

**Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik  
der Universität Würzburg  
Direktor: Professor Dr. med. Jens Volkmann**

# **Small- und Large-fiber-Beteiligung bei Morbus Parkinson**

**Inaugural - Dissertation**

**zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät**

**der**

**Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von**

Sönke Ebert

**aus Sommerhausen**

**Würzburg, Mai 2015**

**Referent:** Prof. Dr. med. Jens Volkmann

**Korreferentin:** Prof. Dr. med. Stefanie Kürten

**Dekan:** Prof. Dr. Matthias Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung:** 23.12.2015

**Der Promovend ist Arzt**

**Gewidmet meinem verstorbenen Grossvater MR Dr. med. Hans-Jürgen Bittersohl, der mir stets Ansporn und Vorbild war, meiner Familie, die mich jederzeit unterstützt hat und meiner geliebten Ehefrau, die mir stets mit Rat und Tat sowie mit viel Geduld zur Seite stand.**



# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Historische Meilensteine der Parkinson-Erkrankung	1
1.2 Definition des Parkinson-Syndroms	1
1.3 Klassifikation der Parkinson-Syndrome	2
1.4 Epidemiologie	3
1.5 Pathophysiologie	4
1.6 Ätiologie	5
1.7 Klinisches Bild des idiopathischen Parkinson-Syndroms	7
1.7.1 Extrapiramidale motorische Symptome	7
1.7.2 Nicht-motorische Symptome	9
1.8 Diagnostik	10
1.9 Therapie	13
1.9.1 Medikamentöse Therapie	13
1.9.2 Nicht-medikamentöse Therapie	15
1.10 Atypische Parkinson-Syndrome	16
1.10.1 Multisystematrophie	16
1.10.2 Progressive supranukleäre Blickparese	17
1.10.3 Kortikobasale Degeneration	19
1.11 Polyneuropathie	21
1.12 Aktuelle Studienlage zur Polyneuropathie beim M. Parkinson	22
1.13 Zielsetzung, Arbeitsplan und Hypothese der Studie	25
1.13.1 Zielsetzung	25
1.13.2 Arbeitsplan	25
1.13.3 Hypothese	26
<b>2. Patienten, Material und Methoden</b>	<b>27</b>
2.1 Studienteilnehmer	27
2.1.1 Patientenkollektiv	27
2.1.1.1 Diagnosekriterien	29
2.1.1.2 Patientenanamnese	29

2.1.1.3 Oraler Glukose-Toleranz-Test und Vitamin-	
Bestimmung	31
2.1.1.4 Behandlungsanamnese	31
2.1.1.5 Bestimmung der Krankheitsschwere	31
2.1.1.6 Skala zur Erfassung nicht-motorischer Symptome	32
2.1.2 Kontrollprobanden	33
2.2 Quantitative Sensorische Testung (QST)	33
2.2.1 Thermische Testung	34
2.2.1.1 Untersuchung der Kalt- und Warmschwelle	34
2.2.1.2 Bestimmung der Temperaturunterschiedsschwelle	35
2.2.1.3 Untersuchung der Kälte- und Hitzeschmerzschwelle	35
2.2.2 Taktile Detektionsschwelle	35
2.2.3 Bestimmung der mechanischen Schmerzschwelle	35
2.2.4 Stimulus-Response-Funktion	36
2.2.5 „Wind up“-Untersuchung	36
2.2.6 Bestimmung der Vibrationsschwelle	36
2.2.7 Druckschmerzschwelle über dem Muskel	37
2.2.8 Auswertung der QST	37
2.2.9 Ausschlusskriterien für QST	37
2.3 Suralisneurographie	38
2.4 Hautbiopsie	38
2.4.1 Aufklärung und Ausschlusskriterien	38
2.4.2 Hautentnahme	39
2.4.3 Fixierung der Hautbiopsien	40
2.5 Fluoreszenz-Färbungen	41
2.5.1 Freefloating-Färbung	41
2.5.2 Immunohistochemie-Fluoreszenz-Färbung	42
2.6 Zusammensetzung der Puffer und Lösungen	44
2.7 Fluoreszenzmikroskopie	46
2.7.1 Analyse der intraepidermalen Nervenfaserdichte	46
2.7.2 Analyse der dermalen Nervenfaserbündel	47
2.7.3 Analyse der CGRP- und Substanz P-positiven Nervenfasern	48

2.8 Statistische Auswertung der Studienergebnisse	49
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>50</b>
3.1 QST	50
3.2 Suralisneurographie	52
3.3 Vitamin-Spiegel	53
3.4 Oraler Glukose-Toleranz-Test	54
3.5 Intraepidermale Nervenfaserdichte	54
3.6 Myelinisierte Nervenfasern-Bündel	56
3.7 CGRP-positive Nervenfasern	58
3.8 Substanz P-positive Nervenfasern	61
3.9 Untersuchung der Studienergebnisse auf mögliche Korrelationen	65
<b>4. Diskussion</b>	<b>68</b>
4.1 Diskussion der Large-fiber-Beteiligung bei M. Parkinson	68
4.2 Diskussion der Small-fiber-Beteiligung beim M. Parkinson	70
4.2.1 QST-Daten	70
4.2.2 Intraepidermale Nervenfaserdichte	72
4.2.3 CGRP- und Substanz P-positive Nervenfasern	77
4.3 Klinische Bedeutung der Forschungsergebnisse	78
4.4 Kritikpunkte und Ausblick	79
4.5 Zusammenfassung und Schlussfolgerung	80
<b>5. Literaturverzeichnis</b>	<b>83</b>
<b>6. Anhang</b>	<b>118</b>
6.1 Diagnosekriterien	118

# 1. Einleitung

## 1.1 Historische Meilensteine der Parkinson-Erkrankung

Der M. Parkinson ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen der heutigen Gesellschaft. Berichte über Leiden wie Zittern der oberen Extremitäten, steife Bewegungsabläufe und eine Verarmung der Beweglichkeit sind bereits in alten ayurvedischen Schriften von 1000 bis 1500 vor Christus zu finden (Thümler 2002). Im zweiten und dritten Jahrhundert vor Christus beschäftigten sich römische und griechische Schriften ebenfalls mit dem Tremor als eigenständiges Krankheitssymptom (Thümler 2002). Die uns heute bekannte Parkinson-Erkrankung wurde erstmals von James Parkinson 1817 in seiner Monographie „An Essay on the Shaking Palsy“ beschrieben (Parkinson 2002, Thümler 2002). Fast ein Jahrhundert später leistete der russische Neuropathologe Konstantin Tretiakoff mit seiner Forschungsarbeit über den Zelluntergang der Substantia nigra bei extrapyramidalen Erkrankungen einen bedeutenden Beitrag für das Verständnis des Parkinson-Syndroms (Lees et al. 2008, Thümler 2002). Im Jahre 1960 gelang es den Forschern Ehringer und Hornykiewicz den Dopamin-Mangel als biochemisches Korrelat zu identifizieren. Diese Arbeit war die Voraussetzung für die noch heute angewendete Therapie mit Dopamin und Dopamin-Agonisten (Ehringer und Hornykiewicz 1960, Thümler 2002).

## 1.2 Definition des Parkinson-Syndroms

Das Parkinson-Syndrom ist durch das obligate Vorliegen der Bradykinese, bzw. Akinese, in Kombination mit mindestens einem der folgenden Kardinalsymptome gekennzeichnet: ein Ruhetremor von vier bis sechs Hertz, ein muskulärer Rigor und eine posturale Instabilität (Hughes et al. 1992, Eggert et al. 2012). Fakultativ können sensorische, vegetative, psychische und kognitive Begleitsymptome auftreten, die in Tabelle 1.1 zusammengefasst sind (Eggert et al. 2012, Hacke 2010, Hughes et al 1992).

<b>Fakulative Begleitsymptome</b>	<b>Beispiele</b>
Sensorische Symptome	Dysästhesien, Schmerzen, Hyposmie
Vegetative Symptome	Orthostatische Dysregulationen, sexuelle Dysfunktion, Blasen- und Darmfunktionsstörungen



Psychische Symptome	Depression, Angst- und Schlafstörungen, Suchterkrankungen
Kognitive Symptome	Frontale Störungen, Demenz

Tab. 1.1: Fakultative Begleitsymptome nach Eggert et al. 2012

### 1.3 Klassifikation der Parkinson-Syndrome

Das idiopathische Parkinson-Syndrom bildet mit circa 75 Prozent den Hauptanteil aller Parkinson-Erkrankungen und kann anhand von Verlaufsformen in die vier Untergruppen akinetisch-rigider Typ, Äquivalenz-Typ, Tremordominanz-Typ und monosymptomatischer Ruhetremor eingeteilt werden. Als atypische Parkinson-Syndrome werden Krankheiten im Rahmen einer anderen neurodegenerativen Erkrankung bezeichnet. Wichtige Vertreter dieser Unterform des Parkinsonismus sind die Multisystematrophie, die progressive supranukleäre Blickparese, die kortikobasale Degeneration und die Demenz vom Lewy-Körper-Typ. Desweiteren gibt es sekundäre bzw. symptomatische Parkinson-Syndrome (s. Tabelle 1.2) (Eggert et al. 2012).

Klassifikationsgruppe	Unterteilung
Idiopathisches Parkinson-Syndrom	- Akinetisch-rigider Typ - Äquivalenz-Typ - Tremordominanz-Typ - Monosymptomatischer Ruhetremor
Genetische Parkinsonformen	-
Atypische Parkinson-Syndrome	- Multisystematrophie (MSA): ➤ Parkinson-Typ (MSA-P) ➤ Zerebellärer Typ (MSA-C) - Demenz vom Lewy-Körper-Typ (DLK) - Progressive supranukleäre Blickparese (PSP) - Kortikobasale Degeneration (CBD)
Symptomatische Parkinson-Syndrome	- Medikamenteninduziert ➤ Klassische Neuroleptika, Antiemetika, Reserpin ➤ Lithium ➤ Kalziumantagonisten: Cinnarizin, Flunarizin ➤ Valproinsäure - Tumorbedingt - Posttraumatisch - Toxininduziert (z.B. Kohlenmonoxid, Mangan) - Entzündlich (AIDS-Enzephalopathie oder seltene Enzephalitiden) - Metabolisch (z.B. M. Wilson, Hypoparathyreoidismus)

Tab. 1.2: Klassifikation des Parkinson-Syndroms nach Eggert et al. 2012

Die neurodegenerativen Parkinson-Syndrome können zusätzlich anhand neuropathologischer Kriterien untergliedert werden. In die Gruppe der Synucleinopathien, deren charakteristisches Merkmal die intrazelluläre Ablagerung von  $\alpha$ -Synuclein-Aggregaten ist, können das idiopathische Parkinson-Syndrom sowie die Multisystematrophie und die Demenz vom Lewy-Körper-Typ eingeordnet werden. Im Gegensatz dazu werden die progressive supranukleäre Blickparese und die kortikobasale Degeneration als Tauopathien klassifiziert, die durch Ablagerungen des Tau-Proteins gekennzeichnet sind (Eggert et al. 2012).

#### **1.4 Epidemiologie**

Mit einer Prävalenz von 100 bis 200 Betroffenen pro 100.000 Einwohnern ist das idiopathische Parkinson-Syndrom eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen in Deutschland (Eggert et al. 2012). Das Risiko, an einem Parkinson-Syndrom zu erkranken, steigt mit zunehmendem Lebensalter (Wirdefeldt et al. 2011). Betrachtet man eine Population mit einem Alter von mindestens 65 Jahren, so beträgt die Prävalenz 1.800 Erkrankte pro 100.000 Einwohner (Eggert et al. 2012).

Die Inzidenz des M. Parkinson variiert zwischen 1,5 und 22 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern (Wirdefeldt et al. 2011). Studien mit einem Mindestalter von 55 Jahren, bzw. 65 Jahren weisen eine deutlich erhöhte Inzidenz von bis zu 326 Fällen mit einer Parkinson-Erkrankung pro 100.000 Einwohnern auf (Baldereschi et al. 2000, Benito-León et al. 2004, de Lau et al. 2004).

Männer erkranken etwas häufiger an M. Parkinson als Frauen (Wooten et al. 2004). Das Lebenszeitrisiko beträgt für einen Mann zwei Prozent und für eine Frau 1,3 Prozent, jedoch vermindert sich der Geschlechterunterschied mit zunehmendem Lebensalter (Elbaz et al. 2002).

Die Manifestation der Krankheit beginnt meist nach dem 40. Lebensjahr (Elbaz et al. 2002, Hacke 2010, Wirdefeldt et al. 2011). Ein Ausbruch der Erkrankung in einem früheren Lebensabschnitt tritt dagegen typischerweise bei familiären Parkinsonformen auf (Hacke 2010). Die zur Zeit bekannten Parkinson-relevanten Gene (Park1-15) können autosomal-dominant, autosomal-rezessiv und X-chromosomal vererbt werden, sie machen aber nur etwa fünf Prozent der

Parkinson-Fälle in Deutschland aus. Die überwiegende Mehrzahl der idiopathischen Parkinson-Syndrome ist nicht monogen, sondern mag neben einer (polygenen) genetischen Prädisposition auch auf Umwelteinflüsse zurückzuführen sein (Bekris et al. 2010, Hacke 2010, Schwarz und Storch 2007a).

### **1.5 Pathophysiologie**

Die motorischen Symptome beim M. Parkinson sind überwiegend durch ein dopaminerges Defizit im Bereich der Basalganglien bedingt. Die Basalganglien sind mit dem gesamten Kortex sowie mit dem Thalamus verschaltet und dienen der Koordination und Aktivierung, bzw. Inhibition von Bewegungsabläufen. Die Verschaltung der Basalganglien kann in einen direkten, inhibitorischen und einen indirekten, exzitatorischen Pfad eingeteilt werden. Eine wichtige regulatorische Funktion besitzt dabei die Substantia nigra pars compacta, deren Terminalen im Striatum enden und dort über den Botenstoff Dopamin den direkten Pfad aktivieren und den indirekten Weg hemmen (Dudel et al. 2001).

Die Verschaltung der Basalganglien befindet sich bei einem gesunden Menschen in einem Gleichgewicht (Dudel et al. 2001). Beim M. Parkinson kommt es jedoch in der Substantia nigra zu einem Untergang von dopaminergen Neuronen, möglicherweise durch intrazelluläre Ablagerung von  $\alpha$ -Synuclein-Aggregaten (Jellinger 2012, Masliah et al. 2000). Die Folge ist ein striatales Dopamindefizit mit verminderter D2-vermittelter Inhibition des indirekten Pfades und reduzierter D1-vermittelter Aktivität des direkten Pfades, was zu einer massiven Steigerung der inhibitorischen Ausgangsaktivität der Basalganglien führt. Über den Globus pallidus internus wird der Thalamus und konsekutiv die motorische Hirnrinde gehemmt, was zur Akinese führt (Albin et al. 1989, DeLong 1990, Obeso et al. 2008). Studien konnten zeigen, dass bei Ausbruch der Erkrankung circa 50 Prozent der dopaminergen Neurone in der Substantia nigra pars compacta und 80 Prozent des Dopamins im Striatum fehlen (Fearnley und Lees 1991, Ozansoy und Başak 2013).

Die Entstehung des M. Parkinson ist jedoch nicht nur auf einen Zelluntergang in der Substantia nigra beschränkt. So umfasst die Pathophysiologie auch eine Degeneration des dopaminergen mesocorticolimbischen Systems, des

noradrenergen Locus coeruleus (oraler Abschnitt) und der motorischen vagalen Kerne, der serotonergen Raphe-Kerne, des cholinergen Nucleus basalis Meynert, der pedunculopontinen Kerne pars compacta und der Westphal-Edinger Kerne (Jellinger 1991).

## **1.6 Ätiologie**

Die Rolle der  $\alpha$ -Synuclein-Ablagerungen in der Pathogenese des M. Parkinson ist noch nicht vollständig verstanden. Durch eine Umwandlung der  $\alpha$ -Helix-Proteinstruktur in eine  $\beta$ -Faltblattstruktur kommt es zu einer Proteinaggregation und damit zur intrazellulären Ablagerung, den sogenannten Lewy-Körperchen (Conway et al. 1998, Spillantini et al. 1997, Tolleson und Fang 2013, Ulusoy und Di Monte 2013). Die intrazellulären Einschlusskörperchen lagern sich zuerst im dorsalen motorischen Kern des Nervus glossopharyngeus und des Nervus vagus sowie im anterioren Olfactorius-Kern ab und breiten sich dann aszendierend im Gehirn aus (Braak et al. 2003). Auf der Ausdehnung der  $\alpha$ -Synuclein-Ablagerungen auf die verschiedenen Areale des Nervensystems im Krankheitsverlauf basieren die sogenannten Braak-Stadien (Braak et al. 2003). Es ist jedoch weiterhin unklar, ob die Bildung von Lewy-Körperchen auf einen primären Erkrankungsprozess, das Alter oder eine Körperabwehrreaktion zurückzuführen ist (Tolleson und Fang 2013).

Neben dem Auftreten von Lewy-Körperchen wird in der heutigen Parkinson-Forschung auch die Rolle anderer ätiologischer Einflussfaktoren diskutiert.

So sind zum Beispiel dopaminerge Neurone anfällig gegenüber oxidativem Stress, da reaktive Sauerstoffspezies als Zwischenprodukte des Dopamin-Katabolismus entstehen und der Gluthation-Spiegel sehr niedrig ist (Tolleson und Fang 2013). Basierend auf diesen Ergebnissen wird vermutet, dass oxidativer Stress und mitochondriale Dysfunktion das Risiko, an einem M. Parkinson zu erkranken, erhöht (Tolleson und Fang 2013).

Die Rolle von Eisen in der Pathogenese des M. Parkinson wird sehr kontrovers beurteilt. So konnten erhöhte Eisen (III)-Werte in der Substantia nigra pars compacta von Parkinson-Patienten nachgewiesen werden (Double et al. 2002, Sofic et al. 1991, Tolleson und Fang 2013), jedoch fanden andere Studien keine

Hinweise auf einen signifikanten Unterschied der Eisen-Spiegel zwischen Kontrollen und Parkinson-Patienten (Gałazka-Friedman et al. 1996, Tolleson und Fang 2013, Uitti et al. 1989a). Es wird vermutet, dass ein erhöhter Eisengehalt in der Substantia nigra eine Sättigung der Eisen-Bindungsstellen des Neuromelanins mit lockeren Verbindungen bewirkt (Gerlach et al. 2003, Tolleson und Fang 2013). Eine daraus resultierende, vermehrte Freisetzung von redox-aktivem Eisen könnte zu einer vermehrten Sauerstoffradikal-Produktion durch eine Fenton-ähnliche Reaktion führen (Gerlach et al. 2003, Tolleson und Fang 2013). Darüber hinaus wird diskutiert, ob möglicherweise Eisen und freie Radikal-Produzenten, wie zum Beispiel Dopamin oder Hydrogen-Peroxid, die Bildung von intrazellulären Aggregaten aus  $\alpha$ -Synuclein und Ubiquitin stimulieren (Ostrerova-Golts et al. 2000, Tolleson und Fang 2013).

Eine wichtige Rolle bei der Krankheitsentstehung könnte auch das Ubiquitin-Proteasomen-System spielen. Bei einer Untersuchung der Substantia nigra pars compacta von sporadischen Parkinson-Fällen wurde ein Fehlen der  $\alpha$ -Untereinheit von 26/20S-Proteasomen in dopaminergen Neuronen und eine verminderte 20S-Proteasomen-Aktivität festgestellt (McNaught et al. 2003). Darüber hinaus konnte eine 22-24kDA schwere  $\alpha$ -Synuclein-Spezies nachgewiesen werden, die zwar ein- bis dreifach ubiquitiniert war, jedoch nicht durch die Proteasomen abgebaut werden konnte (Tofaris et al. 2003).

In den letzten Jahren wurde immer wieder über die Rolle von inflammatorischen Prozessen in der Pathogenese des M. Parkinson diskutiert. So lieferten HLA-DR-positive Mikrogliazellen entlang von Lewy-Körperchen und freiem Melanin in der Substantia nigra von Parkinson-Patienten (McGeer et al. 1988), geringe Astrozyten-Konzentrationen in den betroffenen Gebieten (Hirsch und Hunot 2009) sowie erhöhte Entzündungsmarker im zentralen Nervensystem (INF- $\gamma$ , NF- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$ ) und im peripheren Blut ( $\gamma\delta$ -T-Zellen) Hinweise für einen inflammatorischen Vorgang (Fiszer et al. 1994, Mogi et al. 2007).

Der Einfluss möglicher Umwelteinwirkungen, wie zum Beispiel die Exposition mit Pestiziden (Hubble et al. 1993) oder traumatische Hirnverletzungen (Bower et al. 2003), auf die Pathogenese des M. Parkinson beschäftigt die Forscher ebenfalls seit Jahren, wobei Unterschiede in der Qualität der Symptomatik und in der

Progression der Erkrankung auftraten (Tolleson und Fang 2013). Bereits in den frühen achtziger Jahren konnte bei vier jungen Patienten eine Zellschädigung der Substantia nigra mit resultierendem Parkinson-Syndrom nach intravenöser Einnahme von MPTP, einer illegalen Droge, nachgewiesen werden (Langston et al. 1983).

Circa 20 Prozent der Parkinson-Patienten berichten über weitere Erkrankungsfälle in der eigenen Familie, wohingegen monogenetische Parkinson-Formen relativ selten anzutreffen sind (Bekris et al. 2010). Die Auswirkungen der Mutationen auf die Zellfunktionen sind vielseitig und umfassen zum Beispiel eine verminderte Proteindegradation (Shimura et al. 2000), eine Beeinträchtigung des mitochondrialen Transportes (Schon und Przedborski 2011) sowie ein Ungleichgewicht zwischen Polymerisation und Depolymerisation von Tubulin mit einer daraus resultierenden Störung des Zelltransportes (Schon und Przedborski 2011, Yang et al. 2005). Zusätzlich erhöhen Veränderungen in den Genen SCNA, LRRK2, GBA und MAPT das Risiko, an einem idiopathischen Parkinson-Syndrom zu erkranken (Bekris et al. 2010, Tolleson und Fang 2013).

## **1.7 Klinisches Bild des idiopathischen Parkinson-Syndroms**

### **1.7.1 Extrapiramidale motorische Symptome**

Das Parkinson-Syndrom umfasst die motorischen Kardinalsymptome Ruhetremor, Bradykinese, Rigor und posturale Instabilität (Schwarz und Storch 2007b, Hughes et al. 1992).

Ein Tremor ist eine unwillkürlich auftretende, weitgehend rhythmisch aufeinander folgende Kontraktion antagonistisch wirkender Muskelgruppen (Pschyrembel und Dornblüth 2004b). Beim idiopathischen Parkinson-Syndrom tritt der Tremor mit einer Häufigkeit von 69 bis 100 Prozent auf (Gelb et al. 1999), vornehmlich bei Ruhe und vollständiger Entspannung, während bei Willkür- und Haltebewegungen eine deutliche Abnahme der Intensität zu beobachten ist (Schwarz und Storch 2007b). Typischerweise ist der Tremor am Kiefer und an den Extremitäten lokalisiert (Schwarz und Storch 2007b). Bei Befall der Hände spricht man auch vom klassischen „Pillendreher-Tremor“ (Schwarz und Storch 2007b).

Das wesentliche Symptom des M. Parkinson, die Bradykinese, tritt mit einer Häufigkeit von 77 bis 98 Prozent auf (Gelb et al. 1999) und ist durch eine Verlangsamung der Bewegungen und das typische Amplitudendekrement bei repetitiven Bewegungen charakterisiert (Deuschl et al. 2011, Schwarz und Storch 2007b).

Mit einer Häufigkeit von 89 bis 99 Prozent findet man bei Parkinson-Patienten einen Rigor (Gelb et al. 1999). Klinisch präsentiert sich der Rigor als Muskelsteifigkeit, die während des gesamten Bewegungsablaufs bestehen bleibt und bei Widerstand oft ruckartig nachlässt, was als Zahnradphänomen bezeichnet wird (Pschyrembel und Dornblüth 2004a).

Die posturale Instabilität ist das Kardinalsymptom des dritten Stadiums der Höhn und Yahr-Skala, kann jedoch auch schon früher auftreten (Gelb et al. 1999, Höhn und Yahr 1967). Die Parkinson-Patienten leiden häufig unter einer Gleichgewichtsstörung beim Gehen und Stehen mit einer erhöhten Sturzneigung (Schwarz und Storch 2007b).

Charakteristisch für die motorischen Symptome ist ein asymmetrisches Verteilungsmuster, welches bereits in der von Höhn und Yahr entwickelten Skala beschrieben wurde (Gelb et al. 1999, Höhn und Yahr 1967, Schwarz und Storch 2007b). Darüber hinaus konnte bei 94 bis 100 Prozent der Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom (IPD-Patienten) eine Verbesserung der motorischen Symptomatik durch Levodopa-Einnahme beobachtet werden (Gelb et al. 1999).

Neben den klassischen Kardinalsymptomen können noch weitere motorische Einschränkungen bei Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom beobachtet werden. Die Bewegungen des Patienten sind durch eine gebeugte Körperhaltung und durch ein kleinschrittiges Gangbild mit Starthemmung oder „Freezing“ der Bewegung gekennzeichnet (Gelb et al. 1999). Bei der Unterhaltung fallen zusätzlich eine Hypomimie und eine leisere und oft undeutlichere Sprache auf (Gelb et al. 1999). Patienten berichten darüber hinaus häufig über eine Schriftbildveränderung mit Mikrographie (Gelb et al. 1999).

### **1.7.2 Nicht-motorische Symptome**

Bereits James Parkinson beschrieb 1817 in seiner Monographie „An Essay on the Shaking Palsy“ neben dem Auftreten von motorischen Symptomen auch das Vorhandensein von nicht-motorischen Symptomen bei Parkinson-Patienten (Parkinson 2002).

Psychiatrische Symptome treten beim M. Parkinson relativ häufig auf. So leiden 25 bis 40 Prozent der Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom unter einer Demenz (Gelb et al. 1999), die charakteristischerweise im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf auftritt und eine leichte bis mäßige Ausprägung aufweist (Schwarz und Storch 2007b). Circa ein Drittel bis ein Viertel der Patienten berichten darüber hinaus über visuelle Halluzinationen (teilweise auch als Nebenwirkung der dopaminergen Therapie) und immerhin fünf Prozent über Wahnvorstellungen (Fénelon und Alves 2010). Mildere psychotische Symptome, wie zum Beispiel visuelle Illusionen und das Gefühl der Anwesenheit, präsentieren sich bei 17 bis 72 Prozent der Parkinson-Patienten (Fénelon und Alves 2010). Zusätzlich berichten einige Patienten über somatische und olfaktorische Halluzinationen (Fénelon und Alves 2010). Die häufigste psychiatrische Störung des idiopathischen Parkinson-Syndroms ist jedoch mit sieben bis 72 Prozent die Depression (Storch et al. 2008). Neben dem spezifischen Verlust der dopaminergen und noradrenergen Innervation im limbischen System (Remy et al. 2005, Schwarz und Storch 2007b) wird auch eine Beteiligung von serotonergen Strukturen als mögliche Ursache der depressiven Störung diskutiert (Mann 1999, Schwarz und Storch 2007b).

Zu den autonomen Symptomen des M. Parkinson zählen eine orthostatische Dysregulation, abnorme kardiale Reflexe und eine erhöhte Schweißproduktion (Goetz et al. 1986, Schwarz und Storch 2007b). Weiterhin berichten Parkinson-Patienten über einen vermehrten Harndrang bis hin zur Urge-Inkontinenz und über eine Nykturie (Andersen 1985, Berger et al. 1987, Schwarz und Storch 2007b). Die sexuelle Dysfunktion manifestiert sich beim M. Parkinson sowohl als autonome Störung in Form einer erektilen Dysfunktion sowie als psychiatrische Störung mit einer Hypersexualität (oft auch als Folge der dopaminergen Therapie), oder einem Libidoverlust (Koller et al. 1990, Uitti et al. 1989b, Schwarz und Storch



2007b). Eine weitere wichtige Komponente des autonomen Symptomkomplexes bildet der Gastrointestinaltrakt. Viele Patienten leiden unter einer vermehrten Speichelbildung, Dysphagie, Übelkeit, aber auch unter Obstipation (Edwards et al. 1991, Schwarz und Storch 2007b).

