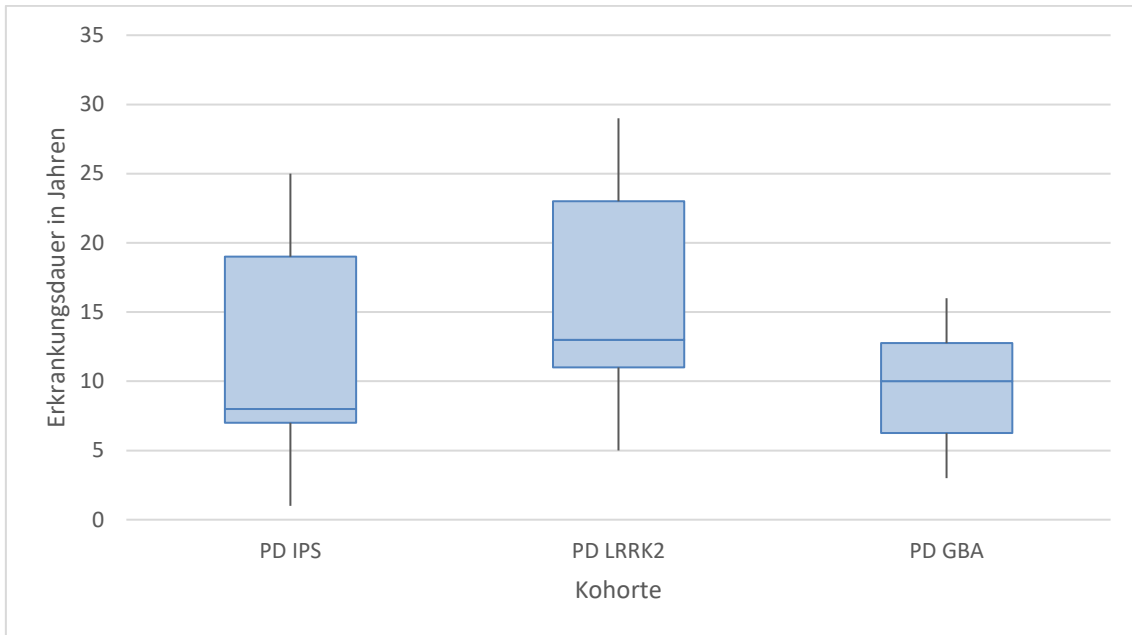


Abbildung 13: Erkrankungsdauer von Erstmanifestation bis zum Erhebungszeitpunkt (2007) in Jahren als Median und Range

Die detaillierten Werte der demografischen Daten sind in Tabelle 2 zur Übersicht zusammengefasst.

Tabelle 2 Übersicht über die demografischen Daten

	Kontrolle (N=52)	IPS (N=52)	LRRK2 (N=10)	GBA (N=16)	P- Werte
Männliches Geschlecht (in Prozent)	62%	62%	40%	75%	0,364
Alter zum Erhebungszeitpunkt ²	67 (50- 83)	67 (46- 82)	64 (43- 84)	61 (40-84)	0,123
Alter bei EM ²	-	59 (34- 75)	49 (35- 74)	53 (28- 71)	0,038 ¹
Krankheitsdauer von ED zu 2007 ²	-	8 (1- 25)	13 (5- 29)	10 (3- 16)	0,057

¹ paarweise Vergleich mit Korrektur für multiple Test ohne signifikante Unterschiede (LRRK2 vs. IPS Trend 0,115)

² Median und Range, in Jahren

3.2 Klinische Daten

3.2.1 Prävalenz der Prodromalsymptome

Im folgenden Kapitel soll auf die Prävalenz der einzelnen Symptome in der Phase vor der Erstdiagnose eingegangen werden. Diese wurden im Fragebogen einmalig im Jahr 2007 zu Beginn der Studie abgefragt, es handelt sich für die bereits erkrankten Individuen somit um eine retrospektive Erhebung.

3.2.1.1 Neuropsychiatrische Symptome

Die folgende Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die Prävalenz der neuropsychiatrischen Symptome.

Tabelle 3: Prävalenz der neuropsychiatrischen Symptome angegeben in ganzen Zahlen (Prozent).

	Kontrolle (N=52)	PD _{IPS} (N=52)	PD _{LRRK2} (N=10)	PD _{GBA} (N=16)	P- Werte
Depression	5 (10%)	15 (29%) *	0 (0%)	10 (63%) ++, °	0,000
Angststörung	1 (2%)	9 (17%) *	0 (0%)	3 (19%)	0,025
Gedrückte Stimmung	6 (12%)	21 (40%) *, §	0 (0%)	10 (63%) ++, °	0,000
Antriebsschwäche	4 (8%)	17 (33%) *	1 (10%)	11 (69%) ++, \$, °	0,000
Denkverlangsamung	15 (29%)	14 (27%)	1 (10%)	5 (31%)	0,636
Wortfindungs- störungen	23 (44%)	17 (33%)	1 (10%)	7 (44%)	0,170
Vergesslichkeit	27 (52%)	21 (40%)	1 (10%)	6 (38%)	0,091

Anmerkung 1: Die folgenden Symbole dienen der Darstellung der P-Werte im paarweisen Gruppenvergleich:
 * PD_{IPS} vs. Kontrolle, § PD_{IPS} vs. PD_{LRRK2}, + PD_{GBA} vs. Kontrolle, \$ PD_{GBA} vs. PD_{IPS}, ° PD_{GBA} vs. PD_{LRRK2}.
 Die Darstellung der Signifikanz für den paarweisen Vergleich ist wie folgt: $p < 0,0125$ - $\geq 0,001$ = ein Symbol,
 **< 0,001= zwei Symbole.

Neuropsychiatrische Auffälligkeiten, die mit Hilfe des Fragebogens abgefragt wurden, zeigten sich vor allem bei den PD_{GBA}-Mutationsträgern. Sie lagen bei fast allen Items deutlich über den Werten der gesunden Kontrollgruppe, PD_{IPS}- und PD_{LRRK2}- Kohorte. Die PD_{GBA}-Mutationsträger litten vor der Diagnose am häufigsten an Zeichen einer Depression, wobei die Items gedrückte Stimmung und Antriebsschwäche als ein Symptom der Depression gesehen werden können. Die gesunde Kontrollgruppe und die PD_{IPS}-Gruppe gab im Fragebogen am häufigsten die Symptome Vergesslichkeit und Wortfindungsstörung an. Die

PD_{IPS}-Kohorte gab ebenfalls vermehrt Anzeichen einer Depression an. Auffällig ist die geringe Prävalenz von neuropsychiatrischen Symptomen bei der PD_{LRRK2}-Kohorte.

Es wurde ein signifikanter Unterschied bei den Symptomen Depression, Angststörung, gedrückte Stimmung und Antriebsschwäche festgestellt. Beim Post-hoc Mehrfachvergleich zeigt sich, dass diese Unterschiede durch die PD_{GBA}-Mutationsträger und durch die Kohorte mit idiopathischem Parkinson-Syndrom entstehen.

3.2.1.2 Schlaf

Tabelle 4: Prävalenz der schlafbezogenen Symptome angegeben in ganzen Zahlen (Prozent).

	Kontrolle (N=52)	PD _{IPS} (N=52)	PD _{LRRK2} (N=10)	PD _{GBA} (N=16)	P- Werte
Einschlafprobleme	9 (17%)	11 (21%)	2 (20%)	3 (19%)	0,968
Durchschlafprobleme	17 (33%)	17 (33%)	2 (20%)	10 (63%)	0,089
Lebhafte Träume	7 (13%)	11 (21%)	2 (20%)	11 (69%) ++, \$\$	0,000
Alpträume	2 (4%)	11 (21%) *	1 (10%)	4 (25%)	0,037
Schreien/Sprechen im Schlaf	7 (13%)	14 (27%)	2 (20%)	10 (63%) ++, \$	0,001
Bewegen im Schlaf	3 (6%)	14 (27%) *	2 (20%)	8 (50%) ++	0,001

Anmerkung 2: Die folgenden Symbole dienen der Darstellung der P-Werte im paarweisen Gruppenvergleich:
 * PD_{IPS} vs. Kontrolle, § PD_{IPS} vs. PD_{LRRK2}, + PD_{GBA} vs. Kontrolle, \$ PD_{GBA} vs. PD_{IPS}, ° PD_{GBA} vs. PD_{LRRK2}.
 Die Darstellung der Signifikanz für den paarweisen Vergleich ist wie folgt: p < 0,0125- ≥0,001= ein Symbol,
 **< 0,001= zwei Symbole.

Bei den schlafbezogenen Symptomen zeigten sich signifikante Unterschiede in den Items: Lebhaftes Träumen, Alpträume, Schreien/Sprechen im Schlaf und Bewegen im Schlaf. Bei jedem der vier Items lagen die Werte der PD_{GBA}-Kohorte deutlich über den Werten der anderen Kohorten. Die Prävalenz lag bei der PD_{LRRK2}-Gruppe im Schnitt unter denen der anderen Gruppen. Alle diese Symptome können als Zeichen einer REM- Schlafstörung gesehen werden.

3.2.1.3 Autonome Störungen

Tabelle 5: Prävalenz der autonomen Störungen angegeben in ganzen Zahlen (Prozent).

	Kontrolle (N=52)	PD _{IPS} (N=52)	PD _{LRRK2} (N=10)	PD _{GBA} (N=16)	p- Werte
Schwitzen	17 (33%)	20 (38%)	0 (0%)	6 (38%)	0,123
Talgproduktion	5 (10%)	6 (12%)	1 (10%)	4 (25%)	0,421
Schwindel	7 (13%)	12 (23%)	1 (10%)	6 (38%)	0,146

Anmerkungen 3: Die folgenden Symbole dienen der Darstellung der p-Werte im paarweisen Gruppenvergleich: * PD_{IPS} vs. Kontrolle, § PD_{IPS} vs. PD_{LRRK2}, + PD_{GBA} vs. Kontrolle, \$ PD_{GBA} vs. PD_{IPS}, ° PD_{GBA} vs. PD_{LRRK2}. Die Darstellung der Signifikanz für den paarweisen Vergleich ist wie folgt: p < 0,0125- ≥0,001= ein Symbol, ** < 0,001= zwei Symbole.

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der autonomen Symptome. Das Symptom Schwitzen fand sich bei den Kohorten gesunde Kontrolle, PD_{IPS} und PD_{GBA} am häufigsten. Die PD_{LRRK2}-Kohorte zeigt, dem Trend folgend, die geringsten Symptome vor der Erstdiagnose.

3.2.1.4 Gastrointestinale Störungen

Tabelle 6: Prävalenz der gastrointestinalen Störungen angegeben in ganzen Zahlen (Prozent).

	Kontrolle (N=52)	PD _{IPS} (N=52)	PD _{LRRK2} (N=10)	PD _{GBA} (N=16)	P-Werte
Verstopfung	4 (8%)	10 (19%)	2 (20%)	4 (25%)	0,235
Vermehrte Speichelproduktion	2 (4%)	11 (21%) *	1 (10%)	10 (63%) ++, \$, °	0,000

Anmerkung 4: Die folgenden Symbole dienen der Darstellung der P-Werte im paarweisen Gruppenvergleich: * PD_{IPS} vs. Kontrolle, § PD_{IPS} vs. PD_{LRRK2}, + PD_{GBA} vs. Kontrolle, \$ PD_{GBA} vs. PD_{IPS}, ° PD_{GBA} vs. PD_{LRRK2}. Die Darstellung der Signifikanz für den paarweisen Vergleich ist wie folgt: p < 0,0125- ≥0,001= ein Symbol, ** < 0,001= zwei Symbole

Bei den gastrointestinalen Symptomen zeigt sich ein signifikanter Unterschied bei dem Item vermehrte Speichelproduktion. Die Prävalenz liegt bei den PD_{GBA}-Mutationsträgern deutlich am höchsten und zeigt beim paarweisen Vergleich ohne Korrektur für multiple Test einen signifikanten Unterschied gegenüber allen drei anderen Kohorten. Es zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen der PD_{IPS}-Kohorte und der gesunden Kontrolle.