Eine Riechstörung tritt beim M. Parkinson gehäuft in einer frühen Krankheitsphase auf und beeinflusst die Detektionsschwelle sowie die Identifikation und Diskrimination von Gerüchen (Doty et al. 1988, Müller et al. 2002, Schwarz und Storch 2007b). Darüber hinaus leiden manche Parkinson-Patienten unter einer Verschlechterung der Farb- und Kontrastwahrnehmung (Büttner et al. 1993, Bodis-Wollner et al. 1987, Schwarz und Storch 2007b).

Eine weitere Beeinträchtigung der Lebensqualität beim M. Parkinson kann durch eine Schlafstörung bedingt sein. Die Patienten leiden häufig unter einer verminderten Schlafqualität mit vermehrter Müdigkeit und Tagesschläfrigkeit (Ferreira et al. 2006, Schwarz und Storch 2007b). Darüber hinaus leiden fast 50 Prozent der Patienten mit einem M. Parkinson an einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung, welche der Entwicklung des M. Parkinson auch vorausgehen kann (Sixel-Döring et al. 2011, Schwarz und Storch 2007b).

## **1.8 Diagnostik**

Die Diagnose des idiopathischen Parkinson-Syndroms beruht auf klinischen Untersuchungen und dem Ausschluss alternativer Ursachen der Symptomatik, wobei die eigentliche Diagnosesicherung auch heutzutage nur durch den Nachweis von Lewy-Körperchen post-mortem möglich ist (Eggert et al. 2012). Die detaillierten Diagnosekriterien sind im Anhang als Tabelle 6.1 bis 6.4 zusammengefasst.

Wichtigster Schritt in der Basisdiagnostik ist die neurologische Untersuchung und Anamnese. Darüber hinaus dienen Zusatzuntersuchungen dem Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen und damit der Bestätigung der Diagnose des idiopathischen Parkinson-Syndroms. Weiterhin wird mindestens einmal eine Kernspintomographie des Gehirns empfohlen, da manche Differentialdiagnosen, wie zum Beispiel eine Raumforderung im Gehirn, ohne eine Bildgebung nicht

sicher widerlegt werden können (Eggert et al. 2012). Die wichtigsten diagnostischen Schritte sind in Tabelle 1.3 aufgelistet.

<b>Basisdiagnostik</b>	
Neurologische Untersuchung	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eigen-, Fremd- und Familienanamnese</li> <li>- Akinese, Rigor, Tremor, posturale Stabilität</li> <li>- Okulomotoriusstörung</li> <li>- frontale Zeichen</li> <li>- zerebelläre Zeichen</li> <li>- Pyramidenbahnzeichen</li> <li>- Dystone Zeichen</li> <li>- Symptome einer Demenz</li> <li>- Symptome einer Apraxie</li> <li>- Symptome einer psychiatrischen Erkrankung</li> <li>- Schellong-Test</li> </ul>
Staging	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Höhn und Yahr-Skala</li> <li>- Unified Parkinson`s Disease Rating Scale</li> <li>- Skala zur Erfassung nicht-motorischer Symptome</li> </ul>
Ausschluss von M. Wilson bei Patienten mit Krankheitsbeginn < 50.Lebensjahr	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kupfer- und Coeruloplasmin-Spiegel im Serum</li> <li>- Kupferausscheidung im 24h-Sammelurin</li> <li>- Ausschluss Kayser-Fleischer-Kornealring</li> </ul>
Kernspintomographie des Gehirns	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Raumforderung</li> <li>- Normaldruckhydrozephalus</li> <li>- Mikrogefäßerkrankung oder ischämische Läsion</li> <li>- Manganintoxikation</li> </ul>
Erweiterte Diagnostik	<ul style="list-style-type: none"> <li>- quantitative neuropsychologische Untersuchung</li> <li>- Elektroenzephalogramm</li> <li>- Doppler-/ Duplexsonographie der zerebralen Arterien</li> <li>- kardiale Diagnostik (EKG)</li> </ul>

Tab. 1.3: Basisdiagnostik nach Eggert et al. 2012

Die Beurteilung der Krankheitsschwere erfolgt mithilfe der Höhn und Yahr-Skala (Höhn und Yahr 1967), der Unified Parkinson`s Disease Rating Scale (Goetz et al. 2008) und der Skala zur Erfassung nicht-motorischer Symptome bei Parkinson-Erkrankung (Storch et al. 2010). Die einzelnen Staging-Verfahren werden im Abschnitt zur Methodik der Studie näher erläutert (s. 2.1.1.5 Bestimmung der Krankheitsschwere und 2.1.1.6 Skala zur Erfassung nicht-motorischer Symptome). Zu den fakultativen Untersuchungen beim M. Parkinson zählt der Levodopa-Test. Dieser pharmakologische Funktionstest dient der Überprüfung der Dopamin-Sensitivität und damit indirekt der Untersuchung einer nigrostriatalen Dysfunktion. Darüber hinaus wird die Untersuchung für die Differentialdiagnostik

und für die Bestätigung eines idiopathischen Parkinson-Syndroms verwendet (Eggert et al. 2012).

Bei diagnostischen Problemen oder klinischen Mischbildern kann eine funktionelle Bildgebung des nigrostriatalen dopaminergen Systems weitere Hinweise auf die Ätiologie der Erkrankung geben. Mithilfe der FP-CIT-SPECT-Untersuchung kann die präsynaptische Dopamin-Transporter-Dichte ermittelt werden, während die Fluorodopa-PET-Untersuchung die Decarboxylaseaktivität zur Darstellung der Dopaminsynthese in der Präsynapse nutzt. Für die Beurteilung der postsynaptischen Dopamin-2-Rezeptor-Dichte bzw. -verfügbarkeit, wird eine IBZM-SPECT-, bzw. eine Racloprid- oder Desmethoxyfallyprid-PET-Untersuchung verwendet (Eggert et al. 2012). Die Darstellung des autonomen Nervensystems spielt in der Differentialdiagnostik des M.Parkinson eine wichtige Rolle. Durch eine <sup>123</sup>I-MIBG-Szintigraphie kann eine verminderte autonome Innervation des Herzens beim idiopathischen Parkinson-Syndrom dargestellt werden, während bei Patienten mit einer Multisystematrophie in der Regel keine Veränderungen sichtbar sind (Courbon et al. 2003, Eggert et al. 2012). Darüber hinaus wurde bei Parkinson-Patienten eine Hyperechogenität im Bereich der Substantia nigra gefunden, so dass auch die Hirnparenchymsonographie Verwendung findet (Becker et al. 1995, Berg et al. 2008, Eggert et al. 2012, Ressler et al. 2007).

Zur Beurteilung nicht-motorischer Symptome werden in der Parkinson-Diagnostik olfaktorische Tests zur Überprüfung der Riechfunktion, eine Polysomnographie bei einer möglichen REM-Schlaf-Verhaltensstörung und ein Schellong-Test oder eine Kipptisch-Untersuchung bei dem Verdacht auf eine orthostatische Dysregulation durchgeführt (Eggert et al. 2012). Zusätzlich können urodynamische Untersuchungen und die Messung der Kolontransitzeit nützliche Information über mögliche Ausscheidungsstörungen liefern (Eggert et al. 2012).

Für die Beurteilung psychiatrischer Symptome stehen zum Beispiel die Hamilton-Skala (Depression) (Hamilton 1960) und das Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (Demenz) zur Verfügung (Kalbe et al. 2008).

## **1.9 Therapie**

### **1.9.1 Medikamentöse Therapie**

1960 entdeckten die Forscher Ehringer und Hornykiewicz einen striatalen Dopamin-Mangel beim idiopathischen Parkinson-Syndrom (Ehringer und Hornykiewicz 1960). Dopamin kann die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden und verursacht zum Beispiel am Herzen und in der Niere periphere Nebenwirkungen, weshalb in der heutigen Therapie die biochemische Vorstufe Levodopa zum Einsatz kommt (Schwarz und Storch 2007c). Aufgrund der Tatsache, dass Levodopa wiederum in der Peripherie in Dopamin umgewandelt wird und somit keine Verbesserung gegenüber der nativen Dopamin-Gabe zu erwarten wäre, wird Levodopa immer mit einem peripher wirksamen DOPA-Decarboxylase-Hemmer kombiniert (Eggert et al. 2012, Schwarz und Storch 2007c).

Dopamin-Agonisten können in Ergot-Dopamin- und Non-Ergot-Dopamin-Agonisten unterteilt werden, wobei die Ergot-Dopamin-Agonisten aufgrund des Fibrose-Risikos im klinischen Alltag nur in Ausnahmefällen verwendet werden (Eggert et al. 2012). COMT-Inhibitoren werden häufig für die Behandlung motorischer Wirkfluktuationen eingesetzt, meist in Kombination mit Levodopa (Eggert et al. 2012, Kurth et al. 1997). Sie bewirken eine Verminderung des Levodopa-Abbaus durch Inhibition der Catecholamin-O-Methyltransferase (COMT) in der Peripherie und somit eine Erhöhung des Levodopa-Plasmaspiegels (Eggert et al. 2012, Limousin et al. 1995b).

Eine weitere Möglichkeit der Blockade des Dopamin-Abbaus stellt die Inhibition der Monoaminoxidase-B (MAO-B) dar. MAO-B-Inhibitoren sind auch für frühe Krankheitsstadien geeignet und können als Monotherapie oder in Kombination mit Levodopa verwendet werden (Eggert et al. 2012, Ives et al. 2004).

Glutamat-Antagonisten finden seit Jahren als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Medikamenten Verwendung in der Parkinson-Therapie (Butzer et al. 1975, Eggert et al. 2012). Neben der positiven Wirkung auf den Tremor und Rigor konnte bei der Behandlung mit Amantadin auch eine Verminderung der Levodopa-induzierten Dyskinesien nachgewiesen werden (Eggert et al. 2012, Verhagen et al. 1998). Bei der Therapie mit Budipin konnte eine Verbesserung der

Tremorsymptomatik festgestellt werden (Spieler et al. 1999), jedoch bei erhöhtem Risiko von Herzrhythmusstörungen (Eggert et al. 2012).

Der Einsatz von Anticholinergika in der Therapie des idiopathischen Parkinson-Syndroms ist aufgrund der Vielzahl an zentralen und peripheren anticholinergen Nebenwirkungen nicht die erste Wahl (Eggert et al. 2012).

Tabelle 1.4 gibt einen kurzen Überblick über die medikamentöse Parkinson-Therapie mit Beispielsubstanzen und typischen Nebenwirkungen.

<b>Wirkstoffklasse</b>	<b>Beispiel</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
L-DOPA+DDC-Inhibitor	<i>Madopar, Nacom</i>	Dyskinesien, Übelkeit, Erbrechen, exzessive Tagesmüdigkeit, dopaminerg-induzierte Psychose, Verhaltensstörungen mit Zwangs- und Impulskontrollstörungen, dopaminerges Dysregulationssyndrom
Ergot-Dopamin-Agonisten	<i>Bromocriptin, Pergolid</i>	Übelkeit, orthostatische Dysregulation, Beinödeme, dopaminerg-induzierte Psychosen, Impulskontroll- und Zwangsstörungen (v.a. Punding), dopaminerges Dysregulationssyndrom, exzessive Tagesmüdigkeit, pulmonale Fibrose, Herzklappenfibrose, Raynaud-Phänomen
Non-Ergot-Dopamin-Agonisten	<i>Ramipexol, Ropinirol</i>	Übelkeit, orthostatische Dysregulation, Beinödeme, dopaminerg-induzierte Psychosen, Impulskontroll- und Zwangsstörungen (v.a. Punding), dopaminerges Dysregulationssyndrom, exzessive Tagesmüdigkeit
COMT-Inhibitoren	<i>Tolcapon, Entacapon</i>	Verstärkung dopaminerger Nebenwirkungen, Diarrhö, Dunkelfärbung des Urins, Lebertoxizität (Tolcapon)
MAO-B-Inhibitoren	<i>Selegilin</i>	Zunahme vorbestehender Dyskinesien, Psychose, Unruhe, Verwirrtheit, Hypersexualität
	<i>Rasagilin</i>	Zunahme vorbestehender Dyskinesien, Übelkeit, Zunahme einer vorbestehenden orthostatischen Hypotonie, Kopfschmerzen, Gewichtsverlust
NMDA-Antagonisten	<i>Amantadin, Budipin</i>	Psychose, Unruhe, Verwirrtheit, Livedo reticularis, Knöchelödeme, Herzrhythmusstörungen (Budipin)
Anticholinergika	<i>Biperidin, Trihexyphenidyl</i>	Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Mundtrockenheit, Tachykardie, Harnverhalt, Akkommodationsstörung, Unruhe, Verwirrtheit, mnestiche und kognitive Störungen

Tab. 1.4: Medikamentöse Parkinson-Therapie nach Eggert et al. 2012

### **1.9.2 Nicht-medikamentöse Therapie**

In den letzten Jahren wurden wirkungsvolle interventionelle Therapiemaßnahmen beim M. Parkinson entwickelt. Bei der Tiefen Hirnstimulation werden stereotaktisch Elektroden im Gehirn implantiert und mit einem Stimulator, der sich unter der Haut befindet, verbunden (Eggert et al. 2012). Die heutige Standardmethode ist die Stimulation des Nucleus subthalamicus, bei der es zu einer Verminderung der Wirkungsfluktuation und zu einer Verbesserung der Akinese und des Rigors kommt (Eggert et al. 2012, Limousin et al. 1995a, Schwarz und Storch 2007d). Darüber hinaus führt eine Reduktion der Dopamin-Therapie zu einer Abnahme der Levodopa-induzierten Dyskinesien (Rodriguez-Oroz et al. 2005, Schwarz und Storch 2007d). Der Hauptvorteil der Behandlung mit einer Tiefen Hirnstimulation ist die gleichmäßige Wirkungsdauer über 24 Stunden (Eggert et al. 2012). Darüber hinaus kann die Tiefe Hirnstimulation sowohl bei Patienten in einer frühen Krankheitsphase, als auch bei Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium angewendet werden, die nicht mehr adäquat auf eine medikamentöse Therapie ansprechen (Deuschl et al. 2006, Eggert et al. 2012, Schuepbach et al. 2013, Schwarz und Storch 2007d). Die Mortalitätsrate 30 Tage postoperativ liegt einer Studie zufolge bei 0,4 Prozent (Eggert et al. 2012, Voges et al. 2007). Postoperative Komplikationen kommen mit einer Häufigkeit von circa fünf Prozent vor und umfassen meist passagere psychiatrische Nebenwirkungen, psychosoziale Anpassungsstörungen und eine Verschlechterung des Parkinson-typischen frontalen, dysexekutiven Syndroms (Eggert et al. 2012). Die läsionellen Verfahren Thalamotomie und Pallidotomie werden heutzutage aufgrund der operativen Komplikationen und irreversiblen Nebenwirkungen (v.a. Sprechstörungen) dagegen nur noch sehr selten angewendet (Eggert et al. 2012). Die Parkinson-Therapie ist in der modernen Medizin interdisziplinär. Zu den Behandlungsmöglichkeiten zählen diätische Maßnahmen, da eine verminderte enterale Resorption und schlechtere zerebrale Verfügbarkeit von Levodopa bei gleichzeitiger proteinreicher Nahrungsaufnahme beobachtet wurde (Eggert et al. 2012). Darüber hinaus leidet eine Vielzahl der Parkinson-Patienten an Schluckstörungen und Verdauungsproblemen, so dass auch hier auf die Zusammenstellung der Ernährung geachtet werden muss. Eine Verbesserung der

Sprach- und Schluckbeschwerden kann zusätzlich durch eine logopädische Behandlung erfolgen. Auch die Krankengymnastik besitzt in der heutigen Parkinson-Therapie einen hohen Stellenwert. Während in der frühen Krankheitsphase das Hauptaugenmerk auf den Erhalt und die Förderung der körperlichen Aktivität gelegt wird, stehen bei Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium vor allem präventive Maßnahmen zur Vermeidung von Stürzen und Gelenkkontrakturen im Vordergrund (Eggert et al. 2012). Daneben spielt eine psychosoziale Betreuung der Patienten und Angehörigen eine wichtige Rolle in der Krankheitsbewältigung (Eggert et al. 2012).

## **1.10 Atypische Parkinson-Syndrome**

### **1.10.1 Multisystematrophie**

Die Multisystematrophie (MSA) gehört zur Gruppe der atypischen Parkinson-Syndrome und wird in die Unterformen MSA-P mit vorwiegend Parkinsonschen Symptomen (circa 80 Prozent) und MSA-C mit einer zerebellären Symptomatik (circa 20 Prozent) klassifiziert (Gilman et al. 1999, Schwarz und Storch 2007e, Wenning et al. 1994). Die sporadisch auftretende Erkrankung manifestiert sich meist im mittleren Alter (Schwarz und Storch 2007e, Vanacore et al. 2001) und besitzt eine Prävalenz von 1,9 bis 4,9 pro 100.000 Einwohner (Schwarz und Storch 2007e, Wenning et al. 2004).

Die Pathogenese der MSA ist bis heute noch nicht vollständig geklärt. Neuropathologisch fallen argyrophile zytoplasmatische Einschlusskörperchen in den Oligodendrozyten der weißen Substanz auf (Papp et al. 1989, Papp und Lantos 1994, Schwarz und Storch 2007e). Die Einschlusskörperchen beinhalten das Protein  $\alpha$ -Synuclein, weshalb die MSA in die Gruppe der Synucleinopathien eingeordnet wird (Spillantini et al. 1998, Tu et al. 1998). Zellverlust sowie Mikro- und Astroglie (Schwarz et al. 1996, Schwarz und Storch 2007e) konnten vor allem im Putamen, im Nucleus caudatus, im Globus pallidus pars lateralis, in der Substantia nigra, im Locus coeruleus, im unteren Olivenkern, in den pontinen Kernen, in zerebellären Purkinje-Zellen und im Nucleus intermediolateralis des Rückenmarks nachgewiesen werden (Wenning et al. 1997). Darüber hinaus kommt es zu degenerativen Veränderungen im Thalamus, im Nucleus vestibularis,

im dorsalen Vagus Kern, im Tractus corticospinalis und in den anterioren Hornzellen (Wenning et al. 1997).

Die Kardinalsymptome der MSA umfassen ein Parkinson-Syndrom, eine Störung der Pyramidenbahn sowie eine zerebelläre und autonome Dysfunktion (Gilman et al. 1999, Schwarz und Storch 2007e). Charakteristisch für die MSA ist eine rasche Progredienz der Symptomatik sowie ein frühzeitiges Auftreten von autonomen Symptomen, wobei Frauen vor allem unter Harninkontinenz und Männer unter erektiler Dysfunktion leiden (Seppi et al. 2005, Schwarz und Storch 2007e, Wenning et al. 1994). Tabelle 1.5 fasst die charakteristischen Symptome der Multisystematrophie zusammen.

Autonome Dysfunktion	- orthostatische Hypotonie (Blutdruckabfall > 20mmHg systolisch oder >10mmHg diastolisch) - Harninkontinenz oder unvollständige Blasenentleerung
Parkinsonsche Symptome	- Bradykinese - Rigor - posturale Instabilität - Tremor (Haltetremor, Ruhetremor oder beides)
Zerebelläre Dysfunktion	- Gangataxie - ataktische Dysarthrie - Extremitätenataxie - End-Position-Nystagmus
Pyramidenbahn-Störung	- positives Babinski-Zeichen mit Hyperreflexie

Tab. 1.5: charakteristische Symptome der MSA nach Gilman et al. 1999

Bei immerhin 30 Prozent konnte eine Besserung der Symptomatik durch eine Levodopa-Therapie nachgewiesen werden, jedoch nimmt die Response im Krankheitsverlauf ab (Schwarz und Storch 2007e, Wenning et al. 1994). Eine kausale Therapie der MSA steht zum aktuellen Zeitpunkt nicht zur Verfügung (Schwarz und Storch 2007e).

### 1.10.2 Progressive supranukleäre Blickparese

Die progressive supranukleäre Blickparese (PSP) wurde erstmals 1964 unter dem Begriff „Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom“ erwähnt (Schwarz und Storch 2007f, Steele et al. 1964). Die Erkrankung besitzt eine Prävalenz von 6,4 pro 100.000 Einwohner (Litvan 2003, Schwarz und Storch 2007f) und tritt vorwiegend



sporadisch, selten auch familiär, auf (Pastor et al. 2001, Schwarz und Storch 2007f).

Die Pathogenese der Erkrankung ist noch nicht vollständig geklärt, jedoch wird eine multifaktorielle Ursache vermutet (Schwarz und Storch 2007f). Bei der genetischen Untersuchung fanden Forscher einen Polymorphismus im Tau-Gen auf Chromosom 17q21 mit einer Überrepräsentation des A0-Allels und des H1-Haplotyps bei Patienten mit einer PSP (Baker et al. 1999, Conrad et al. 1997, Schwarz und Storch 2007f). In der Neuropathologie konnte eine hohe Dichte von neurofibrillären „Tangles“ und neuropilen Fäden in den Basalganglien (vor allem im Nucleus subthalamicus, im Globus pallidus und in der Substantia nigra) und im pontinen Hirnstamm nachgewiesen werden (Hauw et al. 1994, Schwarz und Storch 2007f). Zusätzlich fanden sich unterschiedlich stark ausgeprägte neurodegenerative Prozesse im Striatum, im Okulomotorius-Komplex, in der Medulla und im Nucleus dentatus (Hauw et al. 1994, Litvan et al. 1996b). In den Aggregaten konnte eine bestimmte Isoform des Tau-Proteins nachgewiesen werden, so dass die PSP zur Gruppe der Tauopathien gezählt wird (Chambers et al. 1999, Litvan 2003, Schwarz und Storch 2007f).

Das klinische Bild der PSP ist durch ein hypokinetisch-rigides Parkinson-Syndrom mit symmetrischer Bradykinese und axialem Rigor gekennzeichnet (Litvan 2004, Schwarz und Storch 2007f). Die Patienten leiden unter einer frühzeitig auftretenden posturalen Instabilität mit einem Retecollis und einer vermehrten Fallneigung (Litvan 2004, Schwarz und Storch 2007f). Bei immerhin einem Drittel der Patienten konnte ein positives Pyramidenbahnzeichen nachgewiesen werden (Litvan 2004, Schwarz und Storch 2007f). Die namensgebende supranukleäre Paralyse imponiert im Anfangsstadium als vertikale Blickparese (später auch horizontal) mit einer Verlangsamung der vertikalen Sakkaden und unspezifischen Sehstörungen (Litvan 2004, Schwarz und Storch 2007f). Der charakteristische, starre Gesichtsausdruck entsteht durch das Zusammenspiel einer faszialen Dystonie mit einer Augenlid-Apraxie oder mit einem Blepharospasmus und durch eine verminderte Blinkfrequenz („Mona-Lisa-Starren“) (Litvan 2004, Schwarz und Storch 2007f). Das Verhalten der Patienten ist durch das Auftreten von Frontalhirnsymptomen und durch eine exekutive Dysfunktion gekennzeichnet

(Litvan 2004, Schwarz und Storch 2007f). Darüber hinaus leiden die PSP-Patienten unter Sprach- und Schluckbeschwerden sowie unter Schlafstörungen (Litvan 2004, Schwarz und Storch 2007f).

Die PSP beginnt klassischerweise nach dem 60. Lebensjahr (Schwarz und Storch 2007f, Williams et al. 2005) und spricht im Allgemeinen schlecht auf eine Levodopa-Therapie an (Litvan 2004).

### **1.10.3 Kortikobasale Degeneration**

Die kortikobasale Degeneration (CBD) wurde Mitte der sechziger Jahre erstmals von Rebeiz und Kollegen als kortiko-dentato-rubrale Degeneration bei drei erwachsenen Patienten beschrieben und gehört zu der Gruppe der Tauopathien (Rebeiz et al. 1968, Schwarz und Storch 2007g).

Die CBD besitzt eine Prävalenz von 1,7 pro 100.000 Einwohnern (Morimatsu und Negoro 2002, Schwarz und Storch 2007g) und tritt vor allem sporadisch auf, jedoch gibt es ebenfalls einzelne Berichte über eine familiäre Häufung (Brown et al. 1996).

Die Ursache der Erkrankung ist noch weitestgehend unbekannt. Forscher fanden 2001 einen Polymorphismus im Mikrotubuli-assoziierten Tau-Gen (H1/H1-Haplotyp), der bereits in der progressiven supranukleären Blickparese (PSP) nachgewiesen werden konnte und auch in der Normalbevölkerung zu finden ist (Houlden et al. 2001, Schwarz und Storch 2007g). Neuropathologisch ist die CBD durch runde, filamentöse Einschlüsse in der Substantia nigra, ähnlich den neurofibrillären Stäbchen bei der PSP, und durch fokale frontoparietale kortikale Atrophien gekennzeichnet (Gibb 1992, Schwarz und Storch 2007g). Weiterhin charakteristisch ist ein Zellverlust und eine Gliose im Kortex, in der darunterliegenden weißen Substanz, im Nucleus lentiformis, im Nucleus subthalamicus, im Nucleus ruber, im Tegmentum, in der Substantia nigra und im Locus coeruleus (Doran et al. 2003, Schwarz und Storch 2007g). Die verbliebenen Nervenzellen erscheinen geschwollen und achromatisch mit einem exzentrisch liegenden Zellkern (Doran et al. 2003).

Klinisch präsentiert sich die CBD bevorzugt als asymmetrisches hypokinetisch-rigides Parkinson-Syndrom (Rinne et al. 1994, Schwarz und Storch 2007g,

Wenning et al. 1998). Die Krankheit beginnt meist einseitig, vorwiegend am Arm, mit einer vermehrten Ungeschicklichkeit und verminderten Feinmotorik (Rinne et al. 1994, Wenning et al. 1998). Daneben imponieren im Anfangsstadium Gangstörungen mit einer posturalen Instabilität und einer erhöhten Fallneigung (Rinne et al. 1994, Wenning et al. 1998). Zu den Bewegungsstörungen zählen weiterhin ein Aktions- und Haltetremor, ein fokaler Reflexmyoklonus und eine meist einseitige Extremitätendystonie (Rinne et al. 1994, Schwarz und Storch 2007g, Wenning et al. 1998). Darüber hinaus wurde bei einigen Patienten eine sensorische Dysfunktion festgestellt, die sich zum Beispiel in Form von Schmerzen oder einer Parästhesie präsentiert (Rinne et al. 1994, Wenning et al. 1998). Kognitive Defizite treten eher seltener im Frühstadium auf und imponieren am ehesten als leichte Gedächtnisstörung (Rinne et al. 1994, Wenning et al. 1998). Daneben werden bei Patienten mit einer CBD Verhaltensveränderungen beschrieben, die sich als Apathie, aber auch in vermehrter Enthemmung und Reizbarkeit ausdrücken können (Rinne et al. 1994, Wenning et al. 1998). Charakteristisch für die CBD ist das Auftreten des „Alien limb“-Phänomens, bei dem die Patienten eigene Körperbereiche als fremd empfinden (Rinne et al. 1994, Schwarz und Storch 2007g, Wenning et al. 1998). Zu den kortikalen Symptomen zählt außerdem eine ideomotorische und konstruktive Apraxie (Rinne et al. 1994, Wenning et al. 1998). Weitere Symptome sind eine mögliche Okulomotoriusstörung, die vermehrt die vertikale Augenbewegung betrifft, eine Störung der Pyramidenbahn und eine leise, langsame und undeutliche Sprache (Rinne et al. 1994, Schwarz und Storch 2007g, Wenning et al. 1998).