3.2.1.5 Sensorische Störungen

Tabelle 7: Prävalenz der sensorischen Störungen angegeben in ganzen Zahlen (Prozent).

	Kontrolle (N=52)	PD _{IPS} (N=52)	PD _{LRRK2} (N=10)	PD _{GBA} (N=16)	p-Werte
Farbsehschwäche	5 (10%)	2 (4%)	1 (10%)	2 (13%)	0,583
Riechstörungen	8 (15%)	21 (40%) *,§	1 (10%)	11 (69%) ++, ^{oo}	0,000

Anmerkung 5: Die folgenden Symbole dienen der Darstellung der p-Werte im paarweisen Gruppenvergleich: * PD_{IPS} vs. Kontrolle, § PD_{IPS} vs. PD_{LRRK2}, + PD_{GBA} vs. Kontrolle, \$ PD_{GBA} vs. PD_{IPS}, ° PD_{GBA} vs. PD_{LRRK2}. Die Darstellung der Signifikanz für den paarweisen Vergleich ist wie folgt: p < 0,0125- ≥0,001= ein Symbol, ** < 0,001= zwei Symbole

Bei den sensorischen Störungen zeigte sich ein signifikanter Unterschied beim Symptom Riechstörung, das mit Sniffin Sticks getestet wurde. Es tritt vermehrt bei der PD_{GBA} und PD_{IPS} Kohorte auf, wobei die Prävalenz bei den PD_{GBA}-Mutationsträgern am höchsten liegt. Bei der Farbsehschwäche zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

3.2.1.6 Überblick der Prävalenzen der nicht-motorischen prodromalen Symptome

Die Abbildung 14 gibt einen Überblick über die durchschnittliche Häufigkeit der retrospektiv erhobenen nicht-motorischen prodromalen Symptome in den verschiedenen Kohorten. Es wird deutlich, dass bei jedem Symptomkomplex die PD_{GBA}-Kohorte am häufigsten die jeweiligen Symptome aufweist. In dieser Übersicht zeigt sich, dass die PD_{GBA}-Kohorte mit 42% am meisten Symptome aufweist (letzter Teil der Graphik), gefolgt von den Probanden mit idiopathischem Parkinson mit 24%. Die Kontrolle weist mit 16% einen höheren Wert als die PD_{LRRK2}-Kohorte mit 10% auf.

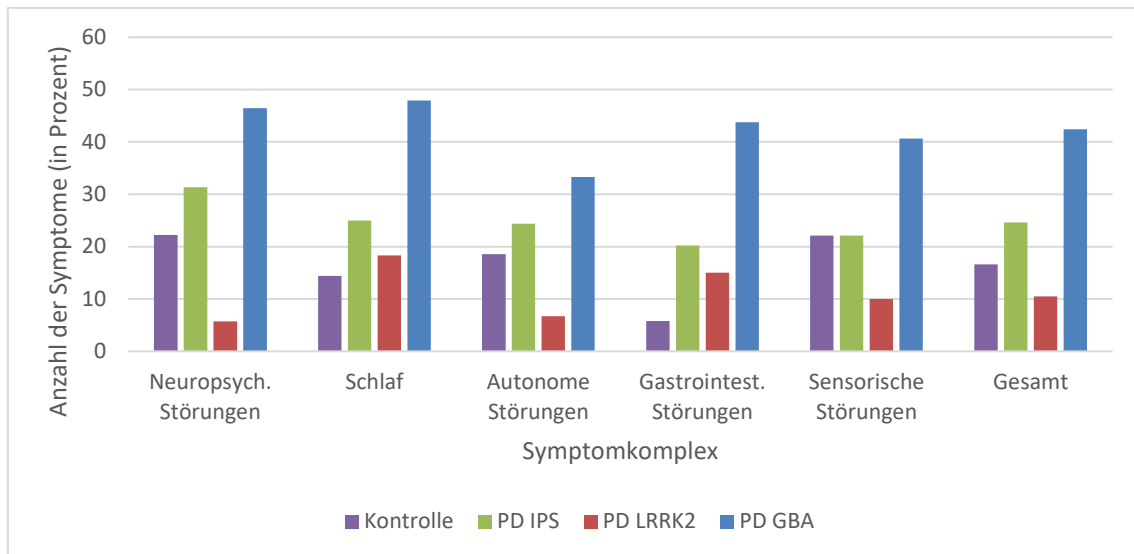


Abbildung 14: Übersicht über die retrospektiv erhobene Anzahl der Symptome (in Prozent) der nicht-motorischen prodromalen Symptome

3.2.2 Prävalenz der frühen motorischen Symptome

Im folgenden Kapitel soll die Prävalenz der frühen motorischen Symptome dargestellt werden. Diese wurden zusammen mit den nicht-motorischen prodromalen Symptomen im Fragebogen abgefragt, es handelt sich also ebenfalls um eine retrospektive Erhebung.

Tabelle 8: Prävalenz der frühen motorischen Symptome angegeben in ganzen Zahlen (Prozent).

	Kontrolle (N=52)	PD _{IPS} (N=52)	PD _{LRRK2} (N=10)	PD _{GBA} (N=16)	p-Wert
Feinmotorik	4 (8%)	44 (85%) **, §§	1 (10%)	12 (75%) ++, °°	0,000
Vermindertes Mitschwingen der Arme	3 (6%)	43 (83%) **, §§	1 (10%)	13 (81%) ++, °°	0,000
Verlangsamung	9 (17%)	36 (69%) **, §	2 (20%)	14 (88%) ++, °°	0,000
Leise Stimme	0 (0%)	11 (21%) **	1 (10%)	12 (75%) ++, \$\$, °	0,000
Undeutliche Sprache	4 (8%)	7 (13%)	1 (10%)	15 (94%) ++, \$\$, °°	0,000

Anmerkung 6: Die folgenden Symbole dienen der Darstellung der p-Werte im paarweisen Gruppenvergleich: * PD_{IPS} vs. Kontrolle, § PD_{IPS} vs. PD_{LRRK2}, + PD_{GBA} vs. Kontrolle, \$ PD_{GBA} vs. PD_{IPS}, ° PD_{GBA} vs. PD_{LRRK2}. Die Darstellung der Signifikanz für den paarweisen Vergleich ist wie folgt: p < 0,0125- ≥0,001= ein Symbol, ** < 0,001= zwei Symbole.

Die Prävalenz aller frühen motorischen Symptome zeigt einen signifikanten Unterschied. Die PD_{GBA}-Mutationsträger weisen in allen fünf Items einen sehr hohen Wert auf. Außer in den Items Feinmotorik und vermindertes Mitschwingen

der Arme, bei denen die PD_{IPS}-Kohorte die höchsten Werte aufzeigt, liegt die PD_{GBA}-Kohorte mit ihrem Wert am höchsten. Auch in der Übersicht Abb. 15 wird dieser Trend deutlich. Im Gesamtmittelwert zeigen die GBA-Mutationsträger mit 82% einen sehr hohen Wert, gefolgt von den Probanden mit idiopathischem Parkinson mit 54%. Die PD_{LRRK2}-Kohorte und die gesunde Kontrollgruppe zeigen mit 12% und 7% niedrige Werte.

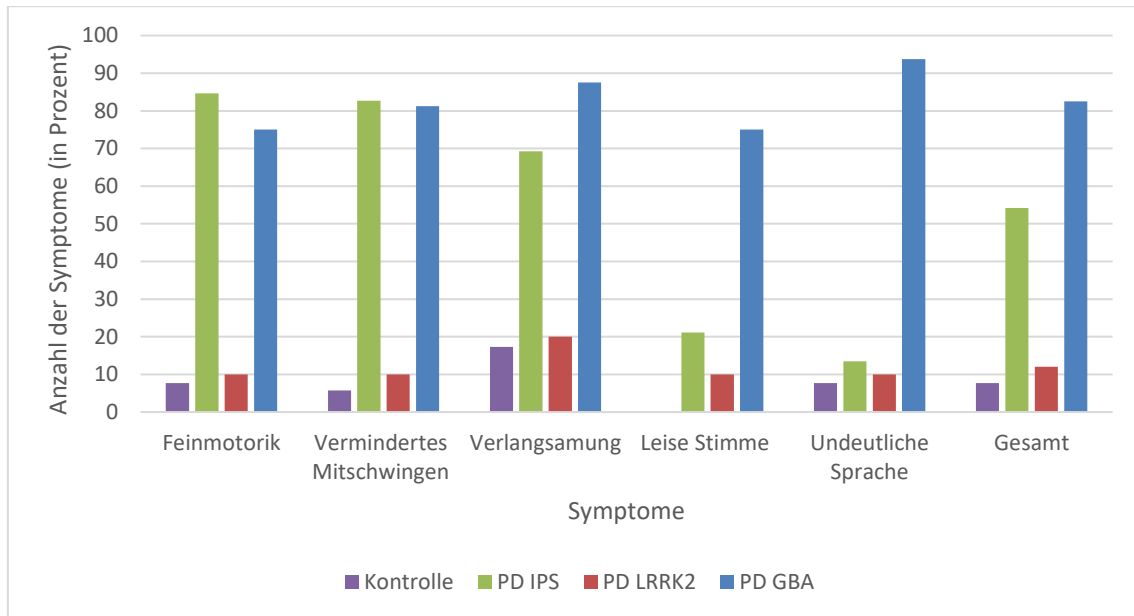


Abbildung 15: Übersicht über die Prävalenz der Symptome (in Prozent) der frühen motorischen Symptome

3.2.3 Übersicht der Prävalenz der Prodromalsymptome

Die Abbildung 16 gibt einen Überblick über die Prävalenz aller Prodromalsymptome und eine Aufgliederung in nicht-motorischen und frühe motorische Symptome. Es wird noch einmal deutlich, dass die PD_{GBA}-Kohorte im Durchschnitt aller Prodromalsymptome mit 62% den höchsten Wert aufzeigt, gefolgt von der PD_{IPS}-Gruppe, die mit 39% den zweithöchsten Wert aufweist. Die PD_{LRRK2}-Kohorte zeigt im Mittel die wenigsten Symptome und liegt mit 11% noch hinter der gesunden Kontrollgruppe mit 12%.

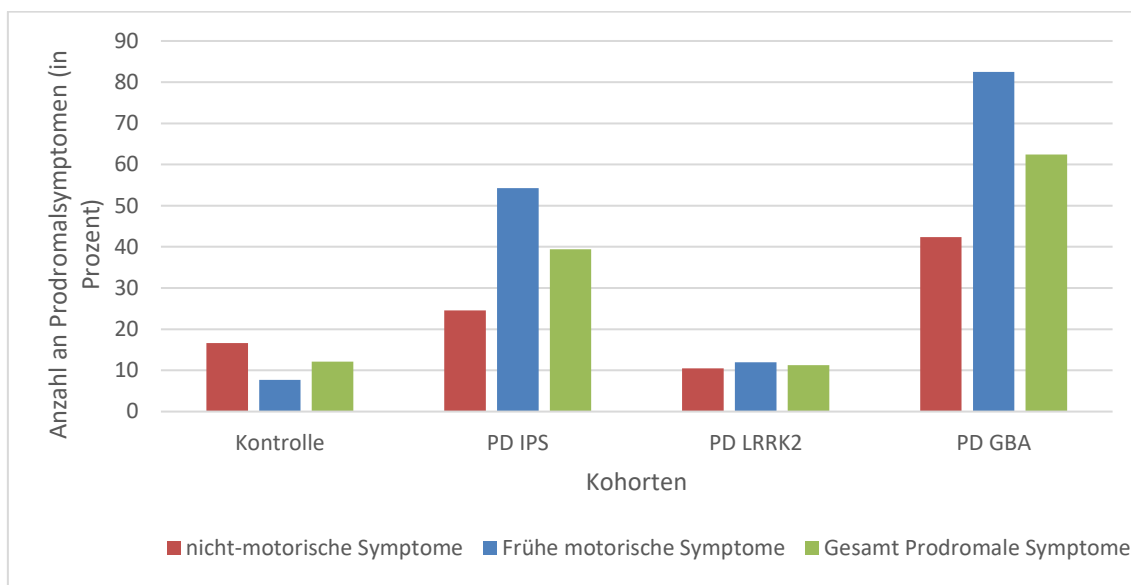


Abbildung 16: Gesamtübersicht über die Prävalenz der Prodromalsymptome (in Prozent)

3.2.4 Zeitliche Dauer der Symptome bis zur Konversion

Die Patienten wurden nach der zeitlichen Dauer der Symptome vom ersten Auftreten bis zur ED befragt. Die Kontrollgruppe wurde bei diesem Teil aufgrund der fehlenden Konversion aus der Befragung ausgeschlossen.

Die folgenden Kapitel geben einen Überblick über die Ergebnisse.

3.2.5 Dauer der NMS bis zur Konversion

3.2.5.1 Neuropsychiatrische Symptome

Tabelle 9: Dauer der Symptome vom ersten Auftreten bis zur ED (in Jahren), angegeben als Median und Range (mit Minimum und Maximum). Das [n] entspricht der Prävalenz.

	PD _{IPS} (N=52)	PD _{LRRK2} (N=10)	PD _{GBA} (N=16)	p- Werte	PD _{GBA} vs PD _{IPS}	PD _{GBA} vs PD _{LRRK2}	PD _{IPS} vs PD _{LRRK2}
Depression	10 (1 - 23) [n=15]	-	4,5 (2- 10) [n=10]	0,171			
Angststörung	20 (1- 20) [n=9]	-	4 (1- 5) [n=3]	0,037			
Gedrückte Stimmung	10 (1- 23) [n=21]	-	4,5 (2- 10) [n=10]	0,064			
Antriebsschwäche	10 (1- 20) [n=17]	5 (5-5) [n=1]	4 (2- 8) [n=11]	0,415			
Denkverlangsamung	2 (1- 10) [n=14]	2 (2-2) [n=1]	5 (2- 15) [n=5]	0,075			
Wortfindungs- störungen	2 (1- 10) [n=17]	2 (2-2) [n=1]	2 (1- 10) [n=7]	0,970			
Vergesslichkeit	2 (1- 10) [n=21]	2 (2-2) [n=1]	2,5 (1- 10) [n=6]	0,926			

In der Tabelle 10 zeigt sich, dass die Kohorte mit idiopathischem Parkinson die höchsten Werte für die Dauer der Symptome aufweist. In fast allen Items lagen ihre Werte deutlich über denen der anderen beiden Gruppen. Die PD_{GBA} und PD_{LRRK2}- Mutationsträger wiesen mit 2- 5 Jahren im Median relativ kurze Zeitspannen auf.

Das Item Angststörung zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen den Kohorten PD_{IPS} und PD_{GBA}, im paarweisen Vergleich unter Berücksichtigung einer Korrektur für multiple Test zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede.

3.2.5.2 Schlaf

Tabelle 10: Dauer der Symptome vom ersten Auftreten bis zur ED (in Jahren), angegeben als Median und Range (mit Minimum und Maximum). Das [n] entspricht der Prävalenz.

	PD _{IPS} (N=52)	PD _{LRRK2} (N=10)	PD _{GBA} (N=16)	p- Werte	PD _{GBA} vs PD _{IPS}	PD _{GBA} vs PD _{LRRK2}	PD _{IPS} vs PD _{LRRK2}
Einschlafprobleme	5 (1- 30) [n=11]	0 (0-30) [n=2]	4 (1- 5) [n=3]	0,361			
Durchschlaf- probleme	5 (1- 20) [n=17]	38 (30- 46) [n=2]	3,5 (1- 8) [n=10]	0,010	0,168	0,014	0,165
Lebhafte Träume	10 (1- 20) [n=11]	5 (0- 20) [n=2]	8 (1- 20) [n=11]	0,507			
Alpträume	10 (1- 30) [n=11]	2,5 (0- 5) [n=1]	8 (5- 10) [n=4]	0,191			
Schreien/Sprechen im Schlaf	5 (2- 45) [n=14]	1 (0- 5) [n=2]	5 (1- 20) [n=10]	0,129			
Bewegen im Schlaf	5,5 (2- 30) [n=14]	1 (0- 5) [n=2]	6 (1- 20) [n=8]	0,121			

Bei der Kategorie Schlaf zeigt sich, dass die längste Phase der Symptome vor der ED die Kohorte PD_{IPS} hat, sowohl im Median als auch in der Range. Die Kohorten PD_{LRRK2} und PD_{GBA} liegen deutlich unter diesen Werten, ausgenommen das Item Durchschlafprobleme, das einen signifikanten Unterschied zwischen diesen beiden Kohorten aufweist. Im paarweisen Vergleich zeigt sich, dass die lange Symptomphase der Kohorte PD_{LRRK2} im Vergleich zu PD_{GBA} einen signifikanten Unterschied aufweist.

3.2.5.3 Autonome Störungen

Tabelle 11: Dauer der Symptome vom ersten Auftreten bis zur ED (in Jahren), angegeben als Median und Range (mit Minimum und Maximum). Das [n] entspricht der Prävalenz.

	PD _{IPS} (N=52)	PD _{LRRK2} (N=10)	PD _{GBA} (N=16)	p- Werte	PD _{GBA} vs PD _{IPS}	PD _{GBA} vs PD _{LRRK2}	PD _{IPS} vs PD _{LRRK2}
Schwitzen	5 (1- 40) [n=20]	-	4 (3- 10) [n=6]	0,084			
Talgproduktion	3 (1- 20) [n=6]	5 (5-5) [n=1]	4,5 (4- 10) [n=4]	0,432			
Schwindel	5 (3- 20) [n=12]	0,5 (0- 1) [n=1]	3 (1- 20) [n=6]	0,057			

Bei dem Symptomkomplex Autonome Störungen konnten wir keinen signifikanten Unterschied detektieren. Die Kohorte PD_{IPS} hat, außer beim Item Talgproduktion, die höchsten Werte für die längste Dauer bis zur ED mit den höchsten Werten im Minimum und Maximum.

3.2.5.4 Gastrointestinale Störungen

Tabelle 12: Dauer der Symptome vom ersten Auftreten bis zur ED (in Jahren), angegeben als Median und Range (mit Minimum und Maximum). Das [n] entspricht der Prävalenz.

	PD _{IPS} (N=52)	PD _{LRRK2} (N=10)	PD _{GBA} (N=16)	p- Werte	PD _{GBA} vs PD _{IPS}	PD _{GBA} vs PD _{LRRK2}	PD _{IPS} vs PD _{LRRK2}
Verstopfung	20 (10- 30) [n=10]	25 (20- 30) [n=2]	7 (4- 13) [n=4]	0,017	0,051	0,033	0,981
vermehrte Speichelproduktion	6 (1- 20) [n=11]	0,5 (0- 1) [n=1]	3,5 (1- 15) [n=10]	0,057			

Beim Symptom Verstopfung zeigt sich, dass die PD_{LRRK2}-Mutationsträger mit 25 Jahren im Median den höchsten Wert zeigen. Der Unterschied zwischen den drei Kohorten ist signifikant. Im paarweisen Vergleich zeigt sich, dass die kurze Symptomphase der PD_{GBA}-Mutationsträgern imponiert. Die vermehrte Speichelproduktion zeigt keinen signifikanten Unterschied.

3.2.5.5 Sensorische Störungen

Tabelle 13: Dauer der Symptome vom ersten Auftreten bis zur ED (in Jahren), angegeben als Median und Range (mit Minimum und Maximum). Das [n] entspricht der Prävalenz.

	PD _{IPS} (N=52)	PD _{LRRK2} (N=10)	PD _{GBA} (N=16)	p- Werte	PD _{GBA} vs PD _{IPS}	PD _{GBA} vs PD _{LRRK2}	PD _{IPS} vs PD _{LRRK2}
Farbsehschwäche	23 (10- 37) [n=2]	26 (26- 26) [n=1]	4 (4- 4) [n=2]	0,206			
Riechstörungen	10 (1- 56) [n=21]	4 (4- 4) [n=1]	6 (1- 25) [n=11]	0,305			

Bei den sensorischen Störungen konnten wir keine signifikanten Unterschiede aufzeigen. Die PD_{LRRK2} Mutationsträger zeigen beim Item Farbsehschwäche die längste Dauer, gefolgt von der Kohorte PD_{IPS}. Der Wert der GBA- Kohorte liegt deutlich unter diesen beiden Werten, eine Farbsehschwäche tritt somit kurz vor der Konversion auf.

Die Riechstörung tritt bei der PD_{IPS} Kohorte am frühesten vor der ED auf, mit einer breiten Range von bis zu 56 Jahren vor der ED. Die Werte der PD_{LRRK2} und PD_{GBA} Mutationsträgern liegen unter diesen Werten.

3.2.6 Vergleich der Dauer der NMS bis zur Konversion

In der Übersicht zeigt sich deutlich, dass die PD_{GBA}- Kohorte die kürzeste Prodromalphase aufweist. Mit den Ausnahmen der Neuropsychiatrischen Störungen und Autonomen Störungen zeigt die zeitliche Dauer vom ersten Auftreten der Symptome bis zur Konversion bei den PD_{GBA} Mutationsträgern die niedrigsten Werte. Bei dem Item Schlaf zeigt die PD_{LRRK2} Kohorte die höchsten Werte.

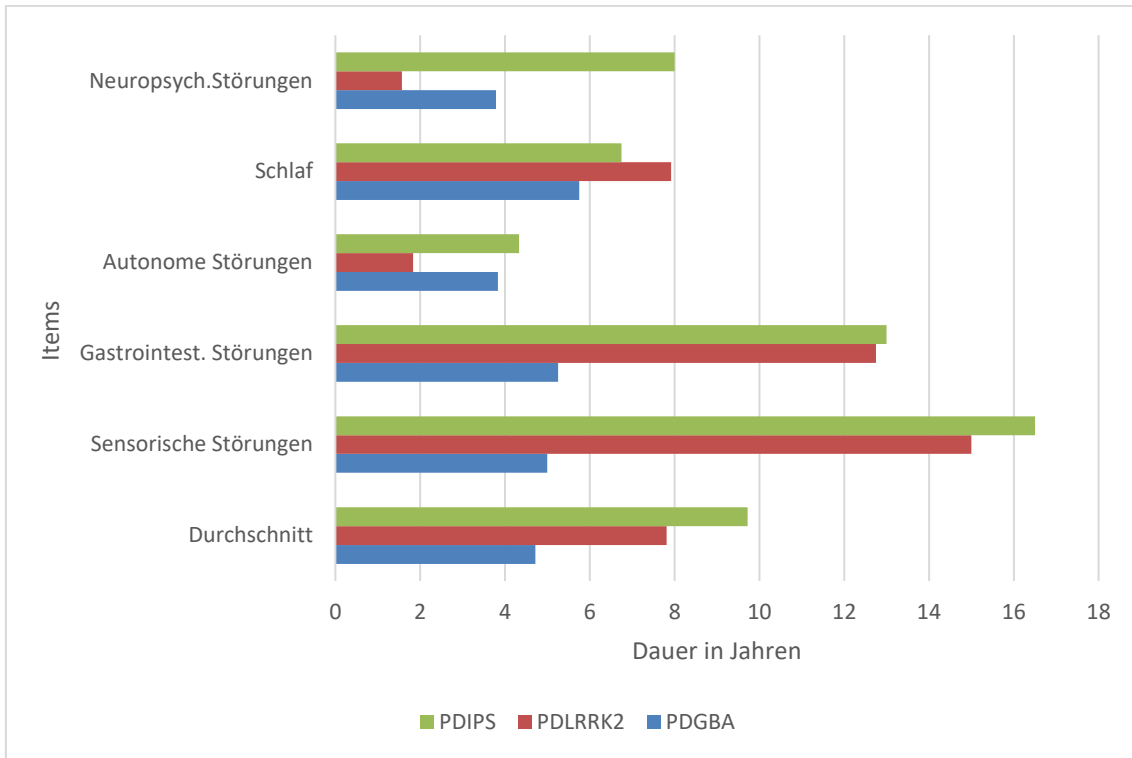


Abbildung 17: Übersicht über die durchschnittliche Dauer der nicht-motorischen Symptome vom ersten Auftreten bis zur ED (in Jahren), sortiert nach Items und im Gesamtdurchschnitt

3.2.7 Dauer der frühen motorischen Symptome bis zur Konversion

Tabelle 14: Dauer der Symptome vom ersten Auftreten bis zur ED (in Jahren), angegeben als Median und Range (mit Minimum und Maximum). Das [n] entspricht der Prävalenz.