Die Krankheit verläuft progredient und spricht allgemein sehr schlecht auf eine Levodopa-Therapie an (Rinne et al. 1994, Schwarz und Storch 2007g, Wenning et al. 1998). Erwähnenswert ist, dass bei 50 bis 75 Prozent der Patienten mit einem klinischen Kortikobasalganglionären Syndrom postmortal eine andere neurodegenerative Pathologie (v.a. Alzheimer und PSP) nachgewiesen wird (Höglinger et al. 2011, Ling et al. 2010, Litvan et al. 1999, Ouchi et al. 2014).

Tabelle 1.6 gibt einen kurzen Überblick über wichtige differentialdiagnostische Merkmale der einzelnen Parkinsonformen.

<b>Idiopathisches PS</b>	<b>MSA</b>	<b>PSP</b>	<b>CBD</b>
Asymmetrisches Parkinsonsyndrom mit Bradykinese, Rigor, Tremor und posturaler Instabilität	- frühzeitiges Auftreten autonomer Symptome - unauffällige <sup>123</sup> I-MIBG-Szintigraphie des Herzens - negative Familienanamnese - 30 % mit adäquater L-Dopa-Response	- axialer Rigor - Mona-Lisa-Starren - Retrocollis - selten Tremor - schlechte L-Dopa-Response	- Alien-Limb-Phänomen - ideatorische und ideomotorische Apraxie - fokaler Reflexmyoklonus - schlechte L-Dopa-Response

Tab. 1.6: Differentialdiagnose idiopathisches Parkinson-Syndrom (Idiopathisches PS)

### 1.11 Polyneuropathie

Unter einer Polyneuropathie (PNP) versteht man eine Schädigung der peripheren Nerven, die verschiedene Ursachen haben kann. Die Diagnosestellung erfolgt anhand von Anamnese, klinischen Befunden und Elektrophysiologie. Das klinische Bild umfasst sensible, motorische und autonome Dysfunktionen, die einzeln oder kombiniert auftreten können (Heuß 2012).

Die PNP kann anhand des Nervendurchmessers nach der Klassifikation von Erlanger und Gasser (Silbernagl et al. 2007) in Small-fiber- und Large-fiber-Neuropathien eingeteilt werden, wobei die meisten Polyneuropathien beide Fasertypen betreffen (s. Tabelle 1.7).

Die Large-fiber-Neuropathie ist durch eine Schädigung der sensiblen A $\beta$ -Fasern sowie der motorischen A $\alpha$ - und A $\gamma$ -Fasern gekennzeichnet. Die Patienten leiden unter einer Veränderung der taktilen Ästhesie bzw. Algesie, unter einer Störung des Vibrations- und Lageempfindens und unter einer Graphhyp- bzw. Graphanästhesie sowie bei Beteiligung der motorischen Nervenfasern unter Paresen (Heuß 2012). Die Diagnose der Large-fiber-Neuropathie wird mithilfe des klinischen Beschwerdebildes und einer elektrophysiologischen Nervenleitgeschwindigkeitsmessung gestellt (Heuß 2012). Dabei spricht eine Verminderung der Amplitude des sensiblen Nervenaktionspotentials (SNAP) für eine axonale Schädigung, die typischerweise bei der diabetischen Neuropathie auftritt. Darüber

hinaus können diese Veränderungen auch bei vaskulitischen sowie vielen toxischen und idiopathischen Neuropathien beobachtet werden. Eine reduzierte Nervenfasersleitgeschwindigkeit ist dagegen charakteristisch für Störungen der Myelinscheide. Klassische Vertreter der demyelinisierenden Neuropathien sind vor allem die Immunopathien, viele hereditäre Neuropathien und die Radikulo-Neuropathie bei Borrelieninfektion.

Die Small-fiber-Neuropathie betrifft fast ausschließlich die marklosen C-Fasern und die A $\delta$ -Fasern mit einer dünnen Myelinscheide. Das klinische Bild ist durch das Auftreten von akralen brennenden Schmerzen mit Par- und Dysästhesien gekennzeichnet. Autonome Nervenschäden können sich in Form von Störungen der Schweißbildung, Blutdruckregulation und Miktion sowie durch trockene Schleimhäute präsentieren. In der neurologischen Untersuchung kann sich ein gestörtes Temperatur- und Schmerzempfinden zeigen, wohingegen Neurographien einen Normalbefund ergeben, da diese nur die bemarkten schnell-leitenden Nervenfasern erfassen. Mittel der Wahl zur Diagnostik der Small-fiber-Neuropathie sind die quantitative sensorische Testung (QST) und die Hautbiopsie mit Ermittlung der intraepidermalen Nervenfaserdichte (Üçeyler und Sommer 2013).

Fasertyp	Funktion	Durchmesser ( $\mu\text{m}$ )	Leitungsgeschwindigkeit (m/s)
A $\alpha$	Skelettmuskelefferenz, Muskelspindel- und Sehnenorgan-Afferenz	11-16	60-80
A $\beta$	Mechanoafferenzen der Haut	6-11	30-60
A $\gamma$	Muskelspindelefferenz	1-6	2-30
A $\delta$	Hautafferenzen (Temperatur und „schneller“ Schmerz)	1-6	2-30
B	Sympathisch präganglionär, viszerale Afferenzen	3	3-15
C	Hautafferenzen („langsamer“ Schmerz), sympathisch postganglionär	0,5-1,5 (marklos)	0,25-1,5

Tab. 1.7: Einteilung der Nervenfasern (Werte für den Menschen) nach Erlanger und Gasser (Silbernagl et al. 2007)

### 1.12 Aktuelle Studienlage zur Polyneuropathie beim M. Parkinson

In den letzten Jahren wurde vermehrt eine Beteiligung des peripheren Nervensystems beim M. Parkinson diskutiert.

Bereits Mitte der neunziger Jahre fanden Forscher in Suralisbiopsien eine signifikante Verminderung der nicht-myelinisierten Nervenfaserdichte bei Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom und bei Patienten mit einer MSA (Kanda et al. 1996). Die Dichte der myelinisierten Nervenfasern war dagegen nur in der Gruppe der MSA-Patienten reduziert. Eine Arbeitsgruppe um Nolano fand zusätzlich Hinweise auf das Vorliegen einer sensorischen Dysfunktion bei Parkinson-Patienten (Nolano et al. 2008). In der QST konnte eine signifikante Anhebung der taktilen und thermalen Detektionsschwellen sowie eine signifikante Reduktion der mechanischen Schmerzwahrnehmung nachgewiesen werden. Darüber hinaus konnte in einer Hautbiopsie eine signifikante Verminderung der epidermalen Nervenfasern und der Meissner-Körperchen dargestellt werden. Zusätzlich fanden sich morphologische Veränderungen (vermehrte Sprossung und Verzweigung der Nerven sowie ein vergrößertes vaskuläres Versorgungsgebiet), die als Zeichen einer möglichen neuronalen Regeneration interpretiert werden können. Die morphologischen und funktionellen Veränderungen korrelierten jedoch nicht mit dem Patientenalter und der Krankheitsschwere.

Die Pathogenese der Veränderungen im peripheren Nervensystem bei M. Parkinson ist noch weitgehend unklar. 2008 konnte eine Forschungsgruppe um Ikemura bei 20 von 85 Patienten mit einer Lewy-Körperchen-Pathologie in unmyelinisierten Nervenfasern der Dermis  $\alpha$ -Synuclein nachweisen (Ikemura et al. 2008). Dagegen fand sich keine positive Immunreaktivität der Haut bei Patienten mit einer MSA, einer PSP oder einer CBD. Bestätigt wurden die Ergebnisse durch eine Arbeit von Miki et al., in der zehn Prozent der Parkinson-Patienten abnormale  $\alpha$ -Synuclein-Akkumulationen in der Brusthaut präsentierten (Miki et al. 2010). Darüber hinaus konnten Forscher  $\alpha$ -Synuclein-Ablagerungen auch im Meissner- und Auerbach Plexus des Gastrointestinaltraktes nachweisen (Braak et al. 2006, Lebouvier et al. 2008).

Eine Studie aus dem Jahre 2010 untersuchte die potentielle Entwicklung einer Polyneuropathie bei IPD-Patienten unter der Einnahme von Levodopa (Toth et al. 2010). Dabei konnten die Forscher bei 55 Prozent der IPD-Patienten eine Polyneuropathie nachweisen. Diese Patienten waren älter und wiesen höhere UPDRS-Werte, Nüchtern-Methylmalonsäure- und Nüchtern-Homocystein-Werte

sowie kumulative Levodopa-Mengen auf. Die Schwere der Neuropathie korrelierte sowohl mit der Levodopa-Einnahme, als auch mit den Methylmalonsäure-Werten. Zusätzlich fanden Forscher eine signifikante Verminderung des Vitamin B12- und Folsäure-Spiegels bei Parkinson-Patienten, die an einer Neuropathie litten (Rajabally und Martey 2011, Rajabally und Martey 2013). Weiterhin konnte eine Korrelation zwischen der kumulativen Levodopa-Menge und dem untersuchten Vitamin B12-Spiegel nachgewiesen werden, so dass der Vitamin B12-Mangel möglicherweise iatrogen bedingt ist und die Neuropathie als mögliche Folge der Levodopa-Therapie angesehen werden kann. Unterstützt wird diese Theorie außerdem durch das Auftreten von Vitamin B6- und B12-Defizit-Polyneuropathien bei Patienten mit einer perkutanen duodenalen Applikation von Levodopa mittels der sogenannten Duodopapumpe (Santos-García et al. 2012). Darüber hinaus wurde bei Patienten mit einer intestinalen Levodopa-Gabe über akut und subakut auftretende Neuropathien, ähnlich einem Guillain-Barré-Syndrom, berichtet. In dieser Kohorte wurden ebenfalls niedrige Vitamin B12-Spiegel sowie erhöhte Homocystein- und Methylmalonsäure-Werte nachgewiesen. Andere Autoren beschrieben einen Vitamin B6-Mangel als potentielle Ursache (Klostermann et al. 2012, Skodda und Müller 2013, Urban et al. 2010). Als mögliche Pathogenese wird ein daraus resultierendes, akutes Ungleichgewicht zwischen Myelin-toxischen Faktoren (zum Beispiel Anstieg von proinflammatorischen Zytokinen, Toxinen und freien Radikalen) und trophischen Faktoren (zum Beispiel Abfall der Wachstumsfaktoren-Synthese) angesehen (Galazky et al. 2014, Uncini et al. 2014). Die kontrovers diskutierte entzündliche Komponente bei Patienten mit einer akut auftretenden Neuropathie könnte dagegen durch eine Veränderung des intestinalen Mikroklimas, bedingt durch die dauerhafte Präsenz des intestinalen Schlauchs bzw. des Levodopa-Gels, und eine daraus resultierende autoinflammatorische Antwort erklärt werden (Mancini et al. 2014). In einer Multicenter-Studie von Ceravolo et al. konnte die Dauer der Levodopa-Therapie neben dem Alter als Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer Neuropathie nachgewiesen werden (Ceravolo et al. 2013).

Die Forschungsarbeit der letzten Jahre konnte eine Beteiligung des peripheren Nervensystems bei M. Parkinson bestätigen. Jedoch bleibt die Frage nach den

möglichen Ursachen und Zusammenhängen der peripheren Nervenschädigung weiterhin unbeantwortet. Es wird kontrovers diskutiert, ob die erhöhte Prävalenz von Polyneuropathien bei Patienten mit M. Parkinson als Krankheitsprozess zu werten ist, oder nur eine Nebenwirkung der Levodopa-Therapie darstellt. Sollte sich erweisen, dass es beim M. Parkinson zu einer Beteiligung der peripheren Nerven als Ausdruck der Grunderkrankung kommt, so bietet die Haut als biopsisch prämortem leicht zugängliches Organ interessante Möglichkeiten zur Erforschung und Diagnostik des M. Parkinson. Besonders interessant ist an diesem Punkt auch die mögliche Abgrenzung zu atypischen Parkinson-Syndromen.

### **1.13 Zielsetzung, Arbeitsplan und Hypothese der Studie**

#### **1.13.1 Zielsetzung**

Die vorliegende Studie hatte zum Ziel, Veränderungen des peripheren Nervensystems bei Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom und bei atypischen Parkinson-Syndromen zu untersuchen.

#### **1.13.2 Arbeitsplan**

- prospektive Rekrutierung von Patienten mit einem idiopathischen und atypischen Parkinson-Syndrom im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden
- klinische und elektrophysiologische Untersuchung (QST, Nervenleitgeschwindigkeitsmessung, Vitamin-Bestimmung) sowie Entnahme von Hautbiopsien und histologische Auswertung der Proben zur Detektion möglicher Small-fiber- und Large-fiber-Neuropathien
- Vergleich der intraepidermalen Nervenfaserdichte (IENF-Dichte) und der Anzahl an myelinisierten Bündeln zwischen IPD-Patienten, Patienten mit einem atypischen Parkinson-Syndrom (APD-Patienten) und altersentsprechenden Kontrollprobanden
- Untersuchung der Small-fiber-Subtypen (CGRP- und Substanz P-positive Nervenfasern) hinsichtlich der IENF-Dichte und der Anzahl an dermalen Bündeln
- Untersuchung der Ergebnisse auf mögliche Korrelationen zwischen der IENF-Dichte und der Krankheitsdauer, der Krankheitsschwere, der Levodopa-Therapie, dem Vorliegen nicht-motorischer Symptome und den Vitamin-Levels



### **1.13.3 Hypothese**

Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom leiden im Vergleich zu altersentsprechenden Kontrollprobanden vermehrt unter einer Small-fiber-Neuropathie, was sich durch eine reduzierte IENF-Dichte und Auffälligkeiten in der QST-Untersuchung zeigen soll. Die auftretenden Veränderungen im peripheren Nervensystem sind dabei Ausdruck der Grunderkrankung und keine reine Levodopa-Nebenwirkung. APD-Patienten sollten dagegen eine normale IENF-Dichte aufweisen.

## 2. Patienten, Material und Methoden

### 2.1 Studienteilnehmer

#### 2.1.1 Patientenkollektiv

Die Untersuchungsgruppe der vorliegenden Studie umfasste 31 Patienten mit einem idiopathischen und neun Patienten mit einem atypischen Parkinson-Syndrom (s. Tabelle 2.1). Die Probanden befanden sich zur diagnostischen Abklärung und Therapie in der neurologischen Universitätsklinik Würzburg und wurden im Zeitraum zwischen 2011 und 2012 prospektiv für die Studie rekrutiert. Jeder Studienteilnehmer wurde schriftlich und mündlich über den Ablauf, mögliche Komplikationen und die Zielstellung der Untersuchung aufgeklärt und gab sein schriftliches Einverständnis. Ein Rücktritt war ohne Angabe von Gründen jederzeit möglich, jedoch machte keiner der Probanden von diesem Recht Gebrauch. Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der medizinischen Fakultät der Universität Würzburg befürwortet.

Das Alter der Probanden mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom schwankte zwischen 34 und 88 Jahren, der Altersdurchschnitt lag bei 64,2 Jahren. Das Durchschnittsalter der Gruppe der APD-Patienten war mit 64,2 Jahren identisch, wobei die Daten zwischen 52 und 75 Jahren variierten. Die Kontrollkohorte wies mit einem durchschnittlichen Alter von 59,9 Jahren ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied auf.

Hinsichtlich der Geschlechterverteilung der Studienteilnehmer stellten die männlichen Probanden mit 25 einen größeren Anteil als die 15 weiblichen Teilnehmer dar. Einen Überblick über die Verteilung von Alter und Geschlecht gibt Tabelle 2.1.

Proband	Alter	Geschlecht	Diagnose
1	71	m	MSA-P
2	79	m	IPD
3	63	m	PSP
4	46	w	IPD
5	55	m	IPD
6	78	m	IPD

7	46	w	IPD
8	34	m	IPD
9	65	w	CBD
10	52	w	MSA-P
11	68	m	IPD
12	55	m	IPD
13	64	m	IPD
14	78	m	IPD
15	57	w	IPD
16	68	m	IPD
17	74	m	IPD
18	75	m	MSA-C
19	70	m	IPD
20	51	w	IPD
21	61	m	IPD
22	71	w	IPD
23	77	m	IPD
24	53	w	MSA-P
25	75	m	IPD
26	70	m	IPD
27	49	m	IPD
28	69	w	PSP
29	75	w	CBD
30	71	m	IPD
31	88	w	IPD
32	78	w	IPD
33	65	m	IPD
34	63	m	IPD
35	72	w	IPD
36	65	m	IPD
37	55	w	MSA-P
38	64	m	IPD
39	40	w	IPD

40	57	m	IPD
----	----	---	-----

Tab. 2.1: Alter- und Geschlechtsverteilung; m=männlich, w=weiblich, IPD=idiopathisches Parkinson-Syndrom, MSA-P=Multisystematrophie vom Parkinson-Typ, MSA-C=Multisystematrophie vom zerebellären Typ, PSP=Progressive supranukleäre Blickparese, CBD=Kortikobasale Degeneration

### 2.1.1.1 Diagnosekriterien

Die Diagnose der Parkinson-Erkrankung wurde anhand der Kriterien der englischen Hirnbank (United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank – UKPDSBB) gestellt. Als Kardinalsymptome des Parkinson-Syndroms gelten zum einen die obligate Bradykinese und zum anderen ein Ruhetremor von 4 bis 6 Hertz, ein Rigor mit Zahnradphänomen und eine posturale Instabilität, die nicht primär auf visuelle, vestibuläre, zerebelläre oder propriozeptive Störungen zurückzuführen ist (Gibb und Lees 1988, Hughes et al. 1992). Die Diagnostik umfasst darüber hinaus mögliche Ausschlusskriterien sowie Befunde mit positiven Kennzeichen einer Parkinson-Erkrankung (Hughes et al. 1992).

Bei fünf Patienten konnte eine Multisystematrophie (MSA) diagnostiziert werden. Die Diagnose wurde anhand der Kriterien von Gilman et al. (Gilman et al. 2008, Strzelczyk et al. 2008) gestellt, wobei man nochmals eine Unterteilung in MSA-P mit vorwiegend Parkinsonschen Symptomen und in MSA-C mit einer vorwiegend zerebellären Symptomatik vorgenommen hat. Bei vier Probanden konnte eine Multisystematrophie vom Parkinson-Typ nachgewiesen werden, wohingegen ein Patient an einer Multisystematrophie vom zerebellären Typ erkrankt war.

Die Diagnose der progressiven supranukleären Blickparese (PSP) konnte bei zwei Probanden gestellt werden (Litvan et al. 1996a, Strzelczyk et al. 2008). Darüber hinaus erfüllten zwei Probanden der Studie die Diagnosekriterien der kortikobasalen Degeneration (CBD) (Boeve et al. 2003, Oertel und Möller 2005, Strzelczyk et al. 2008). Die Kennzeichen der einzelnen Erkrankungen werden im Anhang in den Tabellen 6.1 bis 6.4 zusammengefasst.

### 2.1.1.2 Patientenanamnese

In einem ausführlichen Patientengespräch wurden Daten zu Krankheitsverlauf, Familienanamnese, Alkoholkonsum, Begleiterkrankungen und bisheriger Therapie

erhoben. Ein Schwerpunkt lag dabei auf der Erfassung möglicher anderer Ursachen einer reduzierten IENF-Dichte.

In der Studie berichteten sieben Probanden von Eltern oder Großeltern, die ebenfalls unter der Parkinson-Krankheit litten. Darüber hinaus traten in der Familie von zwei weiteren Studienteilnehmern motorische Störungen auf, die nicht medizinisch abgeklärt wurden und den Verdacht auf eine familiäre Häufung der Parkinsonschen Erkrankung nahelegen.

Die Krankheitsdauer der Studienteilnehmer variierte zwischen neun Monaten und 27 Jahren und betrug durchschnittlich 10,9 Jahre. Oftmals war jedoch der Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens von Symptomen und der Diagnosestellung nicht identisch. Der Zeitraum der Diagnosefindung betrug durchschnittlich 1,7 Jahre, wobei ein Patient sogar von einer elfjährigen Dauer bis zur endgültigen Diagnose berichtete. Tabelle 2.2 gibt einen Überblick über die Durchschnittswerte von Alter, Geschlechterverteilung, Erkrankungsdauer, die Dauer bis zur Diagnosestellung, Krankheitsschwere und den Ausprägungsgrad von nicht-motorischen Symptomen.

<b>Durchschnittsalter</b>	64,2 Jahre
<b>Geschlecht</b>	15 Frauen und 25 Männer
<b>Erkrankungsdauer</b>	10,9 Jahre
<b>Dauer bis zur Diagnosestellung</b>	1,7 Jahre
<b>UPDRS Part III</b>	39,1 Punkte
<b>NMS</b>	49,5 Punkte
<b>Beurteilung autonomer Funktionen</b>	20,8 Punkte

Tab. 2.2: Durchschnittswerte von Alter, Erkrankungsdauer, Dauer bis zur Diagnosestellung, UPDRS, NMS, Beurteilung autonomer Funktionen und Geschlechterverteilung der Parkinson-Patienten

Da die Ätiologie von Neuropathien sehr vielfältig ist, wurde anhand von Krankenakteneinsicht zusätzlich versucht, mögliche weitere Ursachen der reduzierten Nervenfaserdichte auszuschließen. Bei elf Patienten konnte ausschließlich eine Parkinson-Erkrankung nachgewiesen werden. Ein Großteil der Probanden litt hingegen zusätzlich unter kardiovaskulären, orthopädischen oder

anderen neurologischen Erkrankungen, die für gewöhnlich aber keine Neuropathie verursachen.

#### **2.1.1.3 Oraler Glukose-Toleranz-Test und Vitamin-Bestimmung**

Einer der häufigsten Gründe für eine Polyneuropathie ist der Diabetes mellitus, der mit Hilfe eines oralen Glukose-Toleranz-Testes ausgeschlossen werden sollte. Aufgrund der Hypothese mehrerer Studien der letzten Jahre, dass die Levodopa-Therapie zu einem Mangel an Vitamin B12 und B6 führt und dadurch eine Polyneuropathie verursacht wird, wurden die Vitamine B12, Folsäure und Homocystein im Zentrallabor der Universitätsklinik Würzburg bestimmt. Die Bestimmung der Vitamine B6 und Methylmalonsäure erfolgte im Bioscientia-Labor Ingelheim.

#### **2.1.1.4 Behandlungsanamnese**

Durch eine gezielte Anamnese und die Einsicht in alte Arztbriefe wurde anhand der täglichen Levodopa-Dosis und der Therapiedauer eine kumulative Levodopa-Dosis errechnet. Auch alle weiteren Parkinsonmedikamente wurden erfragt. Dazu zählten die Dopamin-Agonisten, die COMT-Inhibitoren und die Monoaminoxidase-B-Hemmer sowie anticholinerge Medikamente und die NMDA-Antagonisten. Eine weitere therapeutische Möglichkeit stellt heute die Tiefe Hirnstimulation dar, die bei zehn Patienten Anwendung fand.

#### **2.1.1.5 Bestimmung der Krankheitsschwere**

Zur Feststellung des Schweregrades der Erkrankung wurde zum einen die von Höhn und Yahr 1967 entwickelte Skala mit fünf aufsteigenden Schweregraden verwendet (Höhn und Yahr 1967). Tabelle 2.3 präsentiert die Verteilung der Untersuchungsgruppe anhand der Höhn und Yahr-Skala.

Stadium	Symptomatik	Probanden in der Studie
<b>I</b>	- einseitige Symptomatik - keine/ geringe Behinderung	2
<b>II</b>	- beidseitige Beeinträchtigung der Motorik	10
<b>III</b>	- beidseitige Beeinträchtigung der Motorik - leichte Haltungsinstabilität	15
<b>IV</b>	- Fortschritt der Haltungsinstabilität zur Geh- bzw. Stehunsfähigkeit	11
<b>V</b>	- Patienten bettlägerig/ auf Rollstuhl angewiesen	2

Tab. 2.3: Höhn und Yahr-Skala und Verteilungsmuster der Probanden (Höhn und Yahr 1967)

Als zweiter Indikator für die Schwere der Erkrankung wurde die „Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS)“ (Fahn et al. 1987, Goetz et al. 2008) genutzt, die aus den vier Abschnitten nicht-motorische Aspekte in den Erfahrungen des täglichen Lebens, motorische Aspekte in den Erfahrungen des täglichen Lebens, motorische Untersuchung und motorische Komplikationen besteht. Für jeden Untersuchungsaspekt werden Punkte zwischen null als gesund und vier als schwere Ausprägung der Symptomatik vergeben, so dass die höchstmögliche Gesamtpunktzahl von 260 die schwerste Form der Behinderung darstellt.

Die Ergebnisse der motorischen Untersuchung aus Part III wurden für die Beurteilung der Krankheitsschwere verwendet. Die Maximalpunktzahl im dritten Abschnitt beträgt 132. Bei on-off-Fluktuationen wurden die Untersuchungsergebnisse in der off-Phase für die Quantifizierung der Krankheitsschwere verwendet.

#### **2.1.1.6 Skala zur Erfassung nicht-motorischer Symptome**

Zur Objektivierung der Beeinträchtigung nicht-motorischer Lebensbereiche bei Parkinson-Patienten wird im klinischen Alltag die Skala zur Erfassung nicht-motorischer Symptome bei der Parkinson-Erkrankung (NMS) verwendet (Chaudhuri et al. 2006, Chaudhuri et al. 2007, Storch et al. 2010). Der Fragebogen setzt sich aus neun Bereichen mit insgesamt 30 Fragen zusammen. Jede Frage wird mit einer Ausprägungsstärke zwischen null und drei, wobei drei für eine erhebliche Belastung oder Beeinträchtigung des Patienten steht, und der Häufigkeit zwischen eins (selten) und vier (dauerhaft) bewertet. Anschließend

werden Ausprägungsstärke und Häufigkeit miteinander multipliziert, wobei Ja/Nein-Antworten nicht in die abschließende Berechnung eingeschlossen werden. In der Parkinson-Studie wurden zwei Fragen als Ja/Nein-Aussage gewertet, so dass die maximal erreichbare Punktzahl 336 Punkte beträgt.

Zur selektiven Beurteilung autonomer Funktionsstörungen wurden aus dem NMS neun Fragen zur Beurteilung autonomer Funktionen (kardiovaskuläre Störungen, Funktionsstörungen des Gastrointestinaltraktes und der Miktion, sexuelle Dysfunktion und exzessives Schwitzen) extrahiert. Die Maximalpunktzahl beträgt nach der oben angeführten Rechnung 108 Punkte.

### **2.1.2 Kontrollprobanden**

Die Kontrollgruppe wurde im Zeitraum zwischen 2011 und 2012 prospektiv aus Patienten der neurologischen Universitätsklinik Würzburg und aus Freiwilligen im Familien- und Bekanntenkreis rekrutiert. Bei der Auswahl des Kontrollkollektivs wurden mögliche Ursachen einer verminderten IENF-Dichte (zum Beispiel Diabetes mellitus, vorangegangene Chemotherapie, schädlicher Alkoholkonsum, mit Neuropathien assoziierte Erkrankungen) anamnestisch ausgeschlossen. Alle Kontrollprobanden wurden schriftlich und mündlich über mögliche Komplikationen und Folgen aufgeklärt und gaben schriftlich ihr Einverständnis.

Die Kohorte setzte sich aus 18 männlichen und 17 weiblichen Studienteilnehmern mit einem Altersdurchschnitt von 59,9 Jahren zusammen, wobei das Alter zwischen 33 und 80 Jahren variierte.

### **2.2 Quantitative Sensorische Testung (QST)**

Die quantitative sensorische Testung ist eine Untersuchung, die sowohl das Temperatur- und Schmerzempfinden, als auch verschiedene mechanische Sinnesqualitäten und die Vibrationsempfindung überprüft. Der Ablauf der Prüfung war an das Untersuchungsprotokoll von Rolke et al. angelehnt (Rolke et al. 2006a, Rolke et al. 2006b). Als alters- und geschlechtsspezifische Referenzwerte dienten die von Magerl et al. veröffentlichten Daten (Magerl et al. 2010). Darüber hinaus wurde eine Kontrollgruppe rekrutiert, die sich aus den oben beschriebenen Kontrollprobanden einerseits und Daten früherer Forschungsarbeiten



andererseits zusammensetzte. Dabei wurde jedem Parkinson-Patienten ein gleichgeschlechtlicher Kontrollproband zugeordnet, dessen Alter maximal zwei Jahre vom Patientenalter abwich.