	PD _{IPS} (N=52)	PD _{LRRK2} (N=10)	PD _{GBA} (N=16)	p- Werte	PD _{GBA} vs PD _{IPS}	PD _{GBA} vs PD _{LRRK2}	PD _{IPS} vs PD _{LRRK2}
Feinmotorik	2 (1- 19) [n=44]	0 (0- 3) [n=1]	4,5 (1- 15) [n=12]	0,007	0,025	0,023	0,440
Vermindertes Mitschwingen der Arme	1 (1- 17) [n=43]	0 (0- 3) [n=1]	5 (1- 15) [n=13]	0,000	0,000	0,011	0,772
Verlangsamung	2,5 (1- 10) [n=36]	0,5 (0- 5) [n=2]	3,5 (1- 15) [n=14]	0,031	0,162	0,047	0,440
Leise Stimme	2 (1- 20) [n=11]	0 (0- 2) [n=1]	3 (1- 10) [n=12]	0,111			
Undeutliche Sprache	5 (1-5) [n=7]	1 (0- 2) [n=1]	2,5 (1-10) [n=15]	0,109			

Bei den drei Symptomen Feinmotorik, vermindertes Mitschwingen der Arme und Verlangsamung konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Bei jedem dieser Items liegt der Wert der PD_{GBA}-Mutationsträgern am höchsten. Alle Werte sind im Vergleich zu den nicht-motorischen prodromalen Symptomen auffallend niedrig, d.h. die Symptome treten kurz vor der Konversion auf.

Die Abbildung 17 gibt eine schematische Übersicht über die Dauer (in Jahren) vom ersten Auftreten der Symptome bis zur ED.

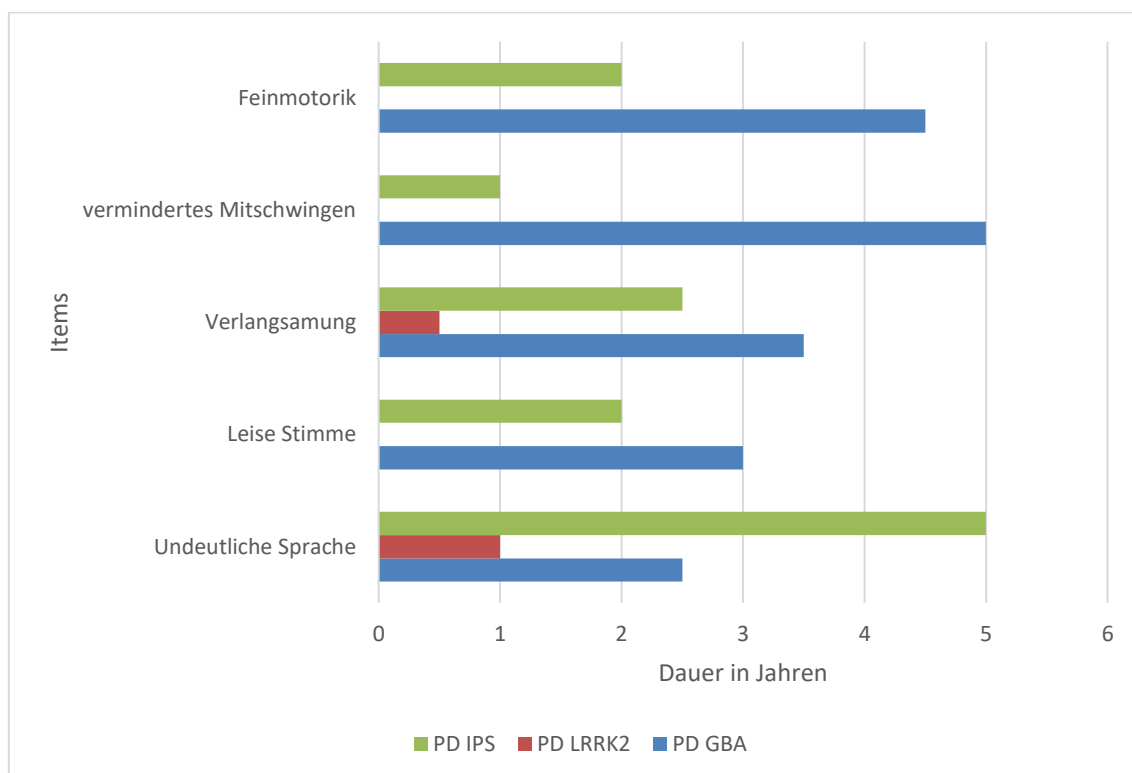


Abbildung 18: Dauer des ersten Auftretens der frühen motorischen Symptome bis zur ED (in Jahren)

3.2.8 Vergleich der NMS und der frühen motorischen Symptome hinsichtlich der durchschnittlichen Dauer bis zur Konversion

Im Vergleich der durchschnittlichen Dauer des ersten Auftretens der frühen motorischen Symptome und der NMS bis zur ED zeigt sich anschaulich die große zeitliche Diskrepanz der zwei untersuchten Symptomkomplexe. Die ersten NMS treten, unabhängig von der Kohorte, circa 2 bis 9 Jahre vor den ersten motorischen Symptomen auf. Dabei ist die Prodromalphase der nicht-motorischen Symptome der PD_{IPS}-Kohorte zeitlich am längsten, gefolgt von der PD_{LRRK2}-Kohorte. Die Prodromalphase der nicht-motorischen Phase der PD_{GBA}-Kohorte ist am kürzesten, dabei treten die frühen motorischen Symptome

durchschnittlich am frühesten in der Prodromalphase auf. Der zeitliche Beginn zwischen NMS und frühen motorischen Symptomen ist zeitlich am kürzesten. In der Gruppe der PD_{LRRK2}-Patienten traten die frühen motorischen Symptome erst kurz vor der ED auf. Es liegt eine längere Phase zwischen Beginn der NMS und frühen motorischen Symptomen.

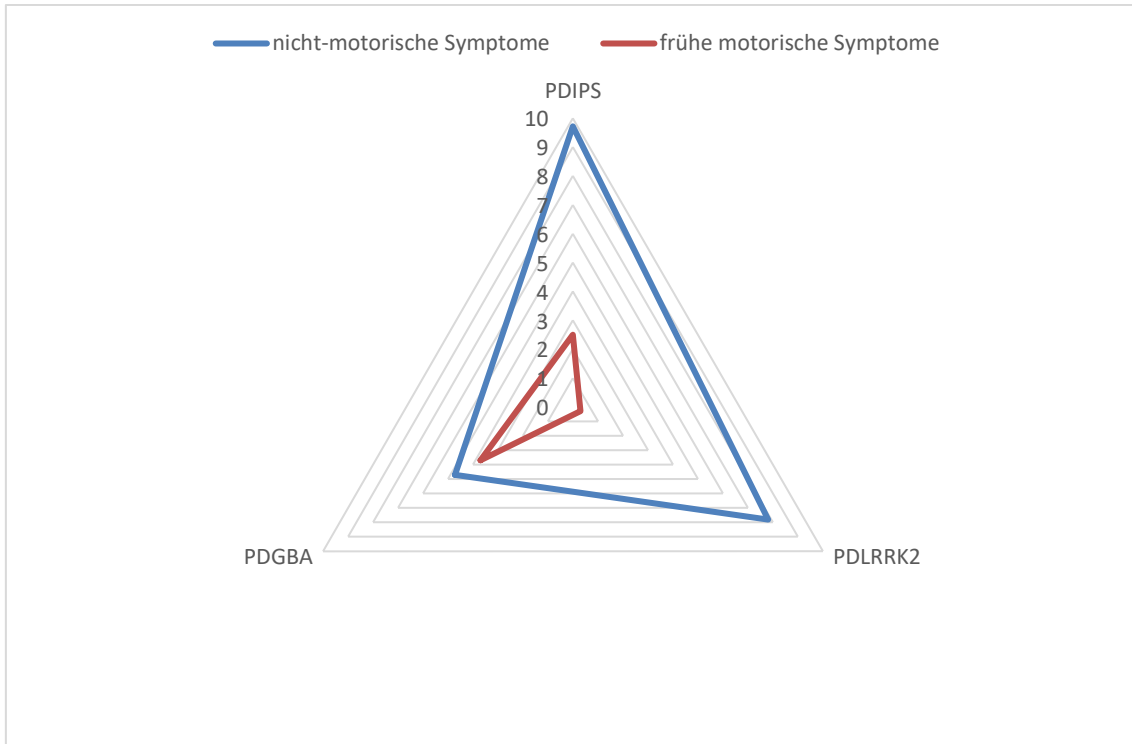


Abbildung 19: Vergleich der durchschnittlichen Dauer (in Jahren) des ersten Auftretens der Symptome bis zur Konversion

4 Diskussion

Seit einiger Zeit ist die frühzeitige Erkennung von Prodromalmarkern bei dem PS ein wichtiger Teil der Forschung geworden. Der Hintergrund dieser Überlegungen ist, dass man Erkrankten und Risikogruppen frühzeitig eine neuroprotektive Therapie zukommen lassen will. Derzeit beginnt die Therapie meist im fortgeschrittenen Stadium und kann die fortschreitende Progression verhindern bzw. verlangsamen. Eine Behandlung, bevor eine Mehrzahl der dopaminergen Neuronen untergegangen ist, könnte eine Verbesserung des Krankheitsverlaufes bewirken. Die Identifikation von Risikogruppen wie der familiären Parkinson-Erkrankung, ermöglicht die Beobachtung des Krankheitsverlaufes bei asymptomatischen Mutationsträgern bis zur Konversion. Außerdem können weitere Risikofaktoren und protektive Faktoren, die den Krankheitsverlauf beeinflussen, untersucht werden. Die Prävalenz und der zeitliche Verlauf des Krankheitsprozesses scheinen bei Parkinson-Patienten mit unterschiedlichen genetischen Veränderungen different zu sein.

Die vorliegende Arbeit will aufzeigen, welche Frühsymptome bei unterschiedlichen genetischen Kohorten mit welcher Prävalenz auftreten und welche zeitlichen Verläufe bis zur Konversion bestehen. Es soll hinterfragt werden, ob Rückschlüsse auf den Krankheitsverlauf bei den verschiedenen Kohorten gezogen werden können und ob es sogar möglich wäre spezifische prädiktive Marker zu finden. Zur Analyse von parkinsonspezifischen und mutationsspezifischen Veränderungen wurden in dieser Arbeit drei verschiedene Kohorten ausführlich miteinander verglichen. Es wurden Patienten mit klinisch gesichertem idiopathischen Parkinson Syndrom sowie Patienten mit klinisch und genetisch gesicherter LRRK2 und GBA- Mutation in die Studie aufgenommen. Das Ziel ist die Darstellung des zeitlichen Verlaufs der krankheitsspezifischen Veränderungen in der Prodromalphase bei den drei Kohorten.