Bei der quantitativen Untersuchung wurden die Testergebnisse zwischen einem Kontroll- und einem Testareal miteinander verglichen. Als Kontrollbereich diente die Wange des Probanden. Dem gegenüber wurde der Fußrücken als Testareal verwendet. Beide Untersuchungsgebiete befanden sich auf derselben Körperhemisphäre. Da die Parkinson-Erkrankung meist einen asymmetrischen Verlauf präsentiert, wurde für die quantitative sensorische Testung die stärker betroffene Körperhälfte ausgewählt.

### **2.2.1 Thermische Testung**

Die Thermotestung wurde mit Hilfe des Modular Sensory Analyzers (*Somedic, Hörby, Schweden*) durchgeführt. Als Wärme- bzw. Kältequelle diente dabei eine Thermode, die mit einer Kontaktfläche von neun Quadratzentimetern auf die Haut aufgelegt wurde. Ausgangstemperatur für jede Untersuchung waren 32 Grad Celsius. Die Erwärmung bzw. Abkühlung fand mit einer Geschwindigkeit von einem Grad Celsius pro Sekunde statt. Cut-off-Werte für die Untersuchung waren zehn Grad Celsius im kalten Bereich und 50 Grad Celsius im warmen Temperaturabschnitt. Die elektronische Auswertung der Messergebnisse fand mit dem Computerprogramm SenseLab (*Somedic, Hörby, Schweden*) statt.

#### **2.2.1.1 Untersuchung der Kalt- und Warmschwelle**

Im ersten Schritt des Untersuchungsprotokolls wurde die Kälteerkennungsschwelle untersucht, indem jeder Proband eine gefühlte Verminderung der Thermoden-Temperatur signalisierte (Fruhstorfer et al. 1976). In Analogie dazu wurde im zweiten Untersuchungsschritt die Warmerkennungsschwelle getestet (Fruhstorfer et al. 1976). Beide Untersuchungen wurden zum Zwecke der statistischen Auswertung dreimal durchgeführt.

### **2.2.1.2 Bestimmung der Temperaturunterschiedsschwelle**

Bei der Bestimmung der Unterscheidungsschwelle zwischen alternierenden kalten und warmen Stimuli kam es zu einer wiederholten Veränderung der Thermoden-Temperatur, wobei der Proband jede subjektive Temperaturveränderung signalisierte (Fruhstorfer et al. 1976). Zusätzlich wurde die Qualität der Temperaturempfindung erfragt, um eine mögliche paradoxe Hitzeempfindung zu erfassen.

### **2.2.1.3 Untersuchung der Kälte- und Hitzeschmerzschwelle**

Zur Erfassung der Kälte- und Hitzeschmerzschwelle sollte der Teilnehmer eine explizit schmerzhaft empfundene Empfindung über dem Untersuchungsareal markieren (Yarnitsky et al. 1995). Alle Testschritte wurden zuerst im Gesicht und anschließend auf dem Fußrücken durchgeführt und zur Validierung der Ergebnisse jeweils dreifach wiederholt.

### **2.2.2 Taktile Detektionsschwelle**

Zur Untersuchung der taktilen Detektionsschwelle wurde mit Hilfe der Von Frey-Filamente ein definierter Druck (0,25 bis 512 Millinewton) auf die Hautoberfläche der Probanden aufgebracht (Von Frey 1896, Fruhstorfer et al. 2001). Die taktile Detektionsschwelle wurde anhand auf- und absteigender Stimulus-Reihen ermittelt und für die Ableitung eines geometrischen Mittelwertes fünfmal wiederholt (Baumgärtner et al. 2002).

### **2.2.3 Bestimmung der mechanischen Schmerzschwelle**

Die Untersuchung auf Störungen in der mechanischen Schmerzwahrnehmung wurde mithilfe von sieben Nadelreizstimulatoren mit einer Kraft zwischen acht und 512 Millinewton durchgeführt (Baumgärtner et al. 2002, Chan et al. 1992, Magerl et al. 1998, Ziegler et al. 1999). Eine spitz empfundene Berührung wurde als überschwelliger Wert erfasst, wohingegen eine stumpfe Qualitätswahrnehmung der Nadel als unterschwelliger Wert bezeichnet wurde. Zur Ermittlung des geometrischen Mittelwertes wurde dieser

Untersuchungsvorgang jeweils fünffach, zunächst im Gesicht und anschließend am Fußrücken, wiederholt.

#### **2.2.4 Stimulus-Response-Funktion**

Die sogenannte Stimulus-Response-Funktion der Probanden wurde mithilfe der Nadelreizstimulatoren der mechanischen Schmerzschwellenuntersuchung ermittelt. Zusätzlich dienten ein Pinsel mit einer möglichen Kraft von 200 bis 400 Millinewton, ein Wattebausch mit einer Intensität von drei Millinewton und ein Q-Tip mit einer auftragbaren Kraft von 100 Millinewton der Beurteilung einer möglichen mechanischen Allodynie (Baumgärtner et al. 2002, LaMotte et al. 1991, Magerl et al. 1998, Ziegler et al. 1999). Der Studienteilnehmer wurde aufgefordert, die einzelnen Stimuli mit einer Rating-Skala von null bis 100 zu bewerten, wobei null für keinen Schmerz und 100 für den größtmöglichen Schmerz standen. Nicht wahrgenommene Reize wurden mit einem Sonderzeichen markiert. Die Untersuchung der beiden Areale erfolgte nach einem festgelegten Ablauf und wurde für jede Kraft fünfmal wiederholt.

#### **2.2.5 „Wind up“-Untersuchung**

Mithilfe eines Nadelreizstimulators wurde das „Wind up“-Phänomen überprüft, bei dem durch die Summe von Einzelreizen eine erhöhte Schmerzintensität wahrgenommen wird (Magerl et al. 1998, Sieweke et al. 1999). Als einwirkende Kraft diente im Gesichtsareal eine Intensität von 128 Millinewton, während am Fußareal eine definierte Kraft von 256 Millinewton eingesetzt wurde. Die Bewertung der Reizstärke erfolgte mit der bereits bekannten Rating-Skala von null bis 100. Zur Beurteilung der „Wind up“-Funktion wurde ein Quotient aus Einzelreiz und Reizserie ermittelt und ein geometrischer Mittelwert aus fünf Wiederholungen gebildet.

#### **2.2.6 Bestimmung der Vibrationsschwelle**

Zur Untersuchung des Vibrationsempfindens der Probanden wurde eine 64 Hertz-Stimmgabel auf das Os frontale bzw. auf den Malleolus lateralis aufgebracht und in Schwingung versetzt (Fagius und Wahren 1981, Goldberg und Lindblom 1979,

Rydel und Seiffer 1903). Die Beurteilung der Sinneswahrnehmung erfolgte mithilfe einer 8/8-Skala, wobei die zuletzt wahrgenommene Vibration als Detektionsschwelle bestimmt wurde. Zur Validierung der Ergebnisse wurde dieser Vorgang dreimal durchgeführt.

### **2.2.7 Druckschmerzschwelle über dem Muskel**

Für die Bestimmung der Druckschmerzschwelle wurde ein Druckalgometer (*Wagner, Greenwich CT, USA*) mit einer Kontaktfläche von einem Quadratcentimeter und einer applizierbaren Kraft von 200 Newton auf den Musculus masseter und auf den Musculus abductor hallucis aufgebracht (Fischer 1987, Kosek et al. 1999). Als Druckschmerzschwelle wurde derjenige Druck erfasst, bei dem der Patient einen Schmerz über dem Muskel empfand. Diese Testung wurde insgesamt dreifach durchgeführt.

### **2.2.8 Auswertung der QST**

Nach Fertigstellung der quantitativen sensorischen Testung wurden die ermittelten Daten in eine Excel-Tabelle (*Microsoft Excel 2011, Redmond WA, USA*) eingegeben, welche die geometrischen Mittelwerte der einzelnen Untersuchungsabschnitte ermittelte und als Befundprotokoll diente. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte durch eine log-Transformierung und durch die Bildung eines z-Scores  $[(\log\text{-transformierter Rohwert} - \log\text{-transformierter Mittelwert der Referenzgruppe}) / \log\text{-transformierte Standardabweichung der Referenzgruppe}]$ .

### **2.2.9 Ausschlusskriterien für QST**

Für die quantitative sensorische Testung war eine körperliche und kognitive Mitarbeit von Seiten der Probanden notwendig. Aus diesen Gründen konnten sieben Parkinson-Patienten der Studie nicht an der quantitativen sensorischen Untersuchung teilnehmen. Die Hauptgründe für den Ausschluss von der Testung waren Bettlägerigkeit und kognitive Beeinträchtigung. Bei der Auswahl der Probanden wurde darauf geachtet, dass sich die Patienten mit einer on-off-Fluktuation in einer on-Phase befanden. Durch die verminderte Beweglichkeit bis

hin zum akinetisch-rigiden Zustand des Patienten in der off-Phase wäre eine gewissenhafte Untersuchung mittels einer quantitativen sensorischen Testung nicht möglich gewesen.

### **2.3 Suralisneurographie**

Das Grundprinzip der Untersuchung basiert auf der elektrischen Reizung des sensiblen Suralis-Nervs in der Wadenmitte und der Ableitung des antidromen sensiblen Nervenaktionspotenzials (SNAP) hinter dem Außenknöchel (Berlit 2006, Bischoff et al. 2008). Die Amplitude des sensiblen Aktionspotenzials spiegelt die Summe der Potentiale aller erregten Nervenfasern wieder und wird als Peak-to-peak-Amplitude ermittelt (Berlit 2006, Bischoff et al. 2008). Die sensible Nervenleitgeschwindigkeit wird durch die Bildung eines Quotienten aus der Strecke zwischen Reiz- und Ableitelektrode und der Zeit zwischen Reiz und Potenzialbeginn ermittelt (Berlit 2006, Bischoff et al. 2008).

Die Untersuchung erfolgte im elektrophysiologischen Labor der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Würzburg mit einem Neurographie-Gerät (*Schwarzer, Heilbronn, Deutschland*). Zur Auswertung wurden die Latenz, die Zeit zwischen dem Reiz und dem ersten Ausschlag des sensiblen Aktionspotenzials, die Amplitude und die ermittelte Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) erfasst (Berlit 2006, Bischoff et al. 2008). Die Probandendaten wurden anschließend mit den altersentsprechenden Normwerten der Universitätsklinik Würzburg (>65 Jahre: SNAP > 5  $\mu$ V, <65 Jahre: SNAP >10  $\mu$ V, NLG > 40 m/s) verglichen und durch einen Arzt der neurologischen Klinik befundet.

### **2.4 Hautbiopsie**

#### **2.4.1 Aufklärung und Ausschlusskriterien**

Die Hautbiopsie ist heutzutage ein Standardverfahren, welches in der Neurologie vor allem in der Diagnostik von Small-fiber-Neuropathien Anwendung findet (Kennedy und Wendelschafer-Crabb 1993, Lauria et al. 2005, Lauria et al. 2010b, McCarthy et al. 1995, Wang et al. 1990). Als mögliche Komplikationen wurden die Studienteilnehmer vor allem über eine allergische Reaktion auf das Lokalanästhetikum, mögliche Wundheilungsstörungen und -infektionen und eine

verstärkte Blutung bei der Verwendung von blutverdünnenden Medikamenten informiert. Bei keinem der Probanden kam es zu Komplikationen. Bei der Einnahme eines Phenprocoumon-Präparates oder bei Anwendung von Heparin im therapeutischen Bereich wurden die potentiellen Probanden von der Studie ausgeschlossen. Ebenfalls galt eine stattgehabte allergische Reaktion auf das angewendete Lokalanästhetikum als Ausschlusskriterium. Durch eine sterile Arbeitsweise und Vermeidung von Verunreinigungen sollte eine mögliche Wundinfektion verhindert werden.

#### **2.4.2 Hautentnahme**

Nach der schriftlichen Einverständniserklärung der Probanden wurden zuerst die ausgewählten Hautareale dreimal mit Cutasept F (*BODE Chemie GmbH, Hamburg, Deutschland*) desinfiziert. Am Unterschenkel circa zehn Zentimeter oberhalb des Malleolus lateralis, am Oberschenkel circa zehn Zentimeter unterhalb des Trochanter majors und an einem paravertebralen Areal auf Höhe des zehnten Brustwirbels am Rücken wurde eine Biopsiestanze (*Stiefel GmbH, a GlaxoSmithKline Company, München, Deutschland*) mit einem Durchmesser von fünf Millimetern eingesetzt. Um eine möglichst hohe Anzahl dermaler myelinisierter Nervenbündel zu erreichen, wurde darauf geachtet, dass sich möglichst eine Haarwurzel (s. Abb. 2.1) im Biopsiebereich befand (Provitera et al. 2007). Zur Analyse der unbehaarten Haut wurde von der Außenseite des Zeigefingers mithilfe einer Biopsiestanze (*Stiefel GmbH, a GlaxoSmithKline Company, München, Deutschland*) mit einem Durchmesser von drei Millimetern eine Probe entnommen.

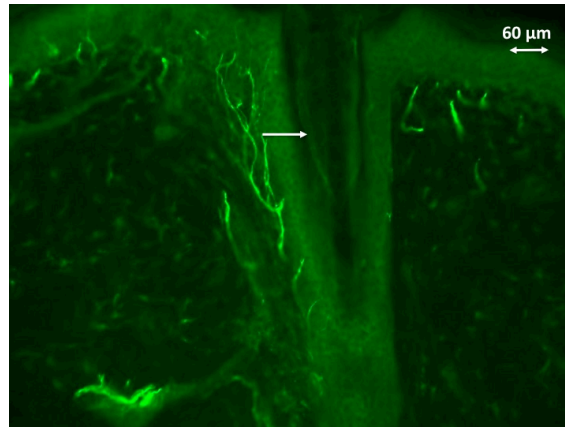


Abb. 2.1: Darstellung einer Haarwurzel (Pfeil) mit PGP 9.5-positiven Nervenfasern (Objektiv: 10x)

Als Lokalanästhetikum diente eine einprozentige Scandicain-Injektionslösung (*AstraZeneca, London, Großbritannien*) mit dem Wirkstoff Mepivacainhydrochlorid. Nachdem die ausgewählte Hautstelle mit der jeweiligen Biopsiestanze herausgeschnitten wurde, konnte mithilfe einer chirurgischen Pinzette und einer Skalpellklinge (*B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland*) die Hautprobe vom Bindegewebe getrennt werden. Anschließend wurden die Hautstücke direkt in ein Gefäß mit vierprozentigem Paraformaldehyd gegeben. Die entstandene offene Wunde wurde zuerst mit Gazin Mullkompressen (*Lohmann & Rauscher GmbH & Co. KG, Neuwied, Deutschland*) komprimiert und nach Abklingen der Blutung mit drei Leukostrips (*Smith & Nephew GmbH, Wound Management, Hamburg, Deutschland*) zur Adaption der Wundränder und zur Ruhigstellung des Biopsieareals bedeckt. Zum Schutz vor Verschmutzungen wurde zusätzlich ein Pflaster (*BSN medical GmbH, Hamburg, Deutschland*) aufgeklebt. Konnte die Blutung durch eine Kompression nicht vollständig gestoppt werden, wurde ein Druckverband an den betroffenen Stellen angebracht. Die Heilung der Wunde dauerte durchschnittlich circa sieben Tage. Nach vollständiger Wundheilung war in den meisten Fällen eine kleine, blasse Narbe an den Biopsiestellen zurückgeblieben.

### 2.4.3 Fixierung der Hautbiopsien

Zur Aufbereitung der Hautbiopsien wurden zunächst die Hautproben für 30 Minuten in vierprozentigem Paraformaldehyd fixiert. Im nächsten Arbeitsschritt

wurden die Proben dreimal in 0,1 molarem-Phosphatpuffer für jeweils zehn Minuten gewaschen und im Anschluss in einer zehnprozentigen Saccharoselösung bei vier Grad Celsius über Nacht gelagert. Am Folgetag wurden die aufbereiteten Proben in Tissue tek (*Sakura Finetek Europe B.V., Alphen aan den Rijn, Niederlande*) eingebettet und für zehn Sekunden in Flüssigstickstoff (UN 1977) eingefroren. Bei diesem Vorgang befanden sich die eingebetteten Hautbiopsien in einem Gefäß, welches mit 2-Methylbutan (*Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe, Deutschland*) gefüllt war. Die gefrorenen Hautproben wurden danach zum Trocknen in den Cryostat CM3050S (*Leica Microsystems Nussloch GmbH, Nussloch, Deutschland*) gelegt und anschließend bei minus 80 Grad Celsius gelagert.

## **2.5 Fluoreszenz-Färbungen**

### **2.5.1 Freefloating-Färbung**

Für die Freefloating-Färbung nach dem Vorbild von Saporta et al. (Saporta et al. 2009) wurden die Hautbiopsien mit dem Cryostat in 50 Mikrometer dicke Proben geschnitten und anschließend in eine PBS-Lösung gegeben.

Im ersten Arbeitsschritt wurden unspezifische Bindungsstellen mit einer fünfprozentigen fish-skin-Gelatine für eine Stunde bei Raumtemperatur auf einem Schüttler blockiert, bevor die in 0.1 % Triton/ PBS-Lösung verdünnten Primärantikörper aufgetragen werden konnten. Als Primärantikörper wurden ein polyklonaler Kaninchen-Antikörper gegen protein gene product 9.5 (PGP 9.5) (*UltraClone Limited, Wellow, Großbritannien*) als axonaler Marker und ein monoklonaler Maus-Antikörper gegen myelin basic protein (MBP) (*UltraClone Limited, Wellow, Großbritannien*) als Myelinmarker verwendet (Doran et al. 1983, Elfman et al. 1986, Wang et al. 1990, Wilson et al. 1988). Die Inkubation der Antikörper erfolgte über Nacht bei vier Grad Celsius auf einem Schüttler.

Am zweiten Arbeitstag wurden die Proben zuerst dreimal für eine Stunde mit der 0,1 % Triton/ PBS-Lösung gewaschen. Anschließend konnten die Sekundärantikörper aufgetragen werden. Verwendet wurde ein mit dem Fluoreszenzfarbstoff Cy3 konjugierter, gegen Maus-Proteine gerichteter Antikörper (*Jackson ImmunoResearch Europe Ltd., Suffolk, Großbritannien*) aus Eselserum, der mit dem anti-MBP-2C3-Primärantikörper des Vortages reagierte.



Als zweiter Sekundärantikörper wurde ein mit Dylight488 konjugierter Antikörper, der ebenfalls aus Eselserum hergestellt wurde und gegen Kaninchen-Proteine gerichtet ist, verwendet, um an anti-PGP 9.5 zu binden. Im Verlauf der Studie fand ein Präparatwechsel von Dylight 488 auf Alexa Fluor 488 statt, da das Produkt Dylight 488 nicht mehr lieferbar war. Beide Antikörper stammten von der Firma *Jackson ImmunoResearch (Jackson ImmunoResearch Europe Ltd., Suffolk, Großbritannien)* und ein Unterschied in den Resultaten konnte nicht ermittelt werden. Die Inkubation der Sekundärantikörper fand in 0,1 % Triton/ PBS-Lösung bei vier Grad Celsius über Nacht auf einem Schüttler statt. Die Verdünnungen der Antikörperlösungen sind in Tabelle 2.4 zusammengefasst.

Am letzten Arbeitstag wurden die Proben dreimal für je eine Stunde in der 0,1 % Triton/ PBS-Lösung gewaschen und anschließend für eine Stunde in PBS eingelegt. Beide Vorgänge fanden bei Raumtemperatur auf dem Schüttler statt. Nach Beendigung der Waschschrte wurden die Hautschnitte auf einen Objektträger (*R. Langenbrinck, Emmendingen, Deutschland*) aufgetragen und mit dem Vectashield Mounting Medium with DAPI (*Vector Laboratories Inc., Burlingame CA, USA*) bedeckt. Zum Abschluss wurden die Proben mit einem Deckglas (*R. Langenbrinck, Emmendingen, Deutschland*) überzogen und mit Deckglaslack umrandet. Die entstandenen Objektträger wurden bei vier Grad Celsius gelagert.

<b>Antikörper</b>	<b>Verdünnung</b>
anti-PGP 9.5	1:1000
anti-MBP-2C3	1:800
Cy3	1:100
Dylight 488/ Alexa Fluor 488	1:400
anti-alpha-CGRP	1:500
anti-Substanz P	1:100

Tab. 2.4: Konzentrationen der verwendeten Antikörper

### **2.5.2 Immunohistochemie-Fluoreszenz-Färbung**

Für die Färbung mit anti-alpha-CGRP und anti-Substanz P wurden aus den Hautbiopsien mit dem Cryostat 40 Mikrometer dicke Proben geschnitten und auf

einen Super Frost Objektträger (*R. Langenbrinck, Emmendingen, Deutschland*) aufgetragen. Nachdem die Schnitte bei Raumtemperatur 30 Minuten lang luftgetrocknet wurden, konnten die Proben über Nacht bei minus 20 Grad Celsius eingefroren werden. Am nächsten Tag wurden die Schnitte bei Raumtemperatur wieder für 30 Minuten luftgetrocknet und anschließend mit einem Pap-Pen (*Science Services GmbH, München, Deutschland*) auf dem Objektträger umrandet. Alle weiteren Arbeitsvorgänge fanden in einer Feuchtkammer statt, um ein mögliches Austrocknen der Proben zu verhindern. Im nächsten Schritt wurde für 30 Minuten bei Raumtemperatur eine Blockierungslösung aus 10 Prozent BSA in PBS aufgetragen. Nachdem anschließend die BSA-Lösung von den Objektträgern abgekippt wurde, konnte der Primärantikörper aufgetragen werden und über Nacht bei vier Grad Celsius inkubieren. Je ein Schnitt vom Rücken, Oberschenkel und Unterschenkel jedes Patienten und Probanden wurde mit einem polyklonalen anti-alpha-CGRP-Antikörper (*Peninsula Laboratories LLC., San Carlos CA, USA*) aus Kaninchenserum gefärbt (Dalsgaard et al. 1989, Gibbins et al. 1987, Vaalasti et al. 1988, Wallengren et al. 1987). Bei jeweils einem weiteren Schnitt wurde ein polyklonaler anti-Substanz P-Antikörper aus Kaninchenserum (*ImmunoStar Inc., Hudson WI, USA*) aufgetragen (Björklund et al. 1986, Bloom und Polak 1983, Dalsgaard et al. 1983, Dalsgaard et al. 1989, Wallengren et al. 1987). Die Inkubation fand in einer einprozentigen BSA/ PBS/ 0,3 % Triton-X-Lösung statt. Am Folgetag wurden die Hautbiopsien dreimal mit PBS gewaschen, bevor der Sekundärantikörper aufgetragen werden konnte. Dabei wurde für beide Färbungen Cy3-konjugiertes IgG, ein polyklonaler Antikörper (*Jackson ImmunoResearch Europe Ltd., Suffolk, Großbritannien*), der aus Eselserum hergestellt wurde und gegen Kaninchen-Proteine gerichtet ist, verwendet. Die Inkubationszeit für den Sekundärantikörper betrug zwei Stunden. Dabei befanden sich die Proben bei Raumtemperatur in dunkler Umgebung. Im Anschluss wurden die Schnitte dreimal in der PBS-Lösung gewaschen. Die Verdünnungen der Antikörperlösungen sind in Tabelle 2.4 zusammengefasst.

Zum Abschluss wurden die gefärbten Hautschnitte mit dem Vectashield Mounting Medium with DAPI (*Vector Laboratories Inc., Burlingame CA, USA*) eingedeckt und mit einem Deckglas (*R. Langenbrinck, Emmendingen, Deutschland*) abgedichtet. Die

Präparate wurden zur Fertigstellung noch mit Deckglaslack umrandet und anschließend bei vier Grad Celsius gelagert.

## **2.6 Zusammensetzung der Puffer und Lösungen**

### **4 %ige Paraformaldehyd**

Zur Herstellung von 4 %igen Paraformaldehyd wurden 40 g Paraformaldehyd in 1 l 0,1 M Phosphatpuffer gelöst.

### **0,1 M Phosphatpuffer**

Hierfür wurden 405 ml der Stammlösung A und 95 ml der Stammlösung B miteinander gemischt. Anschließend wurde die Lösung auf einen ph-Wert von 7,4 mit der Stammlösung B auftitriert und mit destilliertem Wasser auf 1 l aufgefüllt.

### **Stammlösung A**

35,6 g Di-Na-hydrogenphosphat (*Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland*) wurden mit 1 l destilliertem Wasser verdünnt.

### **Stammlösung B**

31,2 g Natrium-dihydrogenphosphat (*Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland*) wurden in 1 l destilliertem Wasser aufgelöst.

### **10 %ige Saccharose-Lösung**

Für die Zubereitung wurden 100 g 99,5 %ige D(+)-Saccharose (*Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe, Deutschland*) in 1 l 0,1 M Phosphatpuffer verflüssigt.

### **PBS-Lösung**

Die PBS-Lösung wurde aus 800 ml 0,2 M Stammlösung A und 160 ml 0,2 M Stammlösung B hergestellt. Das entstandene Gemisch wurde mit der Stammlösung B auf einen pH-Wert von 7,4 auftitriert und mit 60 ml 5 M Natriumchlorid versetzt. Abschließend wurde das Gemenge mit destilliertem Wasser auf 2 Liter aufgefüllt.

### **5 %ige fish-skin-Gelatine**

Die 5 %ige fish-skin-Gelatine besteht aus 11 ml fish-skin-Gelatine (*Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Deutschland*), 88,5 ml PBS und 500 µl Triton-X-100 (*Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Deutschland*).

### **0,1 %ige Triton/ PBS-Lösung**

Zur Herstellung einer 0,1 %igen Triton/ PBS-Lösung wurde 1 ml Triton-X-100 in 1 l PBS gelöst.

### **10 %ige BSA-Lösung**

*(Albumin from bovine serum)*

Für die 10 %ige BSA-Lösung wurden 10 g BSA (*Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Deutschland*) in 100 ml Phosphatpuffer verdünnt.

### **1 % BSA/PBS/0,3 % Triton-X-Lösung**

Zuerst wurde 1 ml 10 % BSA in 9 ml PBS aufgelöst. Anschließend wurde 1 ml der neu entstandenen Lösung mit 3 µl Triton-X (*Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Deutschland*) vermischt.

## **2.7 Fluoreszenzmikroskopie**

Die Fluoreszenzmikroskopie zur Analyse der gefärbten Hautschnitte wurde an einem Axioplan 2-Mikroskop mit Plan-NeoFluor-Objektiven (*Carl Zeiss AG, Oberkochen, Deutschland*) durchgeführt. Darüber hinaus wurde eine SPOT Insight FireWire-Kamera (*SPOT Imaging Solutions, Sterling Heights MI, USA*) zur Digitalisierung der Präparate verwendet. Als Fluoreszenzlampe diente die HXP120 C der Firma *Visitron Systems (Visitron Systems GmbH, Puchheim, Deutschland)*.

### **2.7.1 Analyse der intraepidermalen Nervenfaserdichte**

Zur Analyse der IENF-Dichte wurden je drei 50 Mikrometer dicke Schnitte aller Biopsiestellen mit einem anti-PGP 9.5-Antikörper mit der Freefloating-Methode gefärbt. Die Auszählung der einzelnen Nervenfasern folgte den von Kennedy aufgestellten Kriterien (Lauria et al. 2005, Lauria et al. 2010b, Kennedy et al. 2005). Nervenfasern, die sich vor der dermo-epidermalen Junktionszone aufteilten, wurden einzeln gezählt. Geschah diese Verzweigung erst nach Eintritt in die Epidermis, wurden die einzelnen Zweige zusammen als eine Nervenfaser erfasst. Nervenfasern, die nicht eindeutig die Junktionszone überquerten, wurden von der Zählung ausgeschlossen. Dies galt ebenso für Nervenfasern, die erst in der Epidermis in Erscheinung traten. Die Analyse der einzelnen Nervenfaserverläufe wurde mit einem vierzigfachen Objektiv durchgeführt. Zur Quantifizierung wurde mithilfe eines 2,5-fachen Objektivs die Länge der Epidermis mit der SPOT-Software (*SPOT Imaging Solutions, Sterling Heights MI, USA*) ermittelt. Dieser Vorgang wurde dreimal wiederholt, so dass ein geometrischer Mittelwert die Epidermislänge der Hautschnitte präsentierte. Die Ergebnisse der IENF-Dichte wurden anschließend in Nervenfasern pro Millimeter angegeben. Zusätzlich wurde mit einem vierzigfachen Objektiv die Dicke der Epidermis mithilfe der SPOT-Software dreimal gemessen und ein geometrischer Mittelwert gebildet. Für den Fall, dass das Stratum papillare stark ausgeprägt war, wurde die Dicke zweimal an der Basis einer Papille und einmal an der Papillenspitze gemessen.

### 2.7.2 Analyse der dermalen Nervenfaserbündel

Zur Auswertung der dermalen Nervenfaserbündel wurden ebenfalls drei 50 Mikrometer dicke Schnitte von allen vier Hautarealen verwendet. Die Präparate wurden mithilfe der Freefloating-Methode gefärbt. Dabei diente der anti-PGP 9.5-Antikörper zur Darstellung der dermalen Nervenfasern und der anti-MBP-2C3-Antikörper zur Markierung myelinisierter Nervenfasern (s. Abb. 2.2). Als Nervenfaserbündel wurde eine Struktur von mindestens fünf Nervenfasern definiert. Beinhaltete ein Bündel mindestens eine myelinisierte Nervenfaser, wurde es als myelinisiertes Bündel bezeichnet.

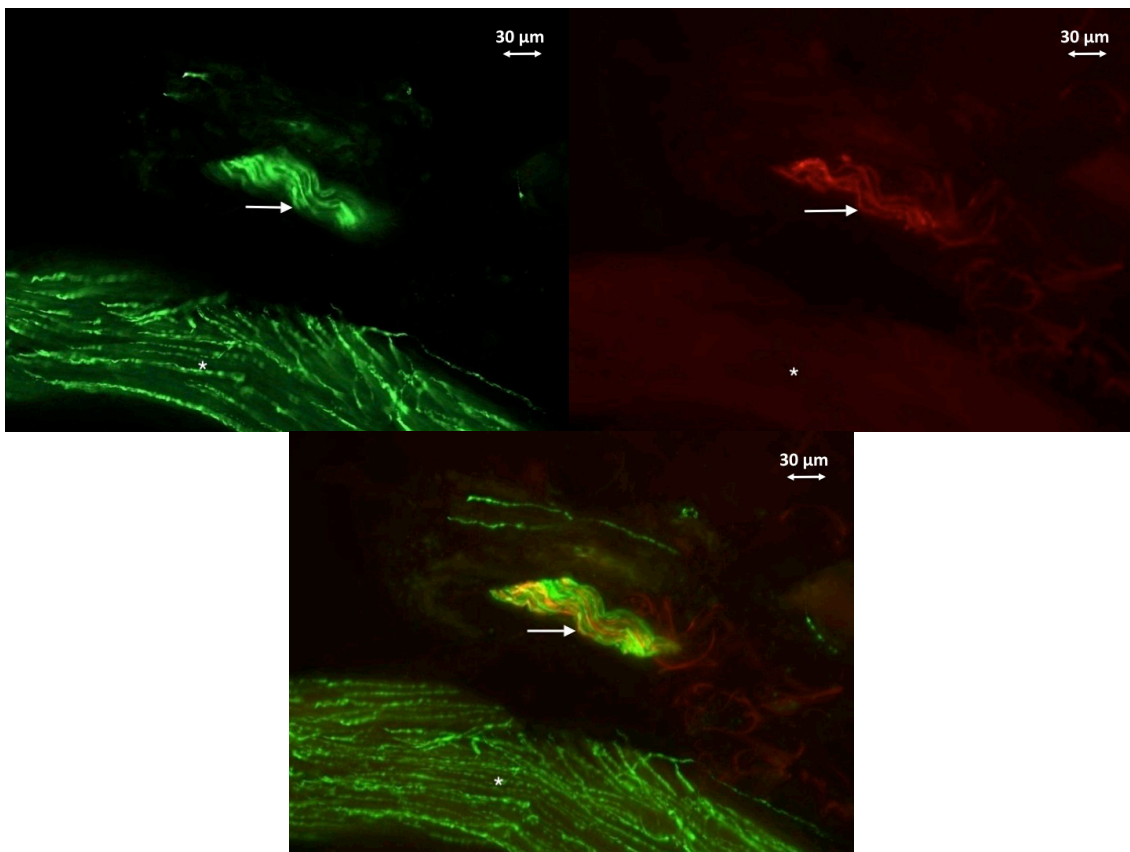


Abb. 2.2: Die Abbildung links (grün) zeigt ein PGP 9.5-positives Bündel (Pfeil), während in der Abbildung rechts (rot) lediglich die MBP-positiven myelinisierten Nervenfasern dargestellt sind. Die untere Abbildung zeigt das Fusionsbild eines Bündels (Pfeil), bestehend aus myelinisierten (rot) und nicht-myelinisierten (grün) Nervenfasern. Im unteren Bildabschnitt ist ein Anschnitt des M. erector pili (\*) dargestellt. (Objektiv: 20x)

Von der Zählung ausgeschlossen waren die Nervenfasern des subepidermalen Plexus. Die Analyse der Nervenfaserbündel wurde mit einem zwanzigfachen, bzw. bei unklarer Anzahl an Nervenfasern pro Bündel mit einem vierzigfachen Objektiv

durchgeführt. Befanden sich in dem Präparat Haarfollikel, Schweißdrüsen oder Blutgefäße, wurden diese Strukturen notiert und bei der Analyse mit einbezogen. Die Quantifizierung der Ergebnisse erfolgte durch Messung der Dermisfläche mithilfe eines 2,5-fachen Objektivs mit der SPOT-Software, wobei auch hier der Bereich des subepidermalen Plexus ausgespart wurde. Die Ergebnisse der Messung wurden als myelinisierte und nicht-myelinisierte Bündel pro Quadratmillimeter angegeben. Zum Abschluss erfolgte die Bildung eines geometrischen Mittelwertes aus den drei Resultaten der jeweiligen Hautschnitte.

### **2.7.3 Analyse der CGRP- und Substanz P-positiven Nervenfasern**

Die Analyse der CGRP- und Substanz P-positiven Nervenfasern erfolgte mithilfe der Immunohistochemie-Fluoreszenz-Färbung an den Präparaten von Unterschenkel, Oberschenkel und Rücken (s. Abb. 2.3 und 2.4). Zur Reduzierung des Materialverbrauchs wurde für die Analyse jeweils nur ein Schnitt pro Antikörper und Biopsieareal verwendet. Die IENF-Dichte wurde analog zu den PGP 9.5-positiven Fasern anhand der Kennedy-Kriterien mit einem vierzigfachen Objektiv ausgewertet (Kennedy et al. 2005). Die Resultate wurden als CGRP- bzw. Substanz P-positive Nervenfasern pro Millimeter aufgelistet. Bei der Analyse der dermalen Nervenfaserbündel wurde auf eine MBP-Färbung verzichtet, so dass es zu keiner Unterscheidung zwischen myelinisierten und nicht-myelinisierten Bündeln kam. Jedoch wurden auch hier die Nervenfasern des subepidermalen Plexus nicht in die Bewertung einbezogen. Die Auswertung erfolgte mit einem zwanzigfachen Objektiv während bei unklarer Bündelstruktur auch ein vierzigfaches Objektiv verwendet wurde. Zur Quantifizierung der Ergebnisse wurde die dermale Fläche unter Ausschluss des Bereiches des subepidermalen Plexus mithilfe eines 2,5-fachen Objektivs mit der SPOT-Software ausgemessen. Die Resultate wurden als Bündel pro Quadratmillimeter angegeben, wobei zwischen CGRP- und Substanz P-positiven Nervenfasern unterschieden wurde.

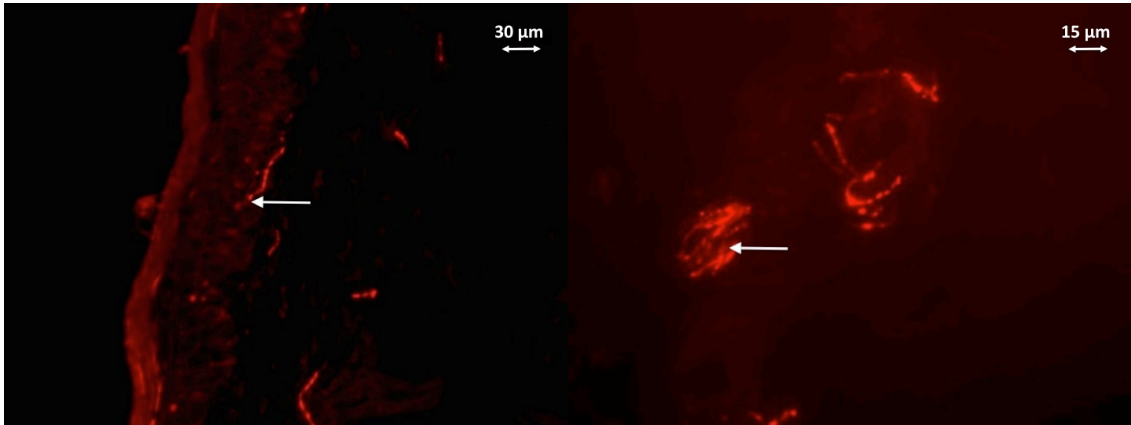


Abb. 2.3: Darstellung einer CGRP-positiven intraepidermalen Nervenfasern (Pfeil linke Abbildung) und eines CGRP-positiven dermalen Bündels (Pfeil rechte Abbildung). (Objektiv: 20x links, 40x rechts)

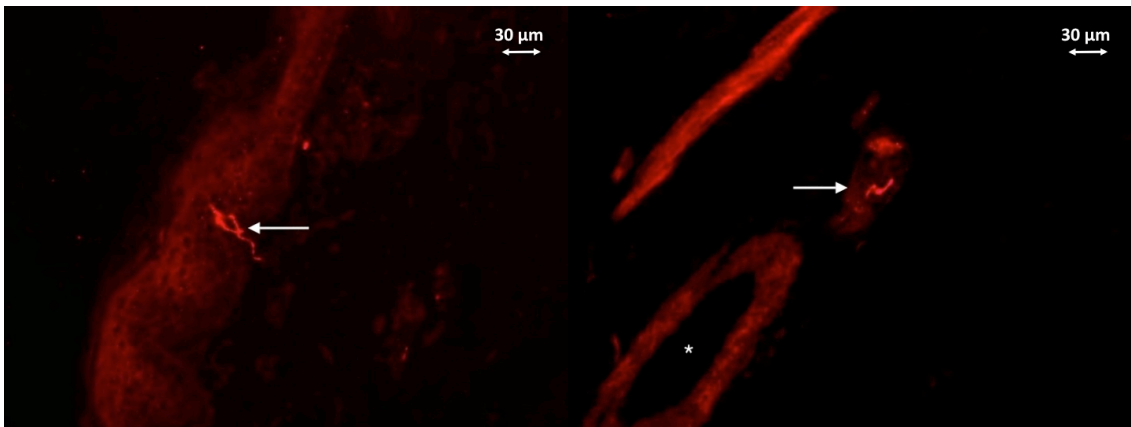


Abb. 2.4: Darstellung einer Substanz P-positiven intraepidermalen Nervenfasern (Pfeil linke Abbildung) und eines Substanz P-positiven Bündels (Pfeil rechte Abbildung). Zusätzlich ist in der rechten Abbildung ein Anschnitt eines Gefäßes (\*) enthalten. (Objektiv: 20x)

## 2.8 Statistische Auswertung der Studienergebnisse

Die Studiengruppen wurden mithilfe des nicht-parametrischen Testes nach Kruskal-Wallis auf das Vorhandensein von statistisch signifikanten Unterschieden untersucht. Die Überprüfung der Studienergebnisse auf mögliche Korrelationen zu anderen Untersuchungspunkten erfolgte durch den Spearman Rangkorrelationskoeffizienten. Für die statistische Auswertung wurde das Programm SPSS 21 von IBM (*IBM, Armonk NY, USA*) für Mac verwendet.



### 3. Ergebnisse

#### 3.1 QST

Die QST-Ergebnisse der IPD-Patienten und APD-Patienten sowie der Kontrollgruppe wurden anhand der alters- und geschlechtsspezifischen Normwerte nach Magerl et al. (Magerl et al. 2010) auf das mögliche Vorliegen einer Small-fiber-Dysfunktion untersucht. Bei allen 25 untersuchten IPD-Patienten sowie bei sieben der acht APD-Patienten wurde mindestens ein pathologisches Untersuchungsergebnis festgestellt. In der Kontrollgruppe wiesen alle weiblichen Studienteilnehmer und 19 der 22 männlichen Probanden mindestens einen pathologischen Wert auf. In Tabelle 3.1 sind die pathologischen QST-Ergebnisse der einzelnen Untersuchungsgruppen zusammengefasst.

Sieben Patienten konnten aufgrund von körperlichen oder kognitiven Defiziten an der QST-Untersuchung nicht teilnehmen.

	CDT	WDT	TSL	PHS	CPT	HPT	MDT	MPT	MPS	DMA	WUR	VDT	PPT
<b>Idiopathisch (25)</b>	3 w 7 m	3 w 5 m	3 w 4 m	3 w 8 m	- 1 m	2 w 1 m	1 w 1 m	1 w 1 m	4 w 13 m	- 3 m	2 w -	2 w 7 m	2 w -
<b>Atypisch (8)</b>	2 w 1 m	2 w -	- -	2 w 1 m	1 w -	3 w -	- 1 m	- -	2 w 3 w	1 w -	- -	1 w 1 m	1 w -
<b>Kontrollen (33)</b>	- 7 m	- 3 m	5 w 3 m	4 w 4 m	1 w 2 m	3 w 6 m	1 w -	2 w 1 m	7 w 8 m	- 1 m	3 w 1 m	- 2 m	1 w 4 m

Tab. 3.1: Anzahl pathologischer QST-Ergebnisse

Legende: w: weiblich, m: männlich, CDT: Kaltdetektionsschwelle, WDT: Warmdetektionsschwelle, TSL: Temperaturunterscheidungsschwelle, PHS: paradoxe Hitzeempfindungen, CPT: Kälteschmerzschwelle, HPT: Hitzeschmerzschwelle, MDT: mechanische Detektionsschwelle, MPT: mechanische Schmerzschwelle, MPS: mechanische Schmerzsensibilität, DMA: dynamische mechanische Allodynie, WUR: Wind up-Funktion, VDT: Vibrationsdetektionsschwelle, PPT: Druckschmerzschwelle

Die statistische QST-Auswertung (s. Diagramme 3.1 bis 3.3) lieferte keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Untersuchungsgruppen (IPD-Patienten und APD-Patienten, Kontrollprobanden), wobei sich sowohl bei IPD-Patienten wie auch bei APD-Patienten im Testareal ein Trend zu angehobenen Temperaturempfindungsschwellen und zu vermehrter mechanischer Schmerzsensibilität fand. Nur bei IPD-Patienten bestand ein Trend zu vermindertem Vibrationsempfinden.

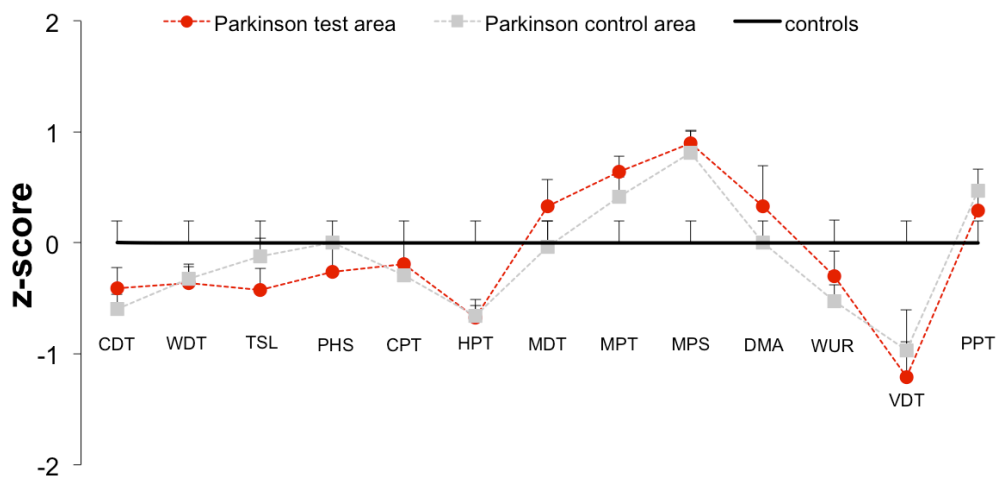


Diagramm 3.1: QST-Auswertung IPD-Patienten vs. Kontrollprobanden (Legende siehe Tab. 3.1)

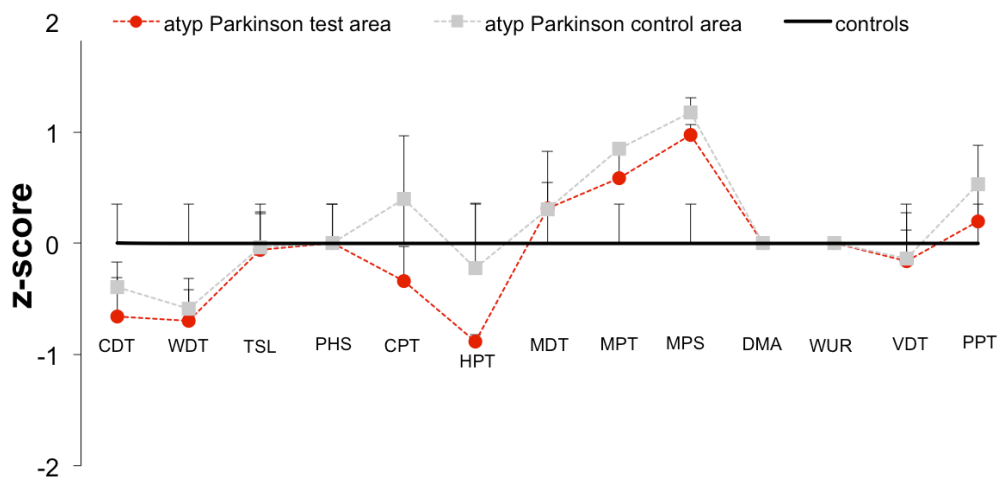


Diagramm 3.2: QST-Auswertung APD-Patienten vs. Kontrollprobanden (Legende siehe Tab. 3.1)

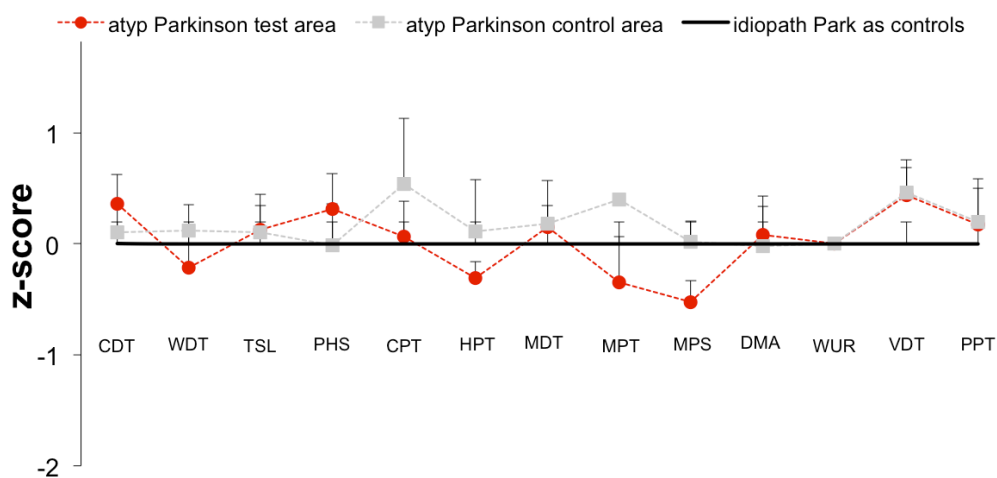


Diagramm 3.3: QST-Auswertung APD-Patienten vs. IPD-Patienten (Legende siehe Tab. 3.1)

### 3.2 Suralisneurographie

Die Auswertung der Suralisneurographie erfolgte durch einen Arzt der neurologischen Universitätsklinik Würzburg nach klinikinternen Normwerten. Bei sieben von 29 IPD-Patienten und bei einem von neun APD-Patienten konnte eine Verminderung der Amplitude des SNAP nachgewiesen werden und bei einem IPD-Patienten konnte eine pathologisch reduzierte Nervenleitgeschwindigkeit ermittelt werden. Weiterhin war das SNAP bei den IPD-Patienten im Vergleich zu den APD-Patienten statistisch signifikant vermindert ( $p < 0,02$ ), wohingegen kein signifikanter Unterschied bei der NLG nachweisbar war (s. Diagramm 3.4).

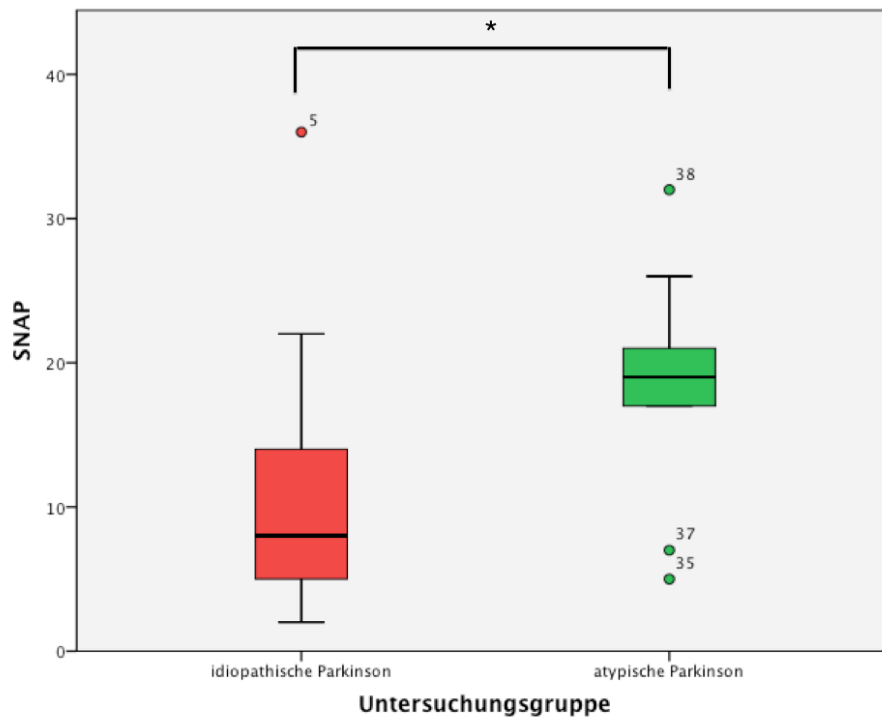


Diagramm 3.4: Sensibles Nervenaktionspotenzial (SNAP) in µV mit signifikantem Unterschied zwischen IPD-Patienten und APD-Patienten (\*=  $p < 0,02$ )

Die Abbildung 3.1 stellt die Suralisneurographie eines IPD-Patienten mit einem verminderten SNAP und einer reduzierten Nervenleitgeschwindigkeit dar. Bei zwei Probanden war es nicht möglich, eine Suralisneurographie durchzuführen.

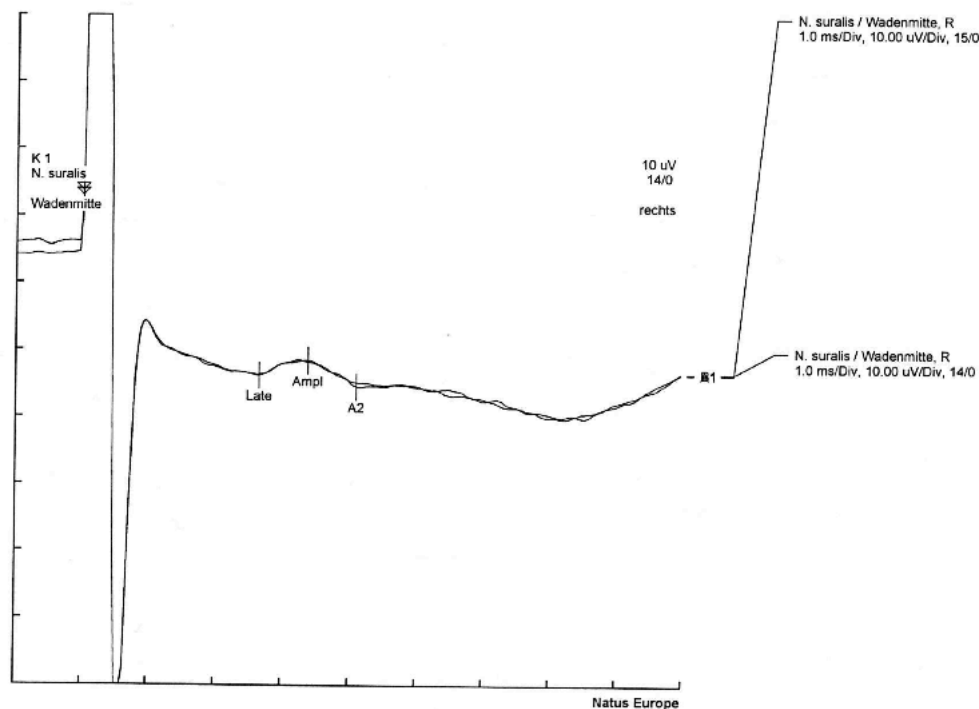


Abb. 3.1: Suralisneurographie eines IPD-Patienten mit einer verminderten Amplitude (3,9 µV) des sensiblen Nervenaktionspotentials (SNAP)

Eine positive Korrelation konnte zwischen dem Geschlecht und dem SNAP (Korrelationskoeffizient 0,386,  $p < 0,02$ ) nachgewiesen werden. Zusätzlich fand sich eine negative Korrelation zwischen dem Alter und dem SNAP (Korrelationskoeffizient -0,468,  $p < 0,005$ ) sowie zwischen der Krankheitsdauer und dem SNAP (Korrelationskoeffizient -0,367,  $p < 0,03$ ).

### 3.3 Vitamin-Spiegel

In der Untersuchung der Vitamin-Spiegel konnte bei zwei Patienten ein Vitamin B12-Mangel und bei drei Patienten ein Vitamin B6-Defizit nachgewiesen werden. In 16 Fällen überschritten die untersuchten Folsäure-Werte die Normgrenze, während neun der untersuchten Homocystein-Spiegel außerhalb des Normbereiches lagen. Bei einem Patienten (von 25 Bestimmungen) wurde ein erhöhter Methylmalonsäure-Wert bestimmt, jedoch bei normwertigem Vitamin B12. Die beiden Patienten mit einem verminderten Vitamin B12-Spiegel zeigten keine erhöhten Methylmalonsäure-Werte. Tabelle 3.2 gibt einen Überblick über die Vitamin-Werte mit dazugehörigen Normwerten, Median und Spannweite.