Zum Vergleich wurde eine gesunde Kontrollgruppe den drei Kohorten gegenübergestellt, die bezüglich des Geschlechts und Geburtsjahrganges angepasst wurde.

4.1 Klinische Daten

Hinsichtlich des Lebensalters und des Geschlechts lassen sich alle vier Kohorten miteinander vergleichen.

Betrachtet man das Alter bei der Erstmanifestation der symptomatischen Patienten- Gruppen zeigt sich ein signifikanter Unterschied. Die Probanden, die an einem IPS leiden, erkrankten wesentlich später (59 Jahre) als die Probanden mit einer LRRK2-Mutation (49 Jahre) oder mit einer GBA-Mutation (53 Jahre). Bei aufgrund des Studiendesigns ähnlichem Alter bei Studienbeginn kann man daher davon ausgehen, dass die Probanden mit einem IPS vor dem Erhebungszeitpunkt am kürzesten erkrankt waren (8 Jahre). Die Probanden mit LRRK2-Mutation (13 Jahre) und die Probanden mit GBA-Mutation (10 Jahren) waren länger vor dem Untersuchungszeitpunkt erkrankt.

Mit dieser Arbeit wird gezeigt, dass (I) Patienten mit einem Parkinson-Syndrom deutlich häufiger im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe an krankheitsspezifischen Symptomen während der Prodromalphase leiden und dass (II) die Prävalenz und Dauer sich in den verschiedenen genetischen Gruppen unterscheiden.

4.1.1 Krankheitsspezifische Studienergebnisse

Die Studie zeigt, dass Patienten mit einem PS häufiger an krankheitsspezifischen Symptomen leiden im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Am deutlichsten zeigt sich dieses bei den Items: Depression, Angst, REM-Schlafstörungen, vermehrte Speichelproduktion, Riechstörungen und frühe motorische Symptome.

Auch wenn viele der abgefragten Symptome im Alter häufiger auftreten und somit die Trennschärfe für die Identifikation von Prodromalsymptomen der Parkinson-Erkrankung erschweren, kann ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. In einer Arbeit von Gaenslen et al. mit idiopathischen Parkinson-Erkrankten wurde diese Beobachtung bereits publiziert. Es berichteten 98,8% aller Betroffenen bereits vor der Erstdiagnose Parkinson von Prodromalsymptomen. Im Durchschnitt wiesen die Patienten 7,6 Symptome auf. Dabei gab es bei den meisten abgefragten Symptomen einen signifikanten Unterschied zu der gesunden Kontrollgruppe [63].

4.1.2 Genspezifische Studienergebnisse

Im Detail betrachtet zeigt sich, dass die PD_{GBA}-Kohorte bei den nicht-motorischen Prodromalsymptomen deutlich die höchste Prävalenz aufzeigt, gefolgt von der PD_{IPS}-Kohorte. Diese Folgerung kann für alle signifikanten Ergebnisse gezogen werden. Andere Forschungsarbeiten decken sich mit diesen Erkenntnissen, bei denen gezeigt wurde, dass besonders die nicht-motorischen Symptome bei GBA-Mutation in der manifesten Erkrankungsphase deutlich ausgeprägter sind [53].

Die PD_{LRRK2}-Kohorte imponiert durch eine sehr geringe Prävalenz, besonders bei den neuropsychiatrischen Symptomen. Daraus lässt sich ableiten, dass die PD_{LRRK2}-Mutation einen milden Verlauf zeigt, passend zum milden Verlauf in der manifesten Phase.

Auch bei der zeitlichen Dauer der Symptome zeigt sich, dass sich die verschiedenen PD-Kohorten deutlich voneinander unterscheiden.

Die PD_{GBA}-Kohorte zeigt die kürzeste Prodromalphase mit einem eng beieinanderliegenden Beginn von nicht-motorischen und frühen motorischen Symptomen vor der Diagnose. Im Gegensatz dazu zeigen die Kohorten PD_{IPS} und PD_{LRRK2} längere Prodromalphasen. Die Probanden mit idiopathischem Parkinson zeigen dabei die längste Prodromalphase mit einem frühen Beginn von nicht-motorischen Symptomen und einem deutlich späteren Einsetzen von frühen motorischen Symptomen. Bei Probanden mit einer LRRK2-Mutation setzen die ersten nicht-motorischen Symptome später ein als bei den Probanden mit idiopathischem Parkinson. Dieses Einsetzen geschah zum Teil auch hier erst kurz vor der Erstdiagnose. Die Beobachtung, dass die frühen motorischen Symptome nach den nicht-motorischen Symptomen auftreten, kann auch hier gemacht werden. Insgesamt zeigt die PD_{LRRK2}-Kohorte nur eine sehr geringe Prävalenz und somit kann nur eine eingeschränkte Aussage über die Dauer der einzelnen Symptome gemacht werden.

Die Abbildung 18 zeigt, wie sich der zeitliche Beginn der nicht-motorischen und frühen motorischen Symptome bei den unterschiedlichen Kohorten unterscheidet. Dargestellt ist auch der Schweregrad der Symptome.

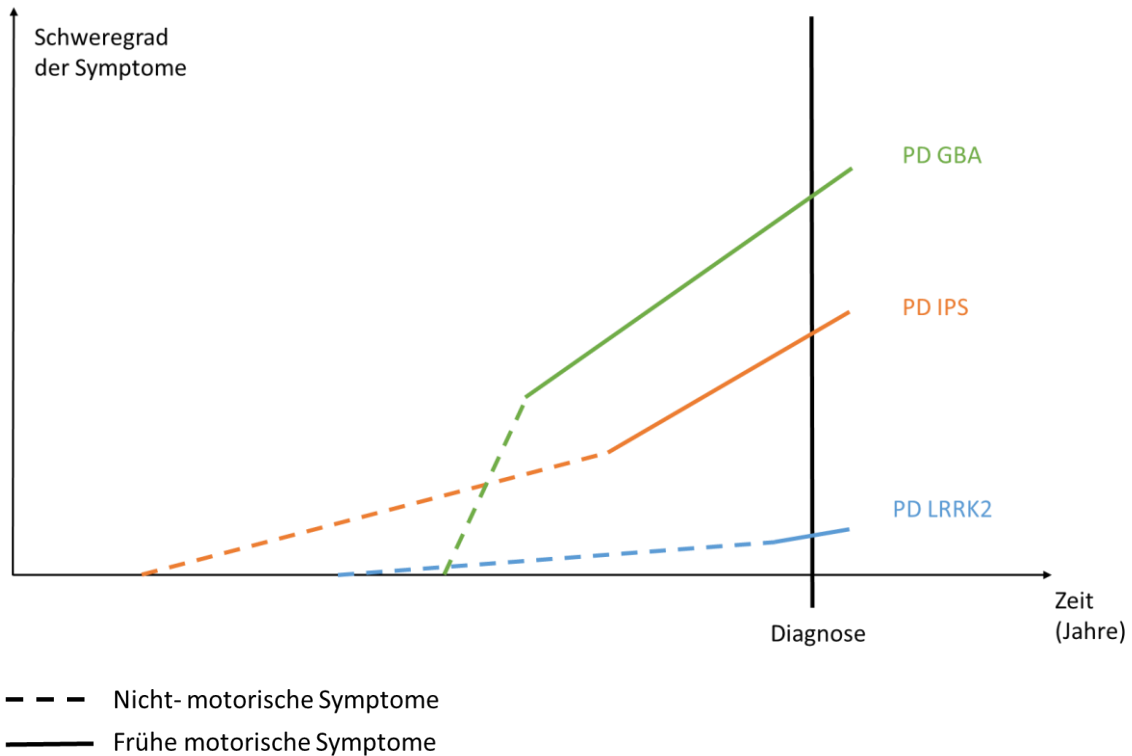


Abbildung 20 Modellhafte Darstellung vom zeitlichen Beginn (in Jahren) der nicht-motorischen Symptome und frühen motorischen Symptome vor der ED, sowie Schweregrad (der klinischen Merkmale) der Symptome bei den verschiedenen genetischen Kohorten

Diese Ergebnisse implizieren, dass klinische und möglicherweise auch pathologische Merkmale der manifesten Krankheitsverläufe der verschiedenen genetischen Kohorten, auch in den Verlauf der Prodromalphase übersetzt werden können. Patienten mit einer GBA-Mutation zeigen deutlicher die Ausprägung von nicht-motorischen Symptomen und eine schnellere Progression. Besonders kognitive Fähigkeiten sind stark beeinträchtigt [87].

Unter physiologischen Bedingungen führt die Glucocerebrosidase in Verbindung mit dem alpha-Synuclein zu einem alpha-Synucleinabbau. Beim funktionellen Verlust der Glucocerebrosidase wird der alpha-Synucleinabbau beeinträchtigt, es kommt zur Anhäufung und zur Neurotoxizität. Dieser Mechanismus ist selbst verstärkend [88]. Überträgt man diese Beobachtung auf die relativ kurze Prodromalphase von Patienten mit GBA-Mutation, mit einem fast gleichzeitigen Beginn von nicht-motorischen und frühen motorischen Symptomen, könnte dieser Wirkmechanismus der positiven Rückkopplung eine Erklärung für den raschen Verlauf sein. Dieser parallele Beginn der verschiedenen Symptomkomplexe konnte bei asymptomatischen GBA-Mutationsträgern, im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe, bereits gezeigt werden [89]. In

Arbeiten von Brockmann et al. wurde bewiesen, dass die GBA Mutation ein wichtiger Prädiktor für die Progression der Krankheit darstellt und zu einer reduzierten Lebenserwartung führt [90].

Betrachtet man die Symptomausprägung der Prodromalphase bei den Probanden mit einer LRRK2-Mutation, scheint diese sehr mild zu verlaufen. Die altersgleiche Kontrollgruppe zeigt in den meisten Items eine höhere Prävalenz. Besonders auffällig ist die geringe Prävalenz bei den neuropsychiatrischen Symptomen.

In anderen Studien mit asymptomatischen LRRK2-Mutationsträgern konnte kein markanter Unterschied in der Befundung der klinischen oder bildgebenden Diagnostik im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe gemacht werden [91, 92]. Dies konnte auch bei CSF (Cerebrospinal fluid) - Analysen gezeigt werden, bei denen asymptomatische LRRK2-Mutationsträger und eine gesunde Kontrollgruppe ähnliche Werte für beta-Amyloid-42, Total-Tau, Phosphotau 181 und alpha-Synuclein in den Proben zeigten [93]. Es lässt sich der Schluss ziehen, dass zurzeit noch keine Unterscheidung zwischen asymptomatischen Mutationsträgern und einer gesunden Kontrollgruppe im Frühstadium möglich ist. Doch auch wenn die geringe Prävalenz zunächst keine Früherkennung von asymptomatischen LRRK2-Mutationsträgern ermöglicht, so kann dieses Ergebnis für die Entwicklung weiterer Studien genutzt werden.

Diese Empfehlung lautet: Da die Erkrankung nur langsam fortschreitet, müssen Probanden mit einer bekannten LRRK2-Mutation im jungen Lebensalter seltener zu Kontrolluntersuchungen. Um subtile Prodromalsymptome zu detektieren, sind bei älteren Mutationsträgern Kontrolluntersuchungen in kürzeren zeitlichen Abständen deutlich sinnvoller.