<b>Vitamin-Bestimmung</b>	<b>Normwerte</b>	<b>Median und Spannweite</b>
Vitamin B12	197 - 866 pg/ml	405 pg/ml (150 - >2000)
Folsäure	2,0 - 9,1 ng/ml	9,3 ng/ml (3,9 - >20)
Homocystein	5,0 - 15,0 µmol/l	12,8 µmol/l (7,6 - 24,9)
Methylmalonsäure	<1,0 µmol/l	<1,0 µmol/l (<1,0 - 15)
Vitamin B6	3,6 - 18,0 ng/ml	7,7 ng/ml (2,1 - 106)

Tab. 3.2: Vitamin-Werte mit Normwerten, Median (und Spannweite)

Eine positive Korrelation konnte zwischen den Vitaminen B6 und B12 (Korrelationskoeffizient 0,411,  $p < 0,03$ ), zwischen Vitamin B6 und Folsäure (Korrelationskoeffizient 0,446,  $p < 0,02$ ) und zwischen Vitamin B12 und Folsäure (Korrelationskoeffizient 0,415,  $p < 0,02$ ) dargestellt werden. Dagegen war eine negative Korrelation sowohl zwischen Vitamin B6 und Homocystein (Korrelationskoeffizient -0,596,  $p < 0,001$ ), zwischen Vitamin B12 und Homocystein (Korrelationskoeffizient -0,538,  $p < 0,005$ ), als auch zwischen Folsäure und Homocystein (Korrelationskoeffizient -0,396,  $p < 0,04$ ) nachweisbar. Zusätzlich fand sich eine negative Korrelation zwischen Vitamin B6 und der kumulativen Levodopa-Dosis (Korrelationskoeffizient -0,435,  $p < 0,02$ ).

### 3.4 Oraler Glukose-Toleranz-Test

Bei drei Patienten konnte im Verlauf der klinischen Untersuchung ein Diabetes mellitus nachgewiesen werden. Jedoch hatte nur eine 88 jährige Dame mit einem HbA1c von 6,1 Prozent eine geringgradig verminderte IENF-Dichte, während bei den beiden anderen Patienten die Nervenfaserdichte im Normbereich lag.

### 3.5 Intraepidermale Nervenfaserdichte

Es konnte ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,02$ ; angepasste Signifikanz  $p < 0,05$ ) der IENF-Dichte am Unterschenkel zwischen den IPD-Patienten und der Kontrollgruppe nachgewiesen werden (s. Diagramm 3.5, Abb. 3.2). Die anderen Hautbiopsieareale wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Untersuchungsgruppen auf. Bei der Untersuchung der APD-Patienten konnte keine statistisch signifikante Abweichung im Vergleich mit der Kontrollgruppe nachgewiesen werden.

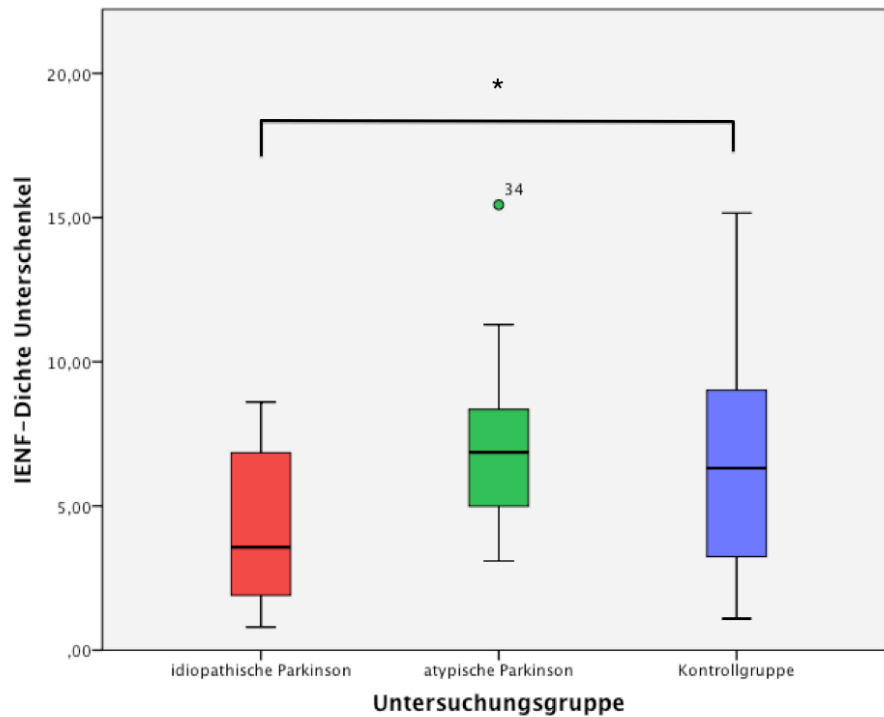


Diagramm 3.5: IENF-Dichte in Nervenfasern/mm am Unterschenkel mit signifikantem Unterschied zwischen IPD-Patienten und Kontrollprobanden (\* =  $p < 0,05$ )

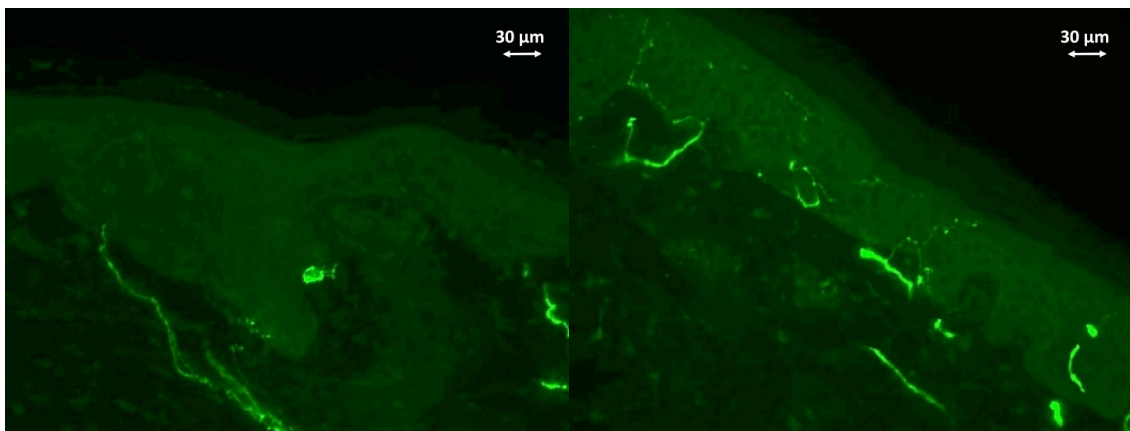


Abb. 3.2: Vergleich eines Unterschenkelpräparates eines Patienten mit verminderter IENF-Dichte (links) und eines Unterschenkelpräparates einer Kontrollperson mit normwertiger IENF-Dichte (rechts). (Objektiv: 20x)

Bei der Auswertung der intraepidermalen Nervenfasern konnte anhand der hausinternen alters- und geschlechtsspezifischen Normwerte der neurologischen Universitätsklinik Würzburg bei zehn von 30 IPD-Patienten eine verminderte IENF-Dichte am Unterschenkel festgestellt werden, während bei den Patienten mit einem atypischen Parkinson-Syndrom keine pathologischen Werte nachweisbar waren. Das Unterschenkelpräparat eines IPD-Patienten war nicht auswertbar.

Die Dichte der intraepidermalen Nervenfasern war gruppenunabhängig in den paravertebralen Hautbiopsien am höchsten (s. Tabelle 3.3, Diagramm 3.6). Insgesamt konnte eine Abnahme der Nervenfaserdichte von proximal (Rückenbiopsie) nach distal (Unter- und Oberschenkelbiopsien, bzw. Finger) beobachtet werden (s. Tabelle 3.3, Diagramm 3.6).

IENF-Dichte	Idiopathische Parkinson	Atypische Parkinson	Kontrollgruppe
Unterschenkel	3,6 (0,8 – 8,6)	6,9 (3,1 – 15,4)	6,3 (1,1 – 15,2)
Oberschenkel	10,8 (0,0 – 21,6)	11,6 (6,3 – 16,8)	10,8 (2,5 – 18,6)
Rücken	19,8 (7,4 – 36,2)	23,4 (11,2 – 30,4)	24,8 (13,6 – 37,8)
Zeigefinger	6,1 (1,0 – 15,4)	6,8 (1,4 – 25,1)	7,6 (1,3 – 17,2)

Tab. 3.3: Median (und Spannweite) der IENF-Dichte in Nervenfasern/mm

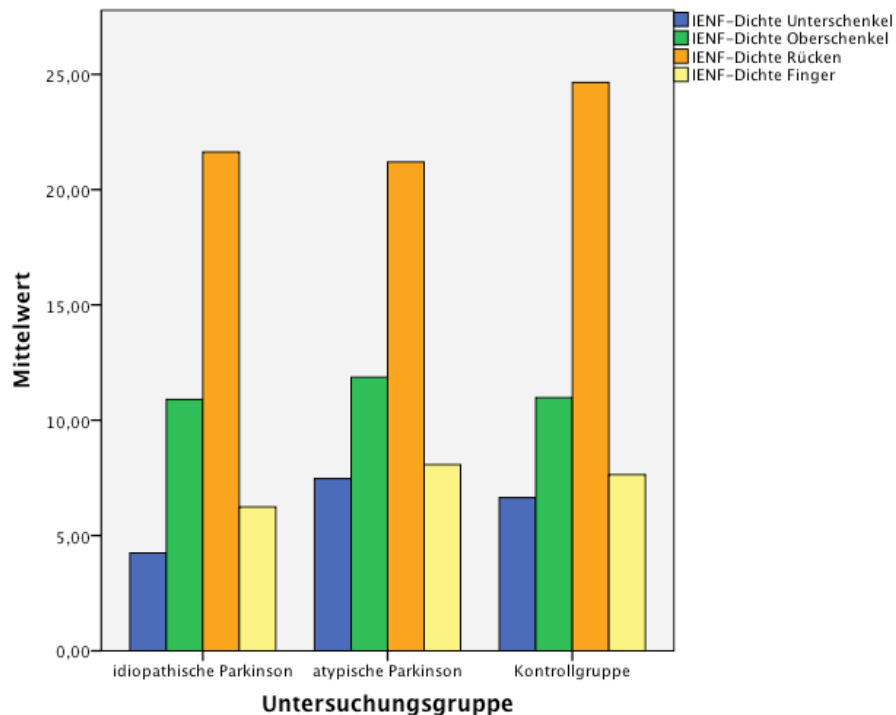


Diagramm 3.6: IENF-Dichte in Nervenfasern/mm der Untersuchungsgruppen am Unterschenkel, Oberschenkel, Rücken und Zeigefinger

### 3.6 Myelinisierte Nervenfasern-Bündel

Bei der statistischen Analyse der myelinisierten Bündel konnte ein signifikanter Unterschied sowohl zwischen den IPD-Patienten und den APD-Patienten ( $p < 0,02$ ; angepasste Signifikanz  $p < 0,04$ ), als auch zwischen den IPD-Patienten und den

Kontrollprobanden ( $p < 0,01$ ; angepasste Signifikanz  $p < 0,03$ ) festgestellt werden (s. Diagramm 3.7). An den anderen Hautbiopsiestellen konnte keine statistisch signifikante Differenz nachgewiesen werden.

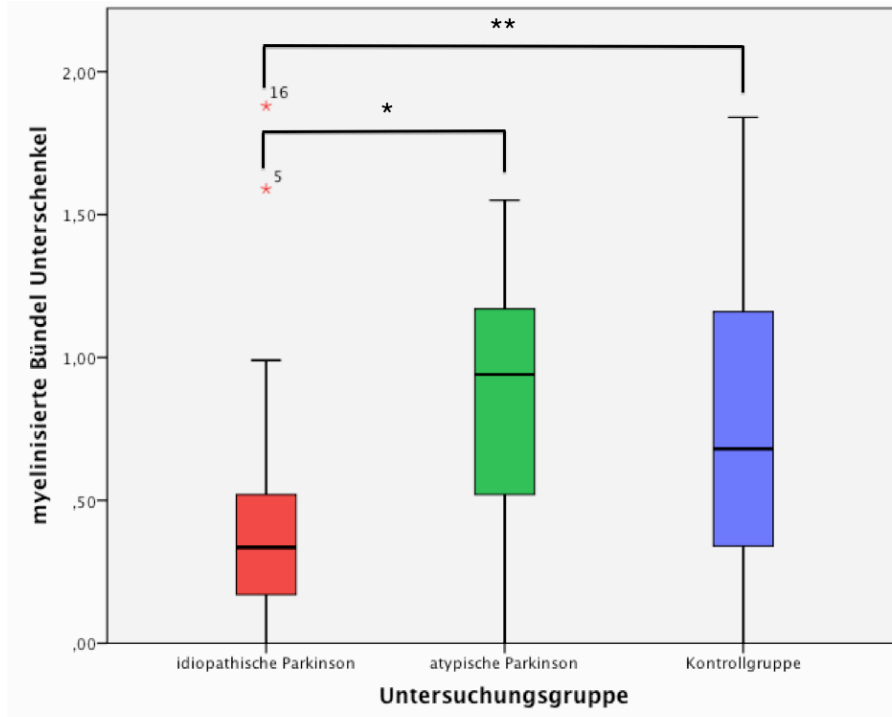


Diagramm 3.7: Anzahl myelinisierter Bündel in Bündel/mm<sup>2</sup> am Unterschenkel mit signifikantem Unterschied zwischen IPD-Patienten und APD-Patienten (\*=  $p < 0,04$ ) sowie zwischen IPD-Patienten und Kontrollprobanden (\*\*=  $p < 0,03$ )

Die Anzahl an myelinisierten Bündeln pro Fläche (Bündel/mm<sup>2</sup>) nahm von distal nach proximal zu, wobei die höchste Dichte am Finger beobachtet wurde (s. Tabelle 3.4, Diagramm 3.8).

Myelinisierte Bündel	Idiopathische Parkinson	Atypische Parkinson	Kontrollgruppe
Unterschenkel	0,3 (0,0 – 1,9)	0,9 (0,0 – 1,6)	0,7 (0,0 – 1,8)
Oberschenkel	0,7 (0,0 – 3,7)	1,1 (0,1 – 2,8)	0,9 (0,0 – 6,4)
Rücken	1,5 (0,5 – 6,4)	2,0 (0,0 – 6,0)	2,1 (0,5 – 7,0)
Zeigefinger	3,0 (0,6 – 8,2)	3,3 (2,0 – 8,6)	3,7 (1,1 – 11,1)

Tab. 3.4: Median (und Spannweite) der Anzahl myelinisierter Bündel in Bündel/mm<sup>2</sup>



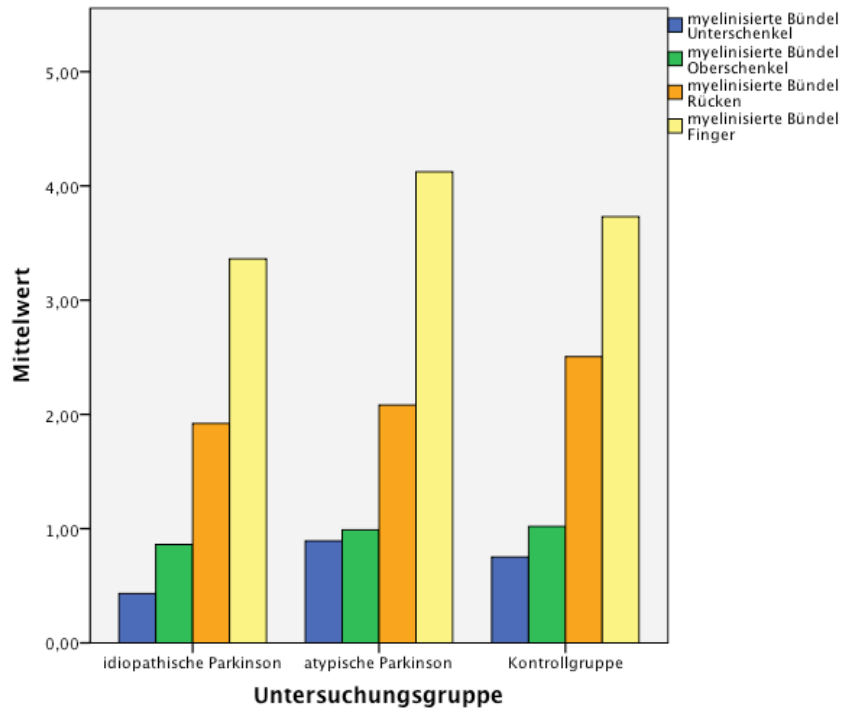


Diagramm 3.8: Anzahl der myelinisierten Bündel in Bündel/mm<sup>2</sup> am Unterschenkel, Oberschenkel, Rücken und Zeigefinger der einzelnen Untersuchungsgruppen

### 3.7 CGRP-positive Nervenfasern

In der statistischen Auswertung konnte in der paravertebralen Hautbiopsie eine signifikant verminderte CGRP-positive Nervenfaserdichte bei IPD-Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden ( $p < 0,01$ , angepasste Signifikanz  $p < 0,03$ ) nachgewiesen werden (s. Diagramm 3.10). Bereits in den Oberschenkel-Hautbiopsien konnte eine statistisch signifikante Differenz beobachtet werden, jedoch lag die angepasste Signifikanz außerhalb des Signifikanzniveaus ( $p < 0,04$ , angepasste Signifikanz  $p < 0,1$ ) (s. Diagramm 3.9). Die Verteilung der CGRP-positiven Bündel zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied.

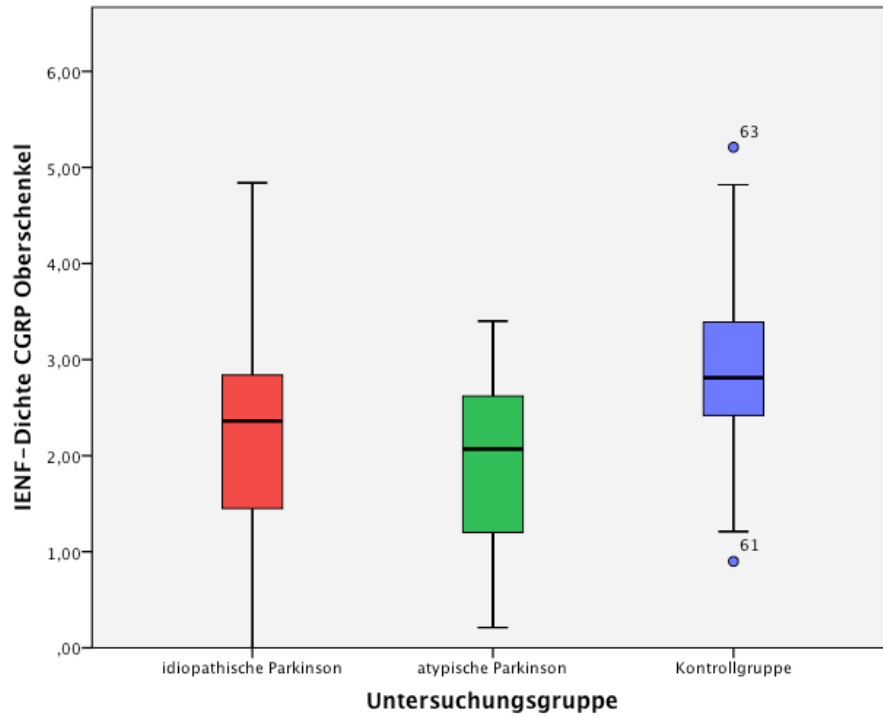


Diagramm 3.9: CGRP-positive IENF-Dichte in Nervenfasern/mm am Oberschenkel

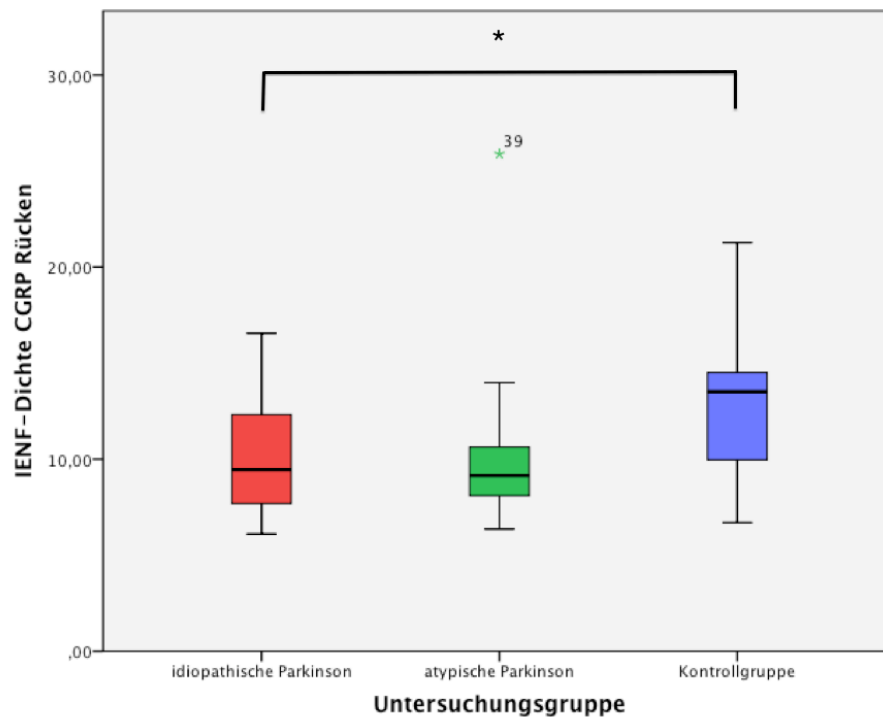


Diagramm 3.10: CGRP-positive IENF-Dichte in Nervenfasern/mm am Rücken mit signifikanten Unterschied zwischen IPD-Patienten und Kontrollprobanden (\* =  $p < 0,03$ )

Die Anzahl der intraepidermalen CGRP-positiven Nervenfasern nahm gruppenunabhängig von distal (Unterschenkel, Oberschenkel) nach proximal zu (s. Tabelle 3.5, Diagramm 3.11). Dem gegenüber konnte bei der Anzahl der CGRP-positiven Bündel kaum ein Unterschied zwischen den einzelnen Biopsiearealen festgestellt werden (s. Tabelle 3.5, Diagramm 3.12).

<b>CGRP-positive IENF-Dichte</b>	<b>Idiopathische Parkinson</b>	<b>Atypische Parkinson</b>	<b>Kontrollgruppe</b>
Unterschenkel	1,4 (0,0 – 3,8)	0,8 (0,0 – 2,6)	1,7 (0,0 – 4,6)
Oberschenkel	2,4 (0,0 – 4,8)	2,1 (0,2 – 3,4)	2,8 (0,9 – 5,2)
Rücken	9,5 (6,1 – 16,6)	9,2 (6,4 – 25,9)	13,5 (6,7 – 21,3)
<b>CGRP-positive Bündel</b>			
Unterschenkel	1,2 (0,4 – 4,2)	1,0 (0,4 – 3,3)	1,2 (0,2 – 3,2)
Oberschenkel	1,1 (0,5 – 3,2)	1,0 (0,5 – 1,4)	1,1 (0,3 – 3,1)
Rücken	0,9 (0,0 – 2,3)	1,0 (0,5 – 1,3)	1,1 (0,5 – 1,7)

Tab. 3.5: Median (und Spannweite) der CGRP-positiven IENF-Dichte in Nervenfasern/mm und Bündel in Bündel/mm<sup>2</sup>

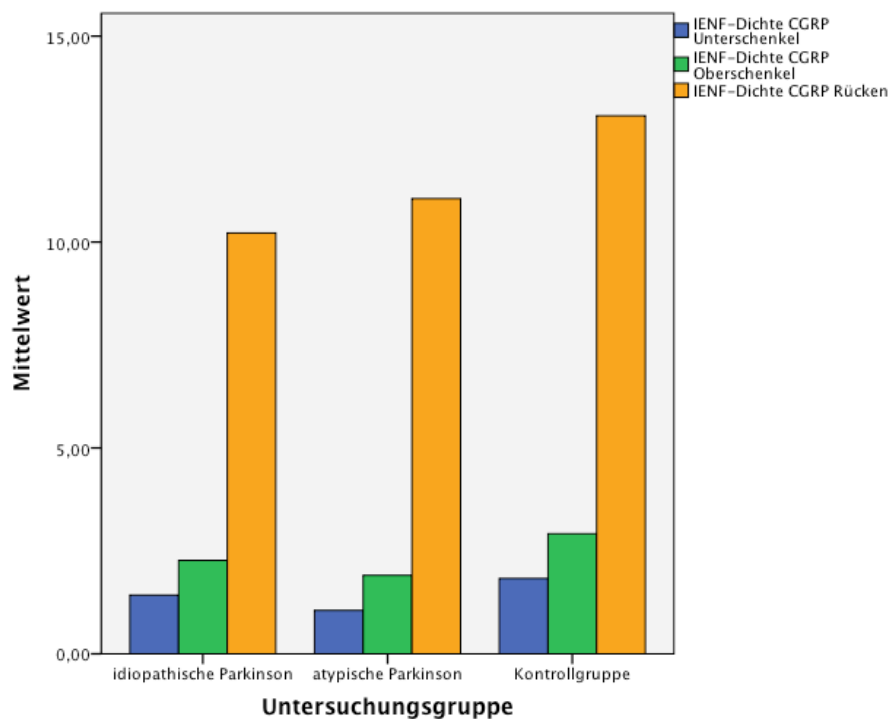


Diagramm 3.11: intraepidermale CGRP-positive Nervenfaserdichte in Nervenfasern/mm der Untersuchungsgruppen am Unterschenkel, Oberschenkel und Rücken

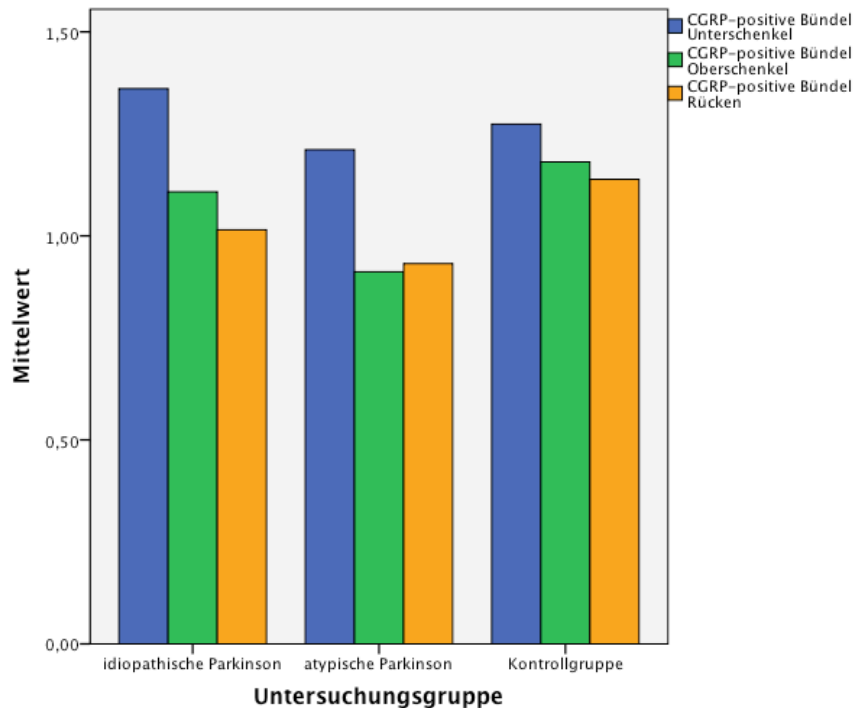


Diagramm 3.12: Anzahl der CGRP-positiven Bündel in Bündel/mm<sup>2</sup> am Unterschenkel, Oberschenkel und Rücken der einzelnen Untersuchungsgruppen

### 3.8 Substanz P-positive Nervenfasern

Bei der Untersuchung der Substanz P-positiven Nervenfasern konnte ein deutlicher, statistisch signifikanter Unterschied der IENF-Dichte am Unterschenkel zwischen den IPD-Patienten und der Kontrollgruppe ( $p < 0,001$ ) ermittelt werden (s. Diagramm 3.13). Auch am Oberschenkel konnte sowohl zwischen den IPD-Patienten und den Kontrollprobanden ( $p < 0,001$ , angepasste Signifikanz  $p < 0,002$ ), als auch zwischen den APD-Patienten und der Kontrollgruppe ( $p < 0,01$ , angepasste Signifikanz  $p < 0,03$ ) eine statistisch signifikante Differenz nachgewiesen werden (s. Diagramm 3.14). Die IENF-Dichte der IPD-Patienten und der APD-Patienten war am Rücken im Vergleich zu den Kontrollprobanden (jeweils  $p < 0,001$ ) statistisch signifikant vermindert (s. Diagramm 3.15).

Bei der statistischen Untersuchung der Substanz P-positiven Bündel konnte keine signifikante Abweichung festgestellt werden.

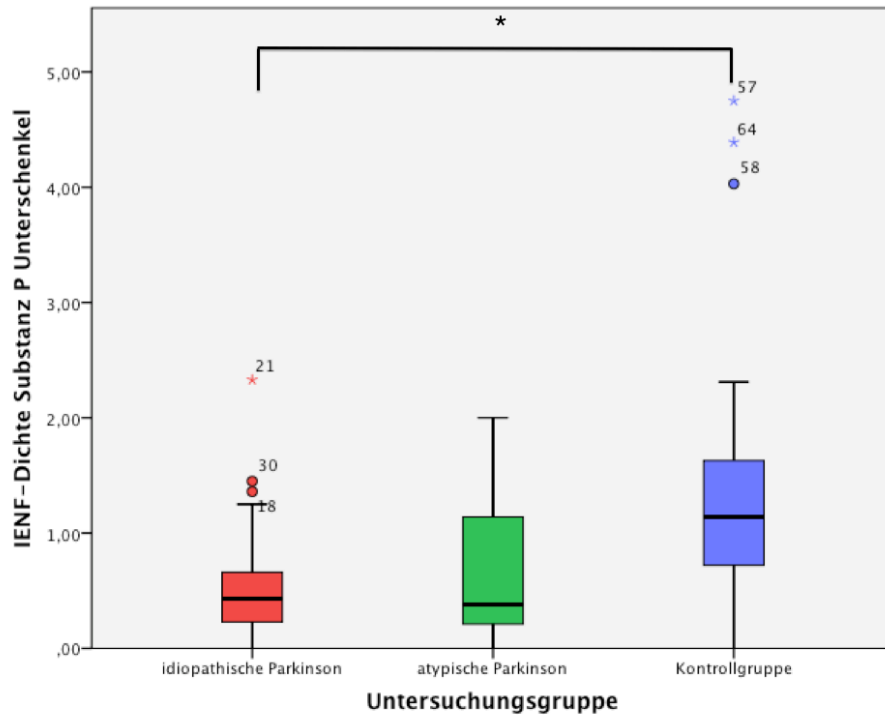


Diagramm 3.13: Substanz P-positive IENF-Dichte in Nervenfasern/mm am Unterschenkel mit signifikantem Unterschied zwischen IPD-Patienten und Kontrollprobanden (\* =  $p < 0,001$ )

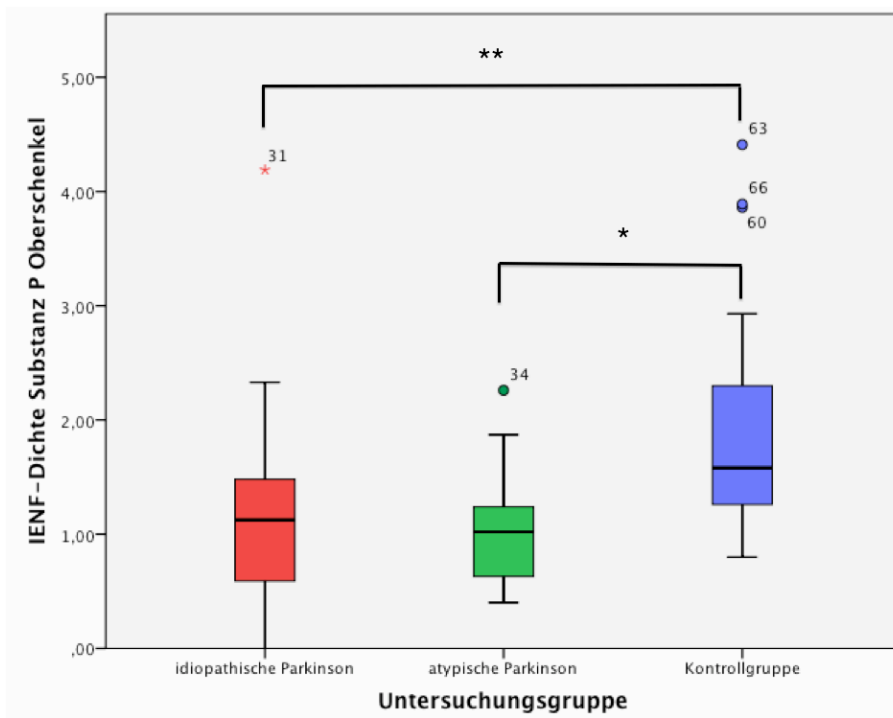


Diagramm 3.14: Substanz P-positive IENF-Dichte in Nervenfasern/mm am Oberschenkel mit signifikantem Unterschied zwischen IPD-Patienten und Kontrollprobanden (\*\* =  $p < 0,002$ ) sowie zwischen APD-Patienten und Kontrollprobanden (\* =  $p < 0,03$ )

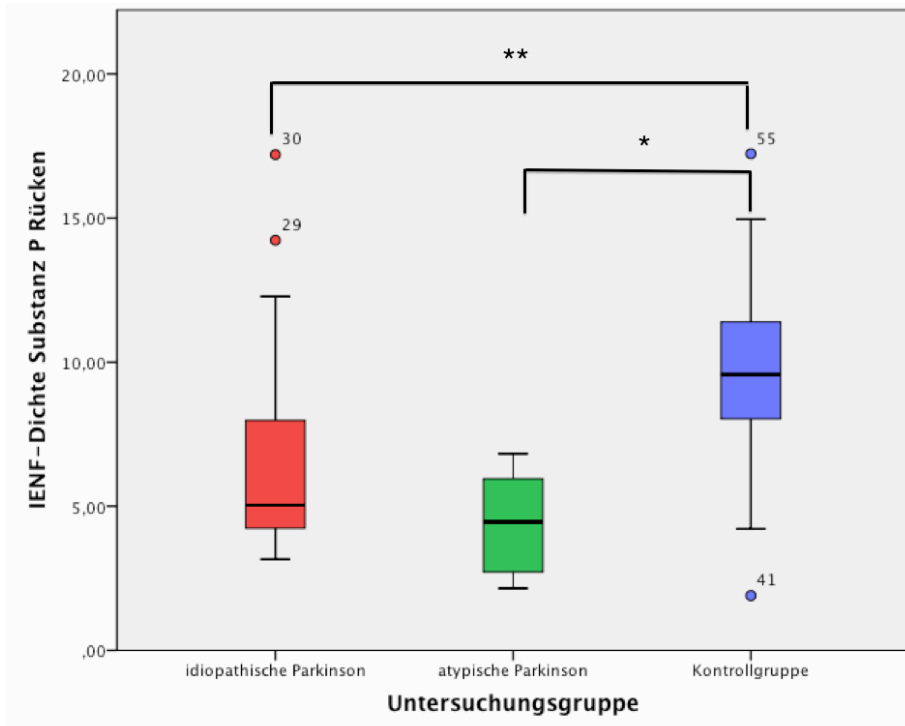


Diagramm 3.15: Substanz P-positive IENF-Dichte in Nervenfasern/mm am Rücken mit signifikantem Unterschied zwischen IPD-Patienten und Kontrollprobanden (\*\* =  $p < 0,001$ ) sowie zwischen APD-Patienten und Kontrollprobanden (\* =  $p < 0,001$ )

In allen Untersuchungsgruppen konnte ein Anstieg der intraepidermalen Substanz P-positiven Nervenfaserdichte von distal (Unterschenkel, Oberschenkel) nach proximal (Rücken) beobachtet werden (s. Tabelle 3.6, Diagramm 3.16). Die Verteilung der Substanz P-positiven Bündel wies nur geringe Unterschiede zwischen den einzelnen Untersuchungsbereichen auf (s. Tabelle 3.6, Diagramm 3.17).

Substanz P-positive IENF-Dichte	Idiopathische Parkinson	Atypische Parkinson	Kontrollgruppe
Unterschenkel	0,4 (0,0 – 2,3)	0,4 (0,0 – 2,0)	1,1 (0,0 – 4,8)
Oberschenkel	1,1 (0,0 – 4,2)	1,0 (0,4 – 2,3)	1,6 (0,8 – 4,4)
Rücken	5,0 (3,2 – 17,2)	4,5 (2,2 – 6,8)	9,6 (1,9 – 17,2)
Substanz P-positive Bündel			
Unterschenkel	0,5 (0,0 – 1,5)	0,7 (0,2 – 2,0)	0,5 (0,0 – 2,6)
Oberschenkel	0,4 (0,0 – 0,9)	0,3 (0,0 – 1,1)	0,4 (0,0 – 1,4)
Rücken	0,5 (0,0 – 1,4)	0,5 (0,2 – 1,3)	0,6 (0,0 – 2,7)

Tab. 3.6: Median (und Spannweite) der Substanz P-positiven IENF-Dichte in Nervenfasern/mm und Bündel in Bündel/mm<sup>2</sup>

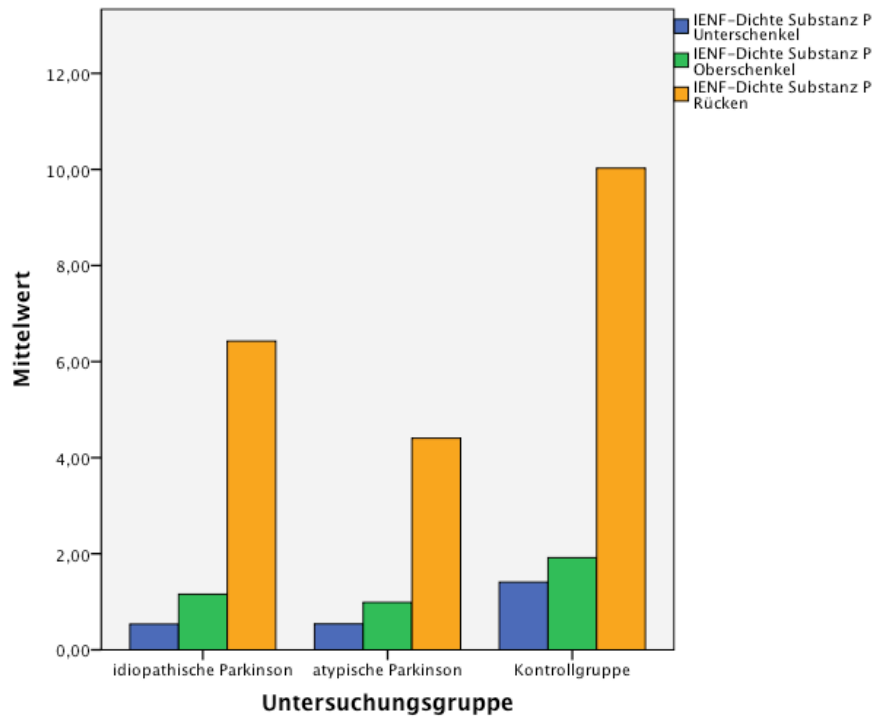


Diagramm 3.16: intraepidermale Substanz P-positive Nervenfaserdichte in Nervenfasern/mm der Untersuchungsgruppen am Unterschenkel, Oberschenkel und Rücken

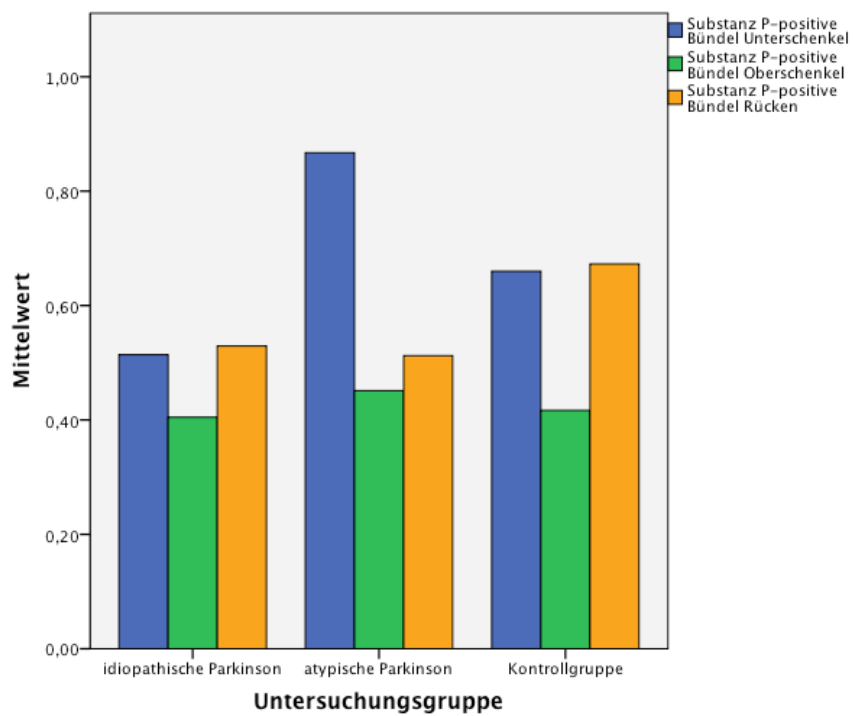


Diagramm 3.17: Anzahl der Substanz P-positiven Bündel in Bündel/mm² am Unterschenkel, Oberschenkel und Rücken der einzelnen Untersuchungsgruppen

### 3.9 Untersuchung der Studienergebnisse auf mögliche Korrelationen

Bei der Untersuchung der Studienergebnisse auf mögliche Korrelationen konnte eine negative Korrelation zwischen dem Alter und der IENF-Dichte am Unterschenkel (Korrelationskoeffizient  $-0,234$ ,  $p < 0,05$ ) (s. Diagramm 3.18) und eine positive Korrelation zwischen dem Geschlecht (1=männlich, 2=weiblich) und der IENF-Dichte am Unterschenkel (Korrelationskoeffizient  $0,327$ ,  $p < 0,005$ ) (s. Diagramm 3.19) nachgewiesen werden. Zusätzlich fand sich eine negative Korrelation zwischen der Krankheitsdauer und der IENF-Dichte am Unterschenkel (Korrelationskoeffizient  $-0,320$ ,  $p < 0,05$ ) (s. Diagramm 3.20). Darüber hinaus konnte ein positiver Zusammenhang zwischen der IENF-Dichte am Unterschenkel und den ermittelten Vitamin B6-Werten (Korrelationskoeffizient  $0,377$ ,  $p < 0,05$ ) sowie der Amplitude der Suralisneurographie (Korrelationskoeffizient  $0,450$ ,  $p < 0,01$ ) gefunden werden. Eine Korrelation zwischen der IENF-Dichte am Unterschenkel und der Krankheitsschwere (Höhn und Jahr-Skala, UPDRS), dem Auftreten von nicht-motorischen Symptomen (NMS), den Vitaminen B12 und Homocystein, der Nervenleitgeschwindigkeit und der kumulativen Levodopa-Dosis war nicht nachweisbar. Bei der Überprüfung möglicher Korrelationen zwischen der Anzahl myelinisierter Bündel am Unterschenkel und den oben erwähnten Größen konnte ebenfalls kein Zusammenhang festgestellt werden.

Eine weitere positive Korrelation konnte zwischen der Anzahl der intraepidermalen CGRP-positiven Nervenfasern und der IENF-Dichte (Korrelationskoeffizient  $0,376$ ,  $p < 0,002$ ) sowie der intraepidermalen Substanz P-positiven Nervenfaserdichte (Korrelationskoeffizient  $0,428$ ,  $p < 0,001$ ) am Unterschenkel ermittelt werden. Analog dazu konnte eine positive Korrelation zwischen CGRP-positiven und Substanz P-positiven Bündeln am Unterschenkel (Korrelationskoeffizient  $0,451$ ,  $p < 0,001$ ) festgestellt werden.

Bei der Analyse der intraepidermalen Substanz P-positiven Nervenfasern konnte am Unterschenkel ein positiver Zusammenhang mit der IENF-Dichte (Korrelationskoeffizient  $0,279$ ,  $p < 0,05$ ) nachgewiesen werden. Die Anzahl an Substanz P-positiven Nerven korrelierte außerdem positiv zwischen den einzelnen Biopsiearealen [Korrelationskoeffizient  $0,643$ ,  $p < 0,001$  (Unterschenkel-Oberschenkel), Korrelationskoeffizient  $0,448$ ,  $p < 0,001$  (Unterschenkel-Rücken),



Korrelationskoeffizient 0,591,  $p < 0,001$  (Oberschenkel-Rücken)]. Die Untersuchung der Substanz P-positiven Bündel lieferte, bis auf die bereits oben erwähnte Korrelation mit den CGRP-positiven Bündeln, keine statistisch signifikanten Zusammenhänge.

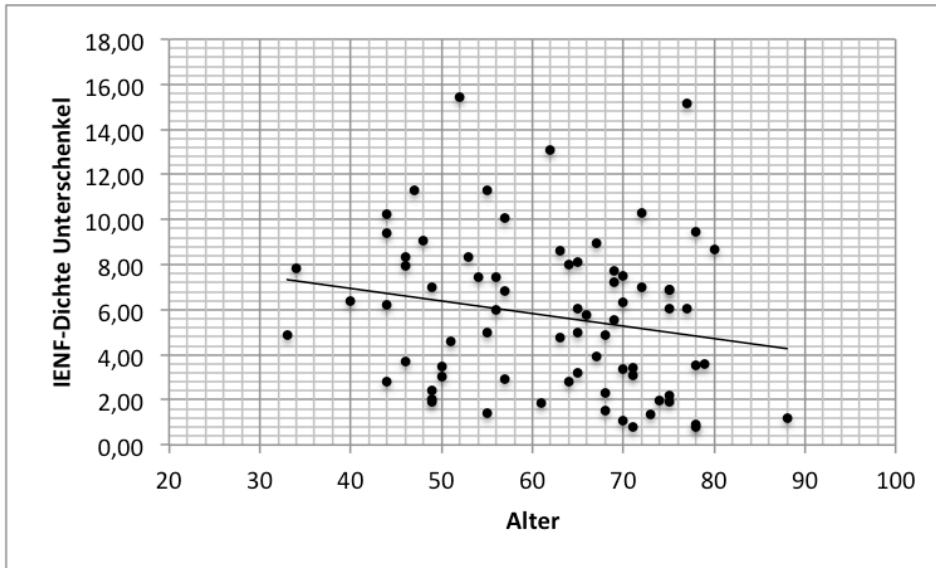


Diagramm 3.18: negative Korrelation zwischen der IENF-Dichte in Nervenfasern/mm am Unterschenkel und dem Alter in Jahren (Korrelationskoeffizient -0,234,  $p < 0,05$ )

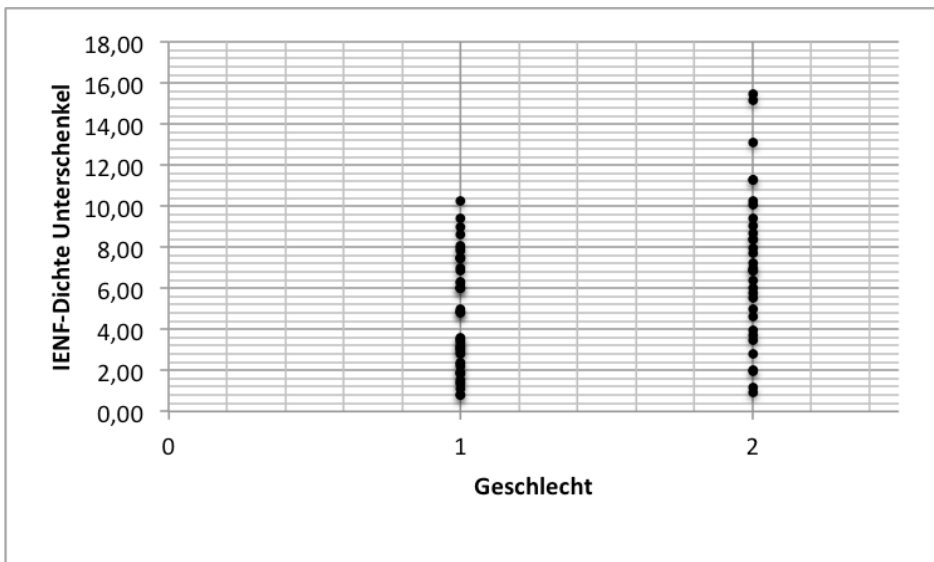


Diagramm 3.19: positive Korrelation zwischen der IENF-Dichte in Nervenfasern/mm am Unterschenkel und dem Geschlecht (1= männlich, 2= weiblich) (Korrelationskoeffizient 0,327,  $p < 0,005$ )

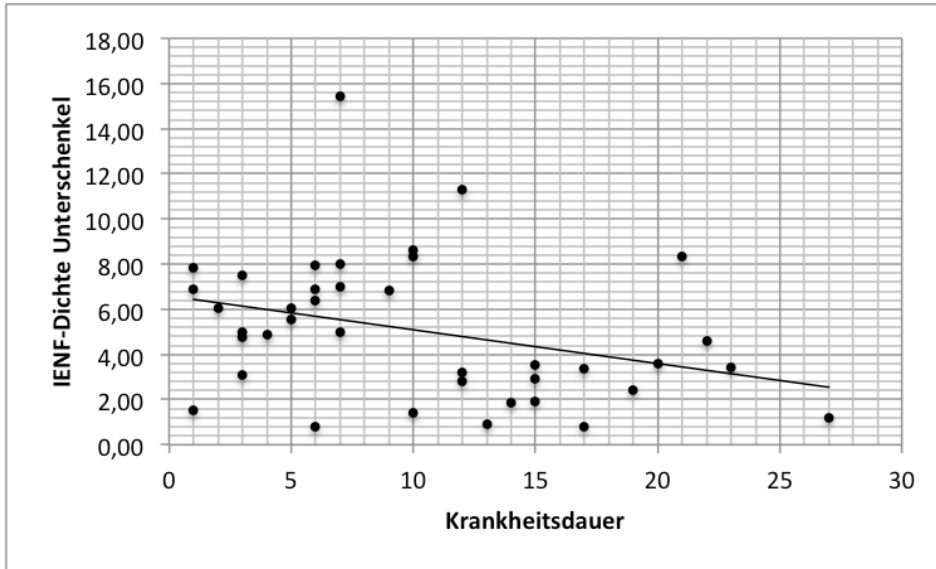


Diagramm 3.20: negative Korrelation zwischen der IENF-Dichte in Nervenfasern/mm am Unterschenkel und der Krankheitsdauer in Jahren (Korrelationskoeffizient -0,320,  $p < 0,05$ )

## **4. Diskussion**

### **4.1 Diskussion der Large-fiber-Beteiligung bei M. Parkinson**

Eine mögliche Beteiligung der großkalibrigen Nervenfasern beim M. Parkinson wurde mithilfe der Suralisneurographie und der Bestimmung der myelinisierten Bündel überprüft. Keiner der Patienten klagte über Symptome einer Dysfunktion der großen Nervenfasern, wie zum Beispiel Störungen im Berührungs-, Vibrations- und Lageempfinden oder Paresen, jedoch zeigten elf Probanden in der QST ein eingeschränktes Vibrationsempfinden. Möglicherweise ist die Large-fiber-Dysfunktion nur gering ausgeprägt, so dass sie sich bei einem Großteil der Patienten eher subklinisch präsentiert.

In der vorliegenden Studie war bei sieben IPD-Patienten und einem APD-Patienten ein vermindertes SNAP nachweisbar. Lediglich bei einem Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom konnte eine pathologisch reduzierte Nervenleitgeschwindigkeit festgestellt werden. Somit konnte bei insgesamt neun Patienten eine Beteiligung der großkalibrigen Nervenfasern festgestellt werden. Da nur eine sensible, und keine motorische Elektroneurographie durchgeführt wurde, kann eine mögliche Schädigung der motorischen Nervenfasern nicht beurteilt werden, so dass die Anzahl möglicherweise unterschätzt wurde.

Während Nolano et al. (Nolano et al. 2008) keine pathologischen Veränderungen in der motorischen und sensiblen Neurographie bei Parkinson-Patienten finden konnten, fanden sowohl Rajabally und Martey (Rajabally und Martey 2011), als auch Toth et al. (Toth et al. 2008, Toth et al. 2010) Hinweise auf eine Schädigung der großkalibrigen Nervenfasern beim M. Parkinson. Im Gegensatz zur aktuellen Arbeit umfassten die Untersuchungskohorten all dieser Studien einen gewissen Prozentsatz (Nolano et al. 2008: 6/18 Patienten, Rajabally und Martey 2011: 10/37 Patienten, Toth et al. 2010: 25/58 Patienten mit Symptomen einer Neuropathie) an Patienten mit einer symptomatischen Polyneuropathie.

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie sprechen am ehesten für eine krankheitsbedingte axonale Schädigung. Die von Toth et al. (Toth et al. 2008, Toth et al. 2010) postulierte Akkumulation von neurotoxischen Metaboliten aus Methylmalonsäure und Homocystein, bedingt durch einen Vitamin B12-Mangel, konnte in der aktuellen Studie nicht nachgewiesen werden. So fand sich zwar eine

negative Korrelation zwischen Vitamin B6 und der kumulativen Levodopa-Dosis (Korrelationskoeffizient  $-0,435$ ,  $p < 0,02$ ) sowie eine positive Korrelation zwischen Vitamin B6 und der IENF-Dichte am Unterschenkel (Korrelationskoeffizient  $0,377$ ,  $p < 0,05$ ), dagegen war jedoch keine Korrelation zwischen den Vitamin-Spiegeln, der kumulativen Levodopa-Dosis und dem SNAP der Suralisneurographie nachweisbar. Darüber hinaus konnte nur bei drei von sieben Patienten mit einem Cobalamin unter  $300 \text{ pg/ml}$  ein erhöhter Homocystein-Wert nachgewiesen werden, wobei alle Patienten normwertige Methylmalonsäure-Spiegel präsentierten und lediglich zwei dieser Patienten ein vermindertes SNAP aufwiesen. Ein weiteres Indiz gegen Levodopa als alleinige kausale Ursache der Ergebnisse ist die relativ hohe kumulative Levodopa-Dosis bei Patienten mit einem atypischen Parkinson-Syndrom (Mittelwert:  $1097,81 \text{ g}$ ). In dieser Untersuchungsgruppe lagen jedoch alle Vitamin B12-Werte im Normbereich und lediglich ein Patient hatte ein grenzwertig vermindertes SNAP ( $4,7 \text{ } \mu\text{V}$  bei altersentsprechendem Normwert:  $> 5 \text{ } \mu\text{V}$ ). Die vorliegenden Studienergebnisse sprechen eher für die Hypothese einer krankheitsbedingten Large-fiber-Schädigung. Unterstützt wird diese Annahme durch eine negative Korrelation zwischen der Erkrankungsdauer und dem SNAP (Korrelationskoeffizient  $-0,367$ ,  $p < 0,03$ ), wohingegen zwischen Alter und Erkrankungsdauer keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden konnte sowie durch das statistisch signifikant verminderte SNAP der IPD-Patienten im Vergleich zu den APD-Patienten ( $p < 0,02$ ). Die nachgewiesene, altersbedingte Abnahme des SNAP ( $p < 0,05$ , Korrelationskoeffizient  $-0,468$ ) ist dagegen allgemein bekannt und findet in den altersabhängigen Normwerten Beachtung.

Passend zu den verminderten SNAP in der Suralisneurographie konnte eine signifikante Reduktion der myelinisierten Bündel am Unterschenkel beim idiopathischen Parkinson nachgewiesen werden, wohingegen die APD-Patienten keine signifikante Abweichung präsentierten. Damit stehen die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie im Kontrast zu der Arbeit von Kanda et al., in der mithilfe einer Suralisbiopsie eine verminderte Anzahl an myelinisierten Fasern bei Patienten mit einer MSA, jedoch nicht bei IPD-Patienten festgestellt wurde (Kanda et al. 1996).