Im Gegensatz zu den LRRK2-Mutationsträgern sollten asymptomatische GBA-Mutationsträger häufiger an Kontrolluntersuchungen teilnehmen. Um den genauen Verlauf der Erkrankung bei dieser Subgruppe aufzeichnen zu können, ist besonders beim Auftreten erster Symptome eine engmaschige Kontrolle hilfreich.

5 Ausblick und Limitation

Die Suche nach prädiktiven Markern und sicheren Diagnostikmethoden nimmt in der Parkinsonforschung einen großen Platz ein. Zurzeit wird die Diagnose rein klinisch gestellt, zu einem Zeitpunkt, zu dem über die Hälfte der dopaminergen Neuronen untergegangen sind. Die Prodromalphase, die Zeit vor der Diagnose, wurde schon in mehreren Arbeiten behandelt und verschiedene Symptome herausgearbeitet, die sich besonders häufig in der Prodromalphase präsentieren. Meist handelt es sich um Arbeiten mit einem retrospektiven Studiendesign. Bei einer prospektiven Studie könnte die Häufigkeit der einzelnen Symptome und die Dauer der Prodromalphase bis zur Konversion exakter untersucht werden. Das Wissen um den zeitlichen Verlauf und das Muster der Prodromalsymptome könnte dazu beitragen weitere prospektive Studien zu entwickeln und diese besser dem Krankheitsprozess der einzelnen Kohorten anzupassen. Ein Ziel ist es Diagnostikverfahren zu entwickeln, um einen Krankheitsbeginn möglichst früh zu erkennen.

Die Daten dieser retrospektiven Studie sind hinsichtlich der geringen Fallzahl der einzelnen Kohorten, insbesondere der genetisch definierten Subgruppen limitiert. Es könnten bessere Ergebnisse erzielt werden, wenn die einzelnen Kohorten mehr Probanden einschließen würden.

Außerdem stellt das Design der Studie den Anspruch, dass sich die Probanden an einen langen Zeitraum (bis zu 40 Jahre) vor der Erstdiagnose erinnern müssen. Eine genaue Erinnerung an den Beginn einzelner Symptome ist so oft nicht möglich, zum anderen werden Symptome vergessen. Einzelne Symptome, die früh in der Krankheitsphase begonnen haben, werden zu einem späteren Zeitpunkt von schwerwiegenderen Symptomen kaschiert und somit vernachlässigt. Auch werden die Symptome von den Probanden unterschiedlich wahrgenommen und bewertet [94].

Die individuelle Wahrnehmung von Symptomen macht einen objektiven Vergleich schwer, kann aber auch ein Zeichen für die Ausprägung der Symptome bei den verschiedenen untersuchten Kohorten sein.

6 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Das Parkinson-Syndrom ist eine chronische, neurologische Erkrankung. Sie ist zurzeit nicht heilbar und zeichnet sich durch einen progredienten degenerativen Prozess aus. Das Ziel der Forschung ist, die Ursachen des Parkinson-Syndroms zu finden und damit neue Formen für die Therapie. Ein wichtiger Ansatzpunkt ist die Erforschung von genetischen Faktoren bei dem Parkinson- Syndrom.

In dieser Studie wurden 52 Probanden mit idiopathischem Parkinson-Syndrom, 10 Probanden mit einer LRRK2-Mutation und 16 Probanden mit einer GBA-Mutation sowie 52 gesunde Kontrollprobanden untersucht. Jeder Proband musste am Anfang der Studie einen validierten strukturierten Fragebogen mit 25 spezifischen Fragen ausfüllen. In diesem wurde nach spezifischen Symptomen vor der Erkrankung gefragt und die Dauer des Auftretens. Jede Frage konnte mit „Ja“ oder „Nein“ beantwortet werden. Es soll die Prävalenz und Dauer von Prodromalsymptomen, d.h. von nicht-motorischen und motorischen Frühsymptomen, die noch nicht die für die Diagnosestellung nötigen Kriterien erfüllen, untersucht werden.

Im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe zeigten PD-Probanden häufiger Symptome, die mit Depression und Angst verbunden waren, sowie eine gesteigerte Hypersalivation, REM-Schlafstörungen, olfaktorische Dysfunktion und verstärktes Auftreten von motorischen Störungen. Die PD_{GBA}-Kohorte zeigt die höchste Häufigkeit an prodromalen Symptomen mit einem fast gleichzeitigen Auftreten von nicht-motorischen und frühen motorischen Symptomen kurz vor der Diagnose Parkinson. Die PD_{IPS}-Kohorte und die PD_{LKKR2}-Kohorte berichteten über eine längere Prodromalphase mit einem frühen Beginn der nicht-motorischen Symptome und späterem Auftreten von frühen motorischen Symptomen kurz vor der Diagnose.

Die Ergebnisse aus dieser Arbeit können dazu beitragen, prospektive Langzeitstudien für Risikogruppen zu entwerfen und anzupassen. In diesem Zusammenhang könnte die kurze und schwere Prodromalphase der PD_{GBA}-Kohorte zu kürzeren Untersuchungsintervallen bei asymptomatischen GBA-Mutationsträgern führen. Die lange und milder verlaufende Prodromalphase der

PD_{LRRK2}-Kohorte könnte zu einem längeren Untersuchungsintervall bei asymptomatischen Mutationsträgern führen. Weitere Studien, besonders im prospektiven Design, könnten detaillierter die Prodromalphase von Risikopopulationen untersuchen und weitere Symptome detektieren.

Ein besser angepasstes Studiendesign kann das Wissen über die Prodromalphase erweitern und gegebenenfalls dazu führen, dass erste Anzeichen einer Parkinson-Erkrankung frühzeitiger erkannt werden. Neue Therapiemethoden, die frühzeitig ansetzen, könnten zu einer Heilung bzw. Remission der Parkinson-Erkrankung beitragen.

7 Literaturverzeichnis

1. de Lau, L.M. and M.M. Breteler, *Epidemiology of Parkinson's disease*. Lancet Neurol, 2006. 5(6): p. 525-35.
2. Klein, C. and A. Westenberger, *Genetics of Parkinson's Disease*. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 2012. 2(1): p. a008888.
3. Goetz, C.G., *The history of Parkinson's disease: early clinical descriptions and neurological therapies*. Cold Spring Harb Perspect Med, 2011. 1(1): p. a008862.
4. Postuma, R.B., D. Berg, et al., *MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease*. Mov Disord, 2015. 30(12): p. 1591-601.
5. Truong, D.D. and E.C. Wolters, *Recognition and management of Parkinson's disease during the premotor (prodromal) phase*. Expert Rev Neurother, 2009. 9(6): p. 847-57.
6. *Deutsche Parkinson Gesellschaft e.V.* Akutelles 2016 21.08.2017; Available from: <http://www.parkinson-gesellschaft.de/aktuelles/36-von-der-forschung-in-die-klinik-die-deutsche-parkinson-gesellschaft-mit-neuer-praesenz-im-web.html>.
7. de Lau, L.M., P.C. Giesbergen, et al., *Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: the Rotterdam Study*. Neurology, 2004. 63(7): p. 1240-4.
8. Gerlach, M., H. Reichmann, et al., *Die Parkinson- Krankheit: Grundlage, Klinik, Therapie*. Vol. 3. 2007, Altenburg: Springer Wien New York. 3.
9. Deuschl, G., P. Bain, et al., *Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee*. Mov Disord, 1998. 13 Suppl 3: p. 2-23.
10. Chaudhuri, K.R., D.G. Healy, et al., *Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management*. Lancet Neurol, 2006. 5(3): p. 235-45.
11. Goldman, J.G. and R. Postuma, *Premotor and nonmotor features of Parkinson's disease*. Curr Opin Neurol, 2014. 27(4): p. 434-41.
12. Ross, G.W., R.D. Abbott, et al., *Pre-motor features of Parkinson's disease: the Honolulu-Asia Aging Study experience*. Parkinsonism Relat Disord, 2012. 18 Suppl 1: p. S199-202.
13. Van Laar, A.D. and S. Jain, *Non-motor Symptoms of Parkinson Disease: Update on the Diagnosis and Treatment*. The neurologist, 2004. 10(4): p. 185-194.
14. Aarsland, D., S. Pahlhagen, et al., *Depression in Parkinson disease--epidemiology, mechanisms and management*. Nat Rev Neurol, 2012. 8(1): p. 35-47.
15. McDonald, W.M., I.H. Richard, et al., *Prevalence, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease*. Biol Psychiatry, 2003. 54(3): p. 363-75.
16. Ventura, M.I., J.D. Edwards, et al., *More than just a movement disorder: Why cognitive training is needed in Parkinson disease*. Neurology, 2015. 85(21): p. 1828-9.
17. Riedel, O., J. Klotsche, et al., *Cognitive impairment in 873 patients with idiopathic Parkinson's disease. Results from the German Study on Epidemiology of Parkinson's Disease with Dementia (GEPAD)*. J Neurol, 2008. 255(2): p. 255-64.
18. Hughes, T.A., H.F. Ross, et al., *A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease*. Neurology, 2000. 54(8): p. 1596-602.
19. Ondo, W.G., *Sleep/wake problems in Parkinson's disease: pathophysiology and clinicopathologic correlations*. J Neural Transm, 2014. 121 Suppl 1: p. 3-13.
20. Larsen, J.P. and E. Tandberg, *Sleep disorders in patients with Parkinson's disease: epidemiology and management*. CNS Drugs, 2001. 15(4): p. 267-75.
21. Simuni, T. and K. Sethi, *Nonmotor manifestations of Parkinson's disease*. Ann Neurol, 2008. 64 Suppl 2: p. S65-80.
22. Iranzo, A., E. Tolosa, 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.
23. Magerkurth, C., R. Schnitzer, et al., *Symptoms of autonomic failure in Parkinson's disease: prevalence and impact on daily life*. Clin Auton Res, 2005. 15(2): p. 76-82.

24. Beiske, A.G., J.H. Loge, et al., *Pain in Parkinson's disease: Prevalence and characteristics*. Pain, 2009. 141(1-2): p. 173-7.
25. Mu, L., S. Sobotka, et al., *Parkinson disease affects peripheral sensory nerves in the pharynx*. J Neuropathol Exp Neurol, 2013. 72(7): p. 614-23.
26. Van Den Eeden, S.K., C.M. Tanner, et al., *Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity*. Am J Epidemiol, 2003. 157(11): p. 1015-22.
27. Schapira, A.H., *Aetiopathogenesis of Parkinson's disease*. J Neurol, 2011. 258(Suppl 2): p. S307-10.
28. Baltazar, M.T., R.J. Dinis-Oliveira, et al., *Pesticides exposure as etiological factors of Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases-A mechanistic approach*. Toxicol Lett, 2014.
29. Li, J.-Q., L. Tan, et al., *The role of the LRRK2 gene in Parkinsonism*. Molecular Neurodegeneration, 2014. 9: p. 47.
30. Bonifati, V., *Genetics of Parkinson's disease--state of the art, 2013*. Parkinsonism Relat Disord, 2014. 20 Suppl 1: p. S23-8.
31. Becker, G., J. Seufert, 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. AWMF. *S3-Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom*. 2014 21.08.2017; Available from: https://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2015/PDFs_Download/Konsultationsfassung_Idiopathisches_Parkinson-Syndrom/S3LL_iPD_Kurzfassung_DGN.pdf.
33. Hughes, A.J., S.E. Daniel, et al., *Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1992. 55(3): p. 181-4.
34. Chondrogiorgi, M., A. Tatsioni, et al., *Dopamine agonist monotherapy in Parkinson's disease and potential risk factors for dyskinesia: a meta-analysis of levodopa-controlled trials*. Eur J Neurol, 2014. 21(3): p. 433-40.
35. Antonini, A. and W. Poewe, *Fibrotic heart-valve reactions to dopamine-agonist treatment in Parkinson's disease*. Lancet Neurol, 2007. 6(9): p. 826-9.
36. Oertel, W., Deuschl, G. et al., *Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen*. Vol. 1. 2012, Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. 631.
37. Braak H, D.T.K., *Pathologische Veränderungen bei sporadischem Morbus Parkinson*. Forschung Frankfurt, 2006. 21(1): p. 26-33.
38. Braak, H., U. Rub, et al., *Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease*. Neurology, 2005. 64(8): p. 1404-10.
39. Braak, H., K. Del Tredici, et al., *Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease*. Neurobiol Aging, 2003. 24(2): p. 197-211.
40. Braak, H., E. Ghebremedhin, et al., *Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology*. Cell and Tissue Research, 2004. 318(1): p. 121-134.
41. Mielke C, K.K., *Aktuelles zu den genetischen Ursachen der Parkinson-Krankheit: Implikationen für die molekulare Pathogenese und Diagnostik*. Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie, 2014. 15(1): p. 16-19.
42. Kumar, K.R., K. Lohmann, et al., *Genetics of Parkinson disease and other movement disorders*. Curr Opin Neurol, 2012. 25(4): p. 466-74.
43. Lesage, S. and A. Brice, *Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors*. Human Molecular Genetics, 2009. 18(R1): p. R48-R59.
44. Lee, A.J., Y. Wang, et al., *Penetrance estimate of LRRK2 p.G2019S mutation in individuals of non-Ashkenazi Jewish ancestry*. Mov Disord, 2017.
45. Funayama, M., K. Hasegawa, et al., *A new locus for Parkinson's disease (PARK8) maps to chromosome 12p11.2-q13.1*. Annals of Neurology, 2002. 51(3): p. 296-301.

46. Zimprich, A., S. Biskup, et al., *Mutations in LRRK2 Cause Autosomal-Dominant Parkinsonism with Pleomorphic Pathology*. *Neuron*, 2004. 44(4): p. 601-607.
47. West, A.B., D.J. Moore, et al., *Parkinson's disease-associated mutations in leucine-rich repeat kinase 2 augment kinase activity*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2005. 102(46): p. 16842-16847.
48. West, A.B., D.J. Moore, et al., *Parkinson's disease-associated mutations in LRRK2 link enhanced GTP-binding and kinase activities to neuronal toxicity*. *Human Molecular Genetics*, 2007. 16(2): p. 223-232.
49. Sidransky, E. and G. Lopez, *The link between the GBA gene and parkinsonism*. *The Lancet. Neurology*, 2012. 11(11): p. 986-998.
50. Sidransky, E., M.A. Nalls, et al., *Multi-center analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson disease*. *The New England journal of medicine*, 2009. 361(17): p. 1651-1661.
51. Goker-Alpan, O., R. Schiffmann, et al., *Parkinsonism among Gaucher disease carriers*. *J Med Genet*, 2004. 41(12): p. 937-40.
52. Goker-Alpan, O., G. Lopez, et al., *The spectrum of parkinsonian manifestations associated with glucocerebrosidase mutations*. *Arch Neurol*, 2008. 65(10): p. 1353-7.
53. Brockmann, K., K. Srulijes, et al., *GBA-associated PD presents with nonmotor characteristics*. *Neurology*, 2011. 77(3): p. 276-280.
54. McNeill A, D.R., Hughes DA, Mehta A, Schapira AH V, *A clinical and family history study of Parkinson's disease in heterozygous glucocerebrosidase mutation carriers*. *Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012. 83: p. 853-854.
55. Hruska, K.S., M.E. LaMarca, et al., *Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA)*. *Hum Mutat*, 2008. 29(5): p. 567-83.
56. Postuma, R.B., J.F. Gagnon, et al., *Clinical prediction of Parkinson's disease: planning for the age of neuroprotection*. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2010. 81(9): p. 1008-1013.
57. Fearnley, J.M. and A.J. Lees, *Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity*. *Brain*, 1991. 114 (Pt 5): p. 2283-301.
58. Berendse, H.W. and M.M. Ponsen, *Detection of preclinical Parkinson's disease along the olfactory tract*. *J Neural Transm Suppl*, 2006(70): p. 321-5.
59. Claassen, D.O., K.A. Josephs, et al., *REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century*. *Neurology*, 2010. 75(6): p. 494-9.
60. Maetzler, W. and J.M. Hausdorff, *Motor signs in the prodromal phase of Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2012. 27(5): p. 627-33.
61. Lerche, S., M. Hobert, et al., *Mild parkinsonian signs in the elderly--is there an association with PD? Cross-sectional findings in 992 individuals*. *PLoS One*, 2014. 9(3): p. e92878.
62. Gasser, T., *Frühdiagnose von Parkinson- Syndrome: Nicht ganz trivial, aber prognostisch und therapeutisch relevant*. *Psychiatrie & Neurologie*, 2010. 3: p. 13-17.
63. Gaenslen, A., I. Swid, et al., *The patients' perception of prodromal symptoms before the initial diagnosis of Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2011. 26(4): p. 653-8.
64. Litvan, I., K.P. Bhatia, et al., *Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders*. *Mov Disord*, 2003. 18(5): p. 467-86.
65. Beck, A.T., C.H. Ward, et al., *An inventory for measuring depression*. *Arch Gen Psychiatry*, 1961. 4: p. 561-71.
66. Yesavage, J.A., T.L. Brink, et al., *Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report*. *J Psychiatr Res*, 1982. 17(1): p. 37-49.
67. Cummings, J.L., *The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients*. *Neurology*, 1997. 48(5 Suppl 6): p. S10-6.

68. Folstein, M.F., S.E. Folstein, et al., "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.
69. Nasreddine, Z.S., N.A. Phillips, 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.
70. Bowie, C.R. and P.D. Harvey, *Administration and interpretation of the Trail Making Test*. *Nat Protoc*, 2006. 1(5): p. 2277-81.
71. Hummel, T., B. Sekinger, et al., 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses*, 1997. 22(1): p. 39-52.
72. Neumann, C., K. Tsioulos, et al., *Validation study of the "Sniffin' Sticks" olfactory test in a British population: a preliminary communication*. *Clin Otolaryngol*, 2012. 37(1): p. 23-7.
73. Doty, R.L., R.E. Frye, et al., *Internal consistency reliability of the fractionated and whole University of Pennsylvania Smell Identification Test*. *Perception & Psychophysics*, 1989. 45(5): p. 381-384.
74. Elliott, D.B., K. Sanderson, et al., *The reliability of the Pelli-Robson contrast sensitivity chart*. *Ophthalmic Physiol Opt*, 1990. 10(1): p. 21-4.
75. Chaudhuri, K.R., S. Pal, et al., *The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease*. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2002. 73(6): p. 629-635.
76. Happe, S., M. Kungel, et al., *Die Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS) Ein Instrument zur Quantifizierung von Schlafstörungen und zur Therapiekontrolle*. *Nervenheilkunde*, 2004. 23(9): p. 534.
77. Johns, M.W., *A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale*. *Sleep*, 1991. 14(6): p. 540-5.
78. Consult, M.-C.-S.M. *MindBody-Connection-System*. 2018 09.08.2018; Available from: <http://www.suempathy.de/de/wel.html>.
79. Visser, M., J. Marinus, et al., *Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT*. *Mov Disord*, 2004. 19(11): p. 1306-12.
80. Forjaz, M.J., A. Ayala, 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.
81. Iddi, S., D. Li, et al., *Estimating the Evolution of Disease in the Parkinson's Progression Markers Initiative*. *Neurodegener Dis*, 2018. 18(4): p. 173-190.
82. Goetz, C.G., W. Poewe, et al., *Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: Status and recommendations The Movement Disorder Society Task Force on rating scales for Parkinson's disease*. *Movement Disorders*, 2004. 19(9): p. 1020-1028.
83. Maetzler, W., M. Mancini, et al., *Impaired trunk stability in individuals at high risk for Parkinson's disease*. *PLoS One*, 2012. 7(3): p. e32240.
84. Maetzler, W., M. Ellerbrock, et al., *Digitomotography in Parkinson's disease: a cross-sectional and longitudinal study*. *PLoS One*, 2015. 10(4): p. e0123914.
85. Muller, T., S. Schafer, et al., *Correlation between tapping and inserting of pegs in Parkinson's disease*. *Can J Neurol Sci*, 2000. 27(4): p. 311-5.
86. Fischer. *Statistical methods for research workers*. 1925 21.08.2017; Available from: <https://de.scribd.com/document/58873576/Fisher-R-a-1925-Statistical-Methods-for-Research-Workers>.
87. Alcalay, R.N., E. Caccappolo, et al., *Cognitive performance of GBA mutation carriers with early-onset PD: the CORE-PD study*. *Neurology*, 2012. 78(18): p. 1434-40.

88. Mazzulli, J.R., Y.-H. Xu, et al., *Gaucher's Disease Glucocerebrosidase and α-synuclein form a bidirectional pathogenic loop in synucleinopathies*. *Cell*, 2011. 146(1): p. 37-52.
89. Beavan, M., A. McNeill, et al., *Evolution of prodromal clinical markers of Parkinson disease in a glucocerebrosidase mutation positive cohort*. *JAMA neurology*, 2015. 72(2): p. 201-208.
90. Brockmann, K., K. Srulijes, et al., *GBA-associated Parkinson's disease: reduced survival and more rapid progression in a prospective longitudinal study*. *Mov Disord*, 2015. 30(3): p. 407-11.
91. Pont-Sunyer, C., A. Iranzo, et al., *Sleep Disorders in Parkinsonian and Nonparkinsonian LRRK2 Mutation Carriers*. *PLoS ONE*, 2015. 10(7): p. e0132368.
92. Brockmann, K., A. Groger, 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.
93. Vilas, D., L.M. Shaw, et al., *Cerebrospinal fluid biomarkers and clinical features in leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) mutation carriers*. *Mov Disord*, 2016. 31(6): p. 906-14.
94. Setia, M.S., *Methodology Series Module 1: Cohort Studies*. *Indian Journal of Dermatology*, 2016. 61(1): p. 21-25.