In der aktuellen Studie konnte dagegen kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Kohorten in den drei proximalen Untersuchungsarealen nachgewiesen werden, was für eine längenabhängige Reduktion der myelinisierten Nervenfasern spricht. Weiterhin konnten keine Korrelationen zwischen der Anzahl an myelinisierten Bündeln und dem Alter und Geschlecht, der Krankheitsdauer und -schwere, dem Auftreten von nicht-motorischen Symptomen und den bestimmten Vitamin-Werten festgestellt werden, weshalb eine krankheitsbedingte Verminderung der myelinisierten Bündel wahrscheinlich erscheint.

Einen möglichen Erklärungsansatz liefert die Arbeit von Lee et al. aus dem Jahre 2006, in der eine  $\alpha$ -Synuclein-bedingte Beeinträchtigung des Microtubuli-abhängigen Transportes mit Auswirkungen auf neuronale Strukturen und Funktionen in primären Zellkulturen von Hinterwurzelganglion-Neuronen beschrieben wird (Lee et al. 2006). Unterstützt wird diese Hypothese ebenfalls durch den positiven Nachweis von  $\alpha$ -Synuclein in humanen Suralisnerven (Siebert et al. 2010). Auch die vermehrte axonale Degeneration bei erhöhtem  $\alpha$ -Synuclein im peripheren Nervensystem in einem Mausmodell spricht für die krankheitsassoziierte Schädigung der large fibers (Siebert et al. 2010).

## **4.2 Diskussion der Small-fiber-Beteiligung beim M. Parkinson**

Die quantitative sensorische Testung und die Bestimmung der IENF-Dichte diente der Detektion möglicher Small-fiber-Dysfunktionen beim M. Parkinson.

### **4.2.1 QST-Daten**

In der QST-Untersuchung wurde anhand der alters- und geschlechtsspezifischen Normwerte von Magerl et al. (Magerl et al. 2010) bei allen 25 IPD-Patienten und bei sieben der acht untersuchten APD-Patienten sowie bei 30 der 33 Kontrollprobanden mindestens ein pathologischer Wert nachgewiesen. Jedoch konnte in der statistischen Auswertung kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Untersuchungsgruppen festgestellt werden.

Diese Ergebnisse unterscheiden sich von den Resultaten der Arbeit von Nolano et al. aus dem Jahre 2008. Die Forschungsgruppe um Nolano ermittelte eine signifikant erhöhte taktile und thermale Detektionsschwelle ( $p < 0,01$ ) sowie eine

signifikante Reduktion der mechanischen Schmerzwahrnehmung ( $p < 0,01$ ). Jedoch konnte keine Korrelation zwischen den Messergebnissen und der Krankheitsdauer sowie den Ergebnissen der UPDRS-M-Skala bewiesen werden (Nolano et al. 2008).

	<b>Nolano et al. 2008</b> (18 Probanden)	<b>Idiopathische Parkinson</b> (25 Probanden)	<b>Atypische Parkinson</b> (8 Probanden)
<b>Sensorische Symptome</b>	3x Parästhesien (2/3 mit Restless legs-Syndrom) 3x Burning feet-Syndrom	-	1x Dysästhesien und Kribbelparästhesien
<b>Durchschnittsalter</b>	62,7 Jahre	63,4 Jahre	65,8 Jahre
<b>Geschlecht</b>	9 Frauen, 9 Männer	6 Frauen, 19 Männer	5 Frauen, 3 Männer
<b>Krankheitsdauer</b>	7,6 Jahre	11,8 Jahre	5,4 Jahre
<b>UPDRS</b>	26,6 Punkte	34,4 Punkte	43,1 Punkte
<b>Höhn und Jahr-Stadium</b>	2,6	2,8	3,4

Tab. 4.1: Vergleich der Untersuchungsgruppen von Nolano et al. 2008 und den vorliegenden Studiengruppen (idiopathische Parkinson und atypische Parkinson)

Bei dem Vergleich der beiden Untersuchungsgruppen (s. Tabelle 4.1) fällt vor allem auf, dass immerhin ein Drittel der IPD-Patienten von Nolano an sensiblen Symptomen litt, während in der aktuellen Kohorte nur einer der 33 untersuchten Patienten über periphere Gefühlsstörungen (Dysästhesien und Kribbelparästhesien) berichtete. Dies könnte ein möglicher Anhaltspunkt sein, warum Nolano einen signifikanten Unterschied zwischen der Untersuchungsgruppe und den Kontrollprobanden feststellen konnte, dieser jedoch in der aktuellen Studie nicht nachweisbar war. Es kann weiterhin vermutet werden, dass die in der Fluoreszenzmikroskopie festgestellte, geringgradige Reduktion der small fibers nicht ausreicht, um eine signifikante Veränderung der taktilen und thermalen Detektionsschwellen zu erklären. Auch ist unklar, ob und in welchem Ausmaß diese leichte Verminderung der sensiblen Nervenfasern zu nachweisbaren Veränderungen der peripheren Gefühlswahrnehmung bei Parkinson-Patienten führen kann. Patienten mit Symptomen einer Small-fiber-Neuropathie, wie Brennschmerzen oder veränderter Temperatur- und Schmerzempfindung, können durchaus vergleichbare Werte der IENF-Dichte wie in der aktuellen Kohorte aufweisen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass andere

Faktoren als nur der reine Verlust von Nervenfasern, wie zum Beispiel entzündliche Faktoren oder auch Mutationen von Ionenkanälen, für die Symptome mit verantwortlich sind (Faber et al. 2012, Üçeyler et al. 2010).

Bemerkenswert ist weiterhin der hohe Anteil an pathologischen Werten in der Kohorte der Kontrollprobanden, die außerhalb des 95-Prozent-Konfidenzintervalls lagen. Es muss jedoch betont werden, dass die hier verwendeten Referenzwerte (Magerl et al. 2010) aus einer Gesamtkohorte von nur 180 Freiwilligen (aufgeteilt auf insgesamt 10 Geschlechter- und Altersuntergruppen) resultieren und auch zwischen den einzelnen QST-Laboren sowie zwischen den einzelnen Untersuchern Unterschiede in den Ergebnissen auftreten können, so dass nicht alle hier bestimmten „pathologischen Werte“ auch in der Realität eine sensible Dysfunktion widerspiegeln. Darüber hinaus wurde ein Großteil der auffälligen Kontrollergebnisse bei der Ermittlung der thermalen Schmerzschwellen und der Beurteilung der mechanischen Schmerz Wahrnehmung bestimmt, wobei das persönliche Schmerzempfinden die Wertigkeit der Ergebnisse subjektiv beeinflusst. Keiner der untersuchten Kontrollprobanden wies anamnestisch eine Neuropathie-relevante Grunderkrankung auf oder berichtete über sensible Symptome bzw. Dysfunktionen. Um Kontrollprobanden mit einer subklinischen Neuropathie sicher zu detektieren und aus der Referenzkohorte auszuschließen, wäre jedoch eine ausführlichere Untersuchung (bestehend aus Eigen- und Familienanamnese, neurologischer Untersuchung, Vitamin-Bestimmung, oralem Glucosetoleranztest und Suralisneurographie) notwendig.

#### **4.2.2 Intraepidermale Nervenfaserdichte**

Die Verminderung der IENF-Dichte kann in eine längenabhängige und in eine längenunabhängige Form unterschieden werden. Die längenabhängige Neuropathie wird durch eine Degeneration der Nervenfasern hervorgerufen, wohingegen die längenunabhängige Nervenreduktion zu den Neuronopathien gezählt werden kann (Magistris und Soichot 2004). In der vorliegenden Studie konnte bei den IPD-Patienten am Unterschenkel eine signifikant verminderte IENF-Dichte ermittelt werden. Die Hautproben am Oberschenkel, Rücken und Zeigefinger zeigten dagegen keine statistisch signifikanten Abweichungen, weshalb

von einer längenabhängigen Nervenfaserverdegeneration, bedingt durch eine axonale Schädigung, ausgegangen werden kann. Die aktuellen Ergebnisse bestätigen nur teilweise die Resultate von Nolano et al., in denen ein signifikanter Nervenfaserverlust sowohl am Unterschenkel, als auch am Oberschenkel und Zeigefinger beschrieben wurde (Nolano et al. 2008). Beim Vergleich der beiden Studien fallen ein unterschiedlich großes Patientenkollektiv (31 IPD-Patienten vs. 18 Parkinson-Patienten bei Nolano et al. 2008), eine abweichende Geschlechterverteilung (9 Frauen und 22 Männer vs. 9 Frauen und 9 Männer bei Nolano et al. 2008) und eine ungleiche Anzahl an Patienten mit sensiblen Symptomen (1/31 vs. 6/18 bei Nolano et al. 2008) auf, weswegen möglicherweise auch Differenzen in den Forschungsergebnissen aufgetreten sind.

Bezogen auf die hier bei M. Parkinson gezeigte längenabhängige Reduktion der IENF-Dichte sind zwei Erklärungsansätze denkbar. Eine längenabhängige Neuropathie könnte durch die von Lee et al. beschriebene Störung des axonalen Transportes verursacht werden (Lee et al. 2006). Unterstützt wird diese Theorie durch den Nachweis von intraaxonalen Ubiquitin-Aggregaten und Akkumulation von Organellen als Zeichen für einen reduzierten axonalen Fluss bei Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom (Vital et al. 2014). Demgegenüber würde das Verteilungsmuster von  $\alpha$ -Synuclein und die damit verbundene Neurotoxizität eher für eine längenunabhängige Form der Nervenschädigung sprechen (Beach et al. 2010). Mehrere Studien konnten mittlerweile zeigen, dass phospho- $\alpha$ -Synuclein in dermalen Nervenfasern in stammnahen Hautarealen häufiger nachweisbar ist als distal (Miki et al. 2010, Donadio et al. 2014). Unter anderem konnten wir mittlerweile in einer Fortführung der vorliegenden Studie bei 16 der 31 Patienten mit M. Parkinson phosphoryliertes  $\alpha$ -Synuclein in autonomen dermalen Nervenfasern nachweisen, bei vier Patienten in unmyelinisierten somatosensiblen Fasern, jedoch bei keiner der 35 Kontrollpersonen. Auch in dieser Kohorte fand sich eine abnehmende Häufigkeit von phosphoryliertem  $\alpha$ -Synuclein von proximal nach distal (Doppler et al. 2014). Die bevorzugt stammnahe Verteilung im peripheren Nervensystem passt gut zur Einteilung der Braak-Stadien, in denen eine vom Hirnstamm ausgehende  $\alpha$ -Synuclein-Ausbreitung beschrieben wird (Braak et al. 2003). Basierend auf diesen



Erkenntnissen kann vermutet werden, dass zuerst die stammnah lokalisierten Nervenfasern, und erst im weiteren Krankheitsverlauf die distal liegenden Nervenfasern, eine  $\alpha$ -Synucleinopathie aufweisen.

Die Forschungsgruppe um Kanda et al. konnte im Jahre 1996 eine signifikante Verminderung der unmyelinisierten Nervenfasern in Suralisnervenbiopsien bei Patienten mit M. Parkinson und mit Multisystematrophie feststellen (Kanda et al. 1996). Im Gegensatz dazu war in der hier vorliegenden Studie keine statistisch signifikante Reduktion der Nervenfaserdichte bei den APD-Patienten nachweisbar. Somit liegt der Verdacht nahe, dass die atypischen Parkinson-Syndrome vor allem eine zentrale Genese aufweisen, wohingegen die Beteiligung des peripheren Nervensystems eher gering ausgeprägt wirkt. Einen Hinweis dafür lieferte die regelhafte kardiale Innervation in der  $^{123}\text{I}$ -MIBG-Szintigraphie bei den atypischen Parkinson-Formen, weshalb diese Untersuchung auch für die Differentialdiagnose des idiopathischen Parkinson-Syndroms verwendet wird (Courbon et al. 2003, Orimo et al. 2012, Yoshita 1998). Bestätigt werden die hier vorliegenden Forschungsergebnisse durch eine Arbeit von Donadio et al., in der eine distal betonte Verminderung der small fibers bei Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom festgestellt wurde. Demgegenüber konnte phosphoryliertes  $\alpha$ -Synuclein vor allem in den proximalen Hautbiopsien (paravertebral Höhe C8) nachgewiesen werden (Donadio et al. 2014). Es zeigte sich eine Korrelation zwischen dem Nachweis von phosphoryliertem  $\alpha$ -Synuclein und der epidermalen sowie autonomen Innervation. Diese Resultate untermauern die Annahme eines lungenabhängigen Faserverlustes und einer zusätzlichen Nervenschädigung durch die Ablagerung von phosphoryliertem  $\alpha$ -Synuclein (Donadio et al. 2014).

Die IENF-Dichte korrelierte schwach negativ mit dem Alter (Korrelationskoeffizient  $-0,234$ ,  $p < 0,05$ ). Darüber hinaus konnte, im Vergleich zu den männlichen Probanden, eine höhere IENF-Dichte bei den weiblichen Studienteilnehmern festgestellt werden (Korrelationskoeffizient  $0,327$ ,  $p < 0,005$ ). Diese Zusammenhänge werden durch die von Lauria et al. veröffentlichten alters- und geschlechtsspezifischen Normwerte der intraepidermalen Nervenfaserdichte bestätigt (Lauria et al. 2010a). Aufgrund der negativen Korrelation zwischen der Krankheitsdauer und der IENF-Dichte (Korrelationskoeffizient  $-0,320$ ,  $p < 0,05$ )

scheint eine krankheitsbedingte Reduktion der intraepidermalen Nervenfasern als wahrscheinlich.

Dagegen konnte der von Toth et al. postulierte Zusammenhang zwischen der kumulativen Levodopa-Dosis, den Vitamin-Mangelzuständen und dem Auftreten einer Neuropathie (Toth et al. 2008, Toth et al. 2010) nicht nachgewiesen werden.

<b>Vitamine</b>	<b>Aktuelle Studie</b>	<b>IPD-PN (Toth et al. 2010)</b>	<b>IPD-only (Toth et al. 2010)</b>
Vitamin B12	2/34 (2/9)	2/29	0/20
Methylmalonsäure	1/25 (0/8)	27/30	6/20
Homocystein	9/28 (4/7)	13/30	2/20

Tab. 4.2: Vergleich der aktuellen Studienergebnisse mit den Untersuchungsgruppen „Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom mit einer peripheren Neuropathie (IPD-PN)“ und „Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom ohne Hinweise auf eine periphere Neuropathie (IPD-only)“ von Toth et al. 2010

Legende: Anzahl der pathologischen Vitamin-Ergebnisse/ Anzahl an Bestimmungen (Anzahl an Patienten mit pathologischen Vitamin-Werten und reduzierter IENF-Dichte/ Gesamtanzahl an Patienten mit reduzierter IENF-Dichte und bestimmten Vitaminen)

Auffällig ist vor allem die geringe Anzahl an Parkinson-Patienten mit verminderten Vitamin B12-Werten und einer Neuropathie in beiden Studien (s. Tabelle 4.2), weshalb die Hypothese von einer reinen, durch Vitamin B12-Mangel induzierten Neuropathie beim M. Parkinson eher abzulehnen ist (Toth et al. 2010). Bei bis zu 50 Prozent der Patienten mit einer Vitamin B12-bedingten Neuropathie liegen jedoch die gemessenen Cobalamin-Werte im Normbereich (Toth et al. 2008, Toth et al. 2010). Aus diesem Grund werden im klinischen Alltag zusätzlich Methylmalonsäure und Homocystein für die Beurteilung des Vitamin B12-Haushaltes verwendet (Lindenbaum et al. 1990, Savage et al. 1994). In der hier vorliegenden Studie befanden sich die Methylmalonsäure-Werte bei beiden Parkinson-Patienten mit einem verminderten Cobalamin-Spiegel im Normbereich. Bemerkenswert ist außerdem die insgesamt geringe Anzahl an Parkinson-Patienten mit erhöhten Methylmalonsäure-Werten, so dass ein kausaler Zusammenhang zwischen dem gemessenen Vitamin B12-Mangel, dem möglichen Anstieg von Methylmalonsäure und dem Auftreten einer peripheren Neuropathie bei M. Parkinson eher unwahrscheinlich ist. Unterstützt wird diese Hypothese durch die Tatsache, dass mehr als die Hälfte der Patienten mit einem erhöhten Homocystein-Spiegel keine Anzeichen für eine Beteiligung des peripheren Nervensystems lieferten. Weiterhin konnte kein Zusammenhang zwischen der

kumulativen Levodopa-Dosis und den Vitaminen B12, Homocystein und Methylmalonsäure sowie zwischen diesen Vitamin-Levels und der IENF-Dichte nachgewiesen werden. Damit stehen die vorliegenden Studienergebnisse im Kontrast zu der von Toth et al. (Toth et al. 2008, Toth et al. 2010) festgestellten Korrelation zwischen dem Methylmalonsäure-Level, der kumulativen Levodopa-Dosis und der Schwere einer peripheren Neuropathie bei IPD-Patienten. Die von Toth et al. als „Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom mit einer peripheren Neuropathie (IPD-PN)“ bezeichnete Kohorte war jedoch auch älter und wies höhere UPDRS-Werte auf (Toth et al. 2010), weshalb ein krankheits- bzw. altersbedingtes Auftreten einer peripheren Neuropathie nicht sicher ausgeschlossen werden kann. Darüber hinaus könnten auch regionale und ernährungsbedingte Unterschiede in den Vitamin-Haushalten der Parkinson-Patienten zu den differierenden Studienergebnissen beitragen.

Schon länger ist bekannt, dass auch ein Defizit an Vitamin B6 zu einer neuropathischen Erkrankung führen kann (Dellon et al. 2001). In der vorliegenden Studie konnte ein positiver Zusammenhang zwischen den Werten der Vitamin B6-Bestimmung und der IENF-Dichte am Unterschenkel (Korrelationskoeffizient 0,377  $p < 0,05$ ) sowie eine negative Korrelation zwischen der kumulativen Levodopa-Dosis und dem Vitamin B6-Spiegel (Korrelationskoeffizient -0,435,  $p < 0,02$ ) ermittelt werden. Ein Einfluss des Vitamin B6-Spiegels auf die intraepidermale Nervenfaserdichte ist daher denkbar, bei jedoch überwiegend normwertigen Vitamin B6-Spiegeln bei unseren Patienten ist ein Vitamin B6-Defizit nicht als Hauptursache der reduzierten Nervenfaserdichte bei den Patienten anzunehmen. Es ist bekannt, dass die Medikation mit Levodopa zu einem verminderten Vitamin B6-Spiegel führen kann (Kurtz und Kanfer 1971, Miller et al. 2003). Vor allem bei der duodenalen Applikation von Levodopa mittels Pumpensystem sind Fälle einer subakuten peripheren axonalen Neuropathie beschrieben, die vermutlich auf einen Vitamin B6- und B12-Mangel zurückzuführen sind (Klostermann et al. 2012, Skodda und Müller 2013, Urban et al. 2010).

#### **4.2.3 CGRP- und Substanz P-positive Nervenfasern**

In den paravertebralen Hautbiopsien konnte bei IPD-Patienten eine signifikante Reduktion der CGRP-positiven Nervenfasern nachgewiesen werden, wohingegen am Oberschenkel die Differenz zwischen den IPD-Patienten und der Kontrollkohorte nur bei der nicht-angepassten Signifikanz unter 0,05 lag. Somit liegt die Vermutung nahe, dass im Gegensatz zu der PGP 9.5-positiven IENF-Dichte die CGRP-positive IENF-Dichte längenunabhängig leicht reduziert ist. Die fehlende signifikante Abweichung am Unterschenkel könnte eventuell auf der insgesamt sehr geringen Anzahl an CGRP-positiven intraepidermalen Nervenfasern in diesem Biopsieareal beruhen, wodurch mögliche Unterschiede nur sehr schwer nachweisbar sind. In der Kohorte der APD-Patienten war dagegen keine statistisch signifikante Abweichung nachweisbar.

Bei den IPD-Patienten konnte in allen drei Untersuchungsarealen eine deutliche Verminderung der Substanz P-positiven intraepidermalen Nervenfasern ermittelt werden, weshalb von einer längenunabhängigen Nervenschädigung ausgegangen werden kann. Demgegenüber war bei den APD-Patienten eine signifikante Reduktion der Substanz P-positiven Nervenfasern nur im Oberschenkel und in der paravertebralen Hautbiopsie nachweisbar. Ursache hierfür könnte einerseits die bereits oben erwähnte niedrige Anzahl an Substanz P-positiven Nervenfasern am Unterschenkel, und andererseits die geringe Anzahl der APD-Patienten in der Studie sein, die eine Detektion von signifikanten Unterschieden erschwert.

Diese Ergebnisse legen den Verdacht nahe, dass neben der axonalen Transportstörung noch ein zusätzlicher, unabhängiger Mechanismus für die Verminderung der CGRP- und Substanz P-positiven Nervenfasern existieren muss. Eine Arbeitsgruppe um Ubeda-Bañon et al. konnte im Jahre 2010 eine erhöhte  $\alpha$ -Synuclein-bedingte Vulnerabilität von Substanz P-positiven Zellen im olfaktorischen Abschnitt des zentralen Nervensystems bei IPD-Patienten darstellen (Ubeda-Bañon et al. 2010). Unterstützt wird diese Hypothese durch den Nachweis einer Co-Lokalisation von  $\alpha$ -Synuclein und Substanz P im Corpus neuronum und in den Neuriten in Kolonbiopsien von Parkinson-Patienten (Shannon et al. 2012). Aufgrund der hier beobachteten, längenunabhängigen intraepidermalen Nervenfaserrückbildung und dem bereits oben beschriebenen,

stammnahen  $\alpha$ -Synuclein-Verteilungsmuster könnte möglicherweise eine neurotoxische  $\alpha$ -Synuclein-Akkumulation in den sensiblen Spinalganglien oder proximalen Nerven diese Resultate erklären (Del Tredici und Braak 2012, Giasson et al. 2001, Miki et al. 2010). Es ist fraglich, ob die Reduktion der Substanz P-positiven intraepidermalen Nervenfasern bei den APD-Patienten einen Zufallsbefund (bedingt durch die Gruppenstärke) oder ein charakteristisches Merkmal darstellt. Weitere Studien sind für die Erforschung und Erklärung dieses Phänomens notwendig.

Bei der Verteilung der CGRP- und Substanz P-positiven Bündel konnten nur geringe Unterschiede zwischen den einzelnen Kohorten sowie zwischen den verschiedenen Untersuchungsarealen festgestellt werden. Möglicherweise beruht diese Beobachtung auf der Tatsache, dass in der vorliegenden Studie nur Bündel mit mindestens fünf Nervenfasern gezählt wurden und somit nicht jeder einzelne Nervenfaserverlust in den Bündeln auch eine Veränderung der Bündeldichte verursacht.

#### **4.3 Klinische Bedeutung der Forschungsergebnisse**

Ziel dieser Studie war es zu überprüfen, ob es beim idiopathischen Parkinson regelhaft zu einer Beteiligung des peripheren Nervensystems kommt und ob diese für die Abgrenzung zu den atypischen Parkinson-Formen genutzt werden kann. Die vorliegende Studie liefert Hinweise für eine längenabhängige Neuropathie bei IPD-Patienten, weshalb diese Symptomatik sowohl in der Diagnostik, als auch in der Vorsorge und Therapie des M. Parkinson Beachtung finden sollte. Als Ausgangspunkt für die prämortale Parkinson-Diagnostik mittels einer Hautbiopsie könnte zusätzlich die beobachtete längenunabhängige Reduktion der CGRP- und Substanz P-positiven Nervenfasern genutzt werden. Während die Verwendung von Plasma und Liquor zum Nachweis von  $\alpha$ -Synuclein nach aktueller Studienlage eher skeptisch zu betrachten ist, bietet neben dem Nachweis von  $\alpha$ -Synuclein in der Magen- und Kolonschleimhaut vor allem die Hautbiopsie einen möglichen diagnostischen und experimentellen Ansatzpunkt (Malek et al. 2014, Sánchez-Ferro et al. 2014, Visanji et al. 2015). Jedoch besitzt eine Parkinson-Diagnostik

mittels Hautbiopsie zum jetzigen Zeitpunkt nur eine geringe Spezifität und Sensitivität.

In den letzten Jahren beschäftigte ein möglicher Levodopa-induzierter Vitamin B12-Mangel und Methylmalonsäure-Anstieg mit daraus resultierender Neuropathie die Parkinson-Forschung und -Behandlung. Diese Theorie konnte in der aktuellen Studie nicht bewiesen werden, jedoch lieferten die vorliegenden Forschungsergebnisse einen Hinweis auf einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Vitamin B6-Mangel und der Verminderung der small fibers beim M. Parkinson. Dabei ist allerdings unklar, ob dieses Defizit iatrogen bedingt ist oder nur eine Begleiterscheinung des Krankheitsbildes darstellt. Dennoch sollte trotz weitestgehend unklarer Datenlage eine Überwachung des Vitamin-Haushaltes in der multidisziplinären Diagnostik und Therapie gewährleistet sein, um mögliche neurologische Folgeerscheinungen frühzeitig zu erkennen.

Der M. Parkinson wird heutzutage als Multisystemerkrankung angesehen, wobei die genaue Pathogenese noch weitestgehend unklar ist. Basierend auf den Studienergebnissen könnten Hautbiopsien bei Parkinson-Patienten Einblicke in das Verteilungsmuster und mögliche Erklärungsversuche der Pathogenese liefern und damit das Krankheitsverständnis verbessern.

#### **4.4 Kritikpunkte und Ausblick**

Zur Verbesserung der Aussagekraft der Studienergebnisse wäre eine größere Anzahl an Patienten, insbesondere an APD-Patienten, wünschenswert gewesen. Weiterhin erscheinen zusätzliche Biopsien bei den bereits untersuchten Patienten zu einem späteren Zeitpunkt in den selben Untersuchungsarealen sinnvoll, um die zeitliche Entwicklung der IENF-Dichte zu beurteilen und somit eine Aussage über den Zusammenhang der Nervenfaserreduktion mit der Erkrankung zu treffen. Auch könnten wiederholte Vitamin-Bestimmungen helfen, die Frage nach den möglichen Nebeneffekten der Levodopa-Therapie und den damit verbundenen Vitamin-Mangelzuständen sicher zu beantworten. Ferner ist nach dem heutigen Forschungsstand eine weitere, noch unergründete Ursache der Nervenfaserreduktion bei Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom nicht sicher auszuschließen. Eine Standardisierung der Hautbiopsie-Entnahme

sowie deren Aufbereitung würde die Vergleichbarkeit der einzelnen Forschungsergebnisse zusätzlich erhöhen (Sharma 2014).

Darüber hinaus wäre eine ausführliche Untersuchung (bestehend aus Eigen- und Familienanamnese, neurologischer Untersuchung, Vitamin-Bestimmung, QST und Suralisneurographie) der Kontrollprobanden notwendig, um mögliche andere Neuropathie-relevante Erkrankungen in dieser Kohorte noch zuverlässiger auszuschließen.

#### **4.5 Zusammenfassung und Schlussfolgerung**

Die hier vorliegende Forschungsarbeit überprüfte eine mögliche Beteiligung des peripheren Nervensystems bei M. Parkinson und den atypischen Parkinson-Syndromen. 31 IPD-Patienten und neun APD-Patienten der neurologischen Universitätsklinik Würzburg sowie 35 altersentsprechende Kontrollprobanden wurden zwischen 2011 und 2012 für diese Studie rekrutiert. Neben der Eigenanamnese und der neurologischen Untersuchung erhielten die Patienten eine Suralisneurographie zur Überprüfung der large fibers und eine QST zur Detektion einer möglichen Small-fiber-Dysfunktion. Die Vitamin-Bestimmung diente der Untersuchung möglicher Zusammenhänge zwischen der Levodopa-Therapie, eventuell daraus resultierenden Vitamin-Mangelzuständen und einer reduzierten IENF-Dichte beim M. Parkinson. Für die histologische Auswertung der IENF-Dichte und der dermalen, myelinisierten Nervenfaserbündel (PGP 9.5- / MBP-Doppelfärbung) sowie für die immunohistochemische Untersuchung der Nervenfasersubtypen (anti-alpha-CGRP- und anti-Substanz P-Antikörper) wurden bei jedem Probanden vier Hautbiopsien von den Extremitäten und dem Körperstamm entnommen.

Sieben IPD