8 Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: KLASSIFIKATION DER PARKINSON-SYNDROME, MODIFIZIERT NACH [8]	3
ABBILDUNG 2: ÜBERBLICK ÜBER DIE HÄUFIGSTEN NICHT-MOTORISCHEN SYMPTOMKOMPLEXE (PRÄVALENZ IN KLAMMERN), MODIFIZIERT NACH [13]	6
ABBILDUNG 3: UK PARKINSON'S DISEASE SOCIETY BRAIN BANK KRITERIEN MODIFIZIERT NACH [33]	11
ABBILDUNG 4: MOTORISCHE BASALGANGLIENSCHLEIFE, LINKS: GESUNDE PERSON, RECHTS: PERSON AN PARKINSON ERKRANKT. GPE: GLOBUS PALLIDUS EXTERNUS, GPI: GLOBUS PALLIDUS INTERNUS, STN: NUCLEUS SUBTHALAMICUS, SNR: SUBSTANTIA NIGRA PARS RETICULATA, +: EXZITATORISCH (STIMULATION), -: INHIBITORISCH (HEMMUNG), MODIFIZIERT NACH [36]	14
ABBILDUNG 5: PHASENEINTEILUNG NACH BRAAK AUS [40]	16
ABBILDUNG 6: LRRK2- STRUKTURMODELL UND POSITION DER MUTATIONEN MODIFIZIERT NACH [46]. * KENNZEICHNET DIE HÄUFIGSTEN MUTATIONEN UND DIE MUTATIONEN, DIE IN DIESER ARBEIT BESCHRIEBEN WERDEN	20
ABBILDUNG 7 SCHEMATISCH VEREINFACHTE DARSTELLUNG DES ZEITLICHEN VERLAUFS DER PRODROMALPHASE VON PARKINSON, MODIFIZIERT NACH [61]	23
ABBILDUNG 8: HOEHN-YAHR-STADIEN, MODIFIZIERT NACH [82]	30
ABBILDUNG 9: PROZENTUALE VERTEILUNG DER KOHORTEN	34
ABBILDUNG 10: PROZENTUALE VERTEILUNG DER GESCHLECHTER	34
ABBILDUNG 11: VERTEILUNG DER ALTERSSTRUKTUR ZUM ERHEBUNGSZEITPUNKT ALS MEDIAN UND RANGE MIT MINIMUM UND MAXIMUM	35
ABBILDUNG 12: LEBENSALTER BEI ERSTMANIFESTATION IN JAHREN ALS MEDIAN UND RANGE MIT MINIMUM UND MAXIMUM	36
ABBILDUNG 13: ERKRANKUNGSDAUER VON ERSTMANIFESTATION BIS ZUM ERHEBUNGSZEITPUNKT (2007) IN JAHREN ALS MEDIAN UND RANGE.....	37
ABBILDUNG 14: ÜBERSICHT ÜBER DIE RETROSPEKTIV ERHOBENE ANZAHL DER SYMPTOME (IN PROZENT) DER NICHT- MOTORISCHEN PRODROMALEN SYMPTOME.....	42
ABBILDUNG 15: ÜBERSICHT ÜBER DIE PRÄVALENZ DER SYMPTOME (IN PROZENT) DER FRÜHEN MOTORISCHEN SYMPTOME .	43
ABBILDUNG 16: GESAMTÜBERSICHT ÜBER DIE PRÄVALENZ DER PRODROMALSYMPTOME (IN PROZENT)	44
ABBILDUNG 17: ÜBERSICHT ÜBER DIE DURCHSCHNITTLICHE DAUER DER NICHT-MOTORISCHEN SYMPTOME VOM ERSTEN AUFTRETEN BIS ZUR ED (IN JAHREN), SORTIERT NACH ITEMS UND IM GESAMTDURCHSCHNITT	49
ABBILDUNG 18: DAUER DES ERSTEN AUFTRETENS DER FRÜHEN MOTORISCHEN SYMPTOME BIS ZUR ED (IN JAHREN)	50
ABBILDUNG 19: VERGLEICH DER DURCHSCHNITTLICHEN DAUER (IN JAHREN) DES ERSTEN AUFTRETENS DER SYMPTOME BIS ZUR KONVERSION.....	51
ABBILDUNG 20 MODELLHAFTER DARSTELLUNG VOM ZEITLICHEN BEGINN (IN JAHREN) DER NICHT-MOTORISCHEN SYMPTOME UND FRÜHEN MOTORISCHEN SYMPTOME VOR DER ED, SOWIE SCHWEREGRAD (DER KLINISCHEN MERKMALE) DER SYMPTOME BEI DEN VERSCHIEDENEN GENETISCHEN KOHORTEN	55

9 Tabellenverzeichnis

TABELLE 1 ÜBERSICHT ÜBER DIE VERSCHIEDENEN GENMUTATIONEN, AD, AUTOSOMAL- DOMINANT, AR, AUTOSOMAL-REZESSIV, RF, RISKFAKTOR, LO, LATE-ONSET, EO, EARLY- ONSET, MODIFIZIERT NACH [2]	17
TABELLE 2 ÜBERSICHT ÜBER DIE DEMOGRAFISCHEN DATEN.....	37
TABELLE 3: PRÄVALENZ DER NEUROPSYCHIATRISCHEN SYMPTOME ANGEGEBEN IN GANZEN ZAHLEN (PROZENT).....	38
TABELLE 4: PRÄVALENZ DER SCHLAFBEZOGENEN SYMPTOME ANGEGEBEN IN GANZEN ZAHLEN (PROZENT).	39
TABELLE 5: PRÄVALENZ DER AUTONOMEN STÖRUNGEN ANGEGEBEN IN GANZEN ZAHLEN (PROZENT).....	40
TABELLE 6: PRÄVALENZ DER GASTROINTESTINALEN STÖRUNGEN ANGEGEBEN IN GANZEN ZAHLEN (PROZENT).....	40
TABELLE 7: PRÄVALENZ DER SENSORISCHEN STÖRUNGEN ANGEGEBEN IN GANZEN ZAHLEN (PROZENT).....	41
TABELLE 8: PRÄVALENZ DER FRÜHEN MOTORISCHEN SYMPTOME ANGEGEBEN IN GANZEN ZAHLEN (PROZENT).....	42
TABELLE 9: DAUER DER SYMPTOME VOM ERSTEN AUFTRETEN BIS ZUR ED (IN JAHREN), ANGEGEBEN ALS MEDIAN UND RANGE (MIT MINIMUM UND MAXIMUM). DAS [N] ENTSPRICHT DER PRÄVALENZ.	45
TABELLE 10: DAUER DER SYMPTOME VOM ERSTEN AUFTRETEN BIS ZUR ED (IN JAHREN), ANGEGEBEN ALS MEDIAN UND RANGE (MIT MINIMUM UND MAXIMUM). DAS [N] ENTSPRICHT DER PRÄVALENZ.	46
TABELLE 11: DAUER DER SYMPTOME VOM ERSTEN AUFTRETEN BIS ZUR ED (IN JAHREN), ANGEGEBEN ALS MEDIAN UND RANGE (MIT MINIMUM UND MAXIMUM). DAS [N] ENTSPRICHT DER PRÄVALENZ.	47
TABELLE 12: DAUER DER SYMPTOME VOM ERSTEN AUFTRETEN BIS ZUR ED (IN JAHREN), ANGEGEBEN ALS MEDIAN UND RANGE (MIT MINIMUM UND MAXIMUM). DAS [N] ENTSPRICHT DER PRÄVALENZ.	47
TABELLE 13: DAUER DER SYMPTOME VOM ERSTEN AUFTRETEN BIS ZUR ED (IN JAHREN), ANGEGEBEN ALS MEDIAN UND RANGE (MIT MINIMUM UND MAXIMUM). DAS [N] ENTSPRICHT DER PRÄVALENZ.	48
TABELLE 14: DAUER DER SYMPTOME VOM ERSTEN AUFTRETEN BIS ZUR ED (IN JAHREN), ANGEGEBEN ALS MEDIAN UND RANGE (MIT MINIMUM UND MAXIMUM). DAS [N] ENTSPRICHT DER PRÄVALENZ.	49

10 Anhang

10.1 Fragebogen von A. Gaenslen

Name:

Vorname:

Geburtsdatum:

Geschlecht: männlich

weiblich

Welche Hand benutzen Sie hauptsächlich im Alltag mehr?

Dominante Hand rechts ja nein

Dominante Hand links ja nein

Beide Hände ja nein

Wurden Sie in der Kindheit vom Linkshänderin/er auf Rechtshänderin/er umgeschult? ja nein

Haben Sie die Diagnose der Parkinson-Krankheit? ja nein

Seit wann?

Wann haben Sie zum ersten Mal etwas bemerkt gehabt, was Ihrer Meinung nach der Anfang der Parkinson-Krankheit war?

Was war es?

Hat jemand in Ihrer Familie folgende Krankheiten?

Parkinson Wenn ja, wer?

Restless-Legs Wenn ja, wer?

Demenz Wenn ja, wer?

Depression Wenn ja, wer?

Zittern Wenn ja, wer?

Wie war ihr Gewicht in den letzten 10 Jahren vor der Diagnose?

abgenommen bewusst ja nein Wie viele Kilos?

konstant zugenommen

Ihr aktuelles Gewicht?

Ihre aktuelle Körpergröße (cm)?

Haben Sie eine oder mehrere Erkrankungen von Ärzten festgestellt bekommen?

Wie lange schon?

Schilddrüsenerkrankung	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____Jahre
Schädel-Hirn-Trauma	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____Jahre
KHK, Herzinfarkt	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____Jahre
Schlaganfall	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____Jahre
Depression	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____Jahre
Angststörung	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____Jahre

Haben Sie folgende Merkmale bemerkt gehabt? Wie viele Jahre schon?

Farbsehschwäche	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____Jahre
Verstopfung	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____Jahre
Wie oft haben Sie Stuhlgang?	1/Tag <input type="checkbox"/>	<1/Tag <input type="checkbox"/>	>1/Tag <input type="checkbox"/>
Müssen Sie öfter wie früher Wasserlassen?	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____Jahre
Können Sie Urin halten?	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____Jahre
Vermehrtes Schwitzen	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____Jahre
Vermehrte Talgproduktion (Haut vor allem im Gesicht)	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____Jahre
Vermehrte Speichelproduktion	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____Jahre
Schwindel beim Aufstehen	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____Jahre
Gedrückte Stimmung	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____Jahre
Depression	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____Jahre
Objektiv unbegründete Ängste	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____Jahre
Antriebsschwäche	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____Jahre
Halluzinationen	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____Jahre
Riechverminderung	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____Jahre
Einschlafprobleme	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____Jahre
Durchschlafprobleme	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____Jahre
Lebhafte Träume	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____Jahre
Alpträume	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____Jahre

Schreien / Sprechen / sich			
Bewegen im Schlaf	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____Jahre
Feinmotorik der Hände	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____Jahre
Vermindertes Mitschwingen			
eines Armes beim Gehen	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____Jahre
Schwierigkeiten beim Aufstehen	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____Jahre
Schwierigkeiten beim Umdrehen			
im Bett nachts	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____Jahre
Schwierigkeiten beim Gehen	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____Jahre
Allgemeine Verlangsamung in			
alltäglichen Verrichtungen	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____Jahre
Zittern in Ruhe	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____Jahre
Zittern beim Halten	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____Jahre
Zittern bei Bewegungen	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____Jahre
Ist ihre Stimme leiser wie			
früher geworden?	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____Jahre
Ist ihre Sprache undeutlicher			
geworden?	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____Jahre
Denkverlangsamung	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____Jahre
Wortfindungsstörung	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____Jahre
Vergesslichkeit	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____Jahre
Haben Sie Schwierigkeiten			
beim Einparken?	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____Jahre

11 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik Tübingen, Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegeneration unter Betreuung von Professor Dr. med. Daniela Berg durchgeführt. Die Studie wurde konzipiert von Frau Prof. Dr. Berg und Dr. Brockmann.

Zu meinen Aufgaben gehörte die Dokumentation der Ergebnisse und die Betreuung der Probanden während der Untersuchungen, ausgenommen waren die neurologische Untersuchung und die fakultative Lumbalpunktion. Ich wurde zu Beginn meiner Tätigkeit in den Ablauf der Studie eingearbeitet, um eine gleichbleibende Qualität der Studiendurchführung zu gewährleisten.

Die statistische Auswertung erfolgte, nach Anleitung durch Dr.med. Kathrin Brockmann, durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig mit Betreuung durch Dr.med. Kathrin Brockmann verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Nufringen, den 15.01.2019

Kathrin Prahl

12 Danksagungen

Ich möchte mich bei Frau Prof. Dr. Daniela Berg bedanke, dass Sie mir ermöglicht hat unter besten Bedingungen diese Doktorarbeit zu schreiben. Mit Unterstützung und durch viele gute Hinweise hat sie mir geholfen diese Arbeit zum Abschluss zu bringen.

Ganz besonderer Dank geht an Frau Dr. med. Kathrin Brockmann, die mir mit viel Geduld durch die Tiefen der Statistik geholfen hat. Die Betreuung war hervorragend und ich danke für die großartige Zusammenarbeit.

Bedanken möchte ich mich auch bei meinem Mitdoktoranden Philipp Hemmann. Ja, wir waren ein sehr gutes Team.

Und zu guter Letzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken. Die Arbeit hat viel Geduld gekostet und nun kommt sie zu einem Abschluss. Ein großer Dank gilt auch Martin für die stetige Unterstützung bei allen Computerproblemen. Fanny Krause und Rahel Tschernyschow danke ich für die Durchsicht meiner Arbeit und die hilfreiche Kritik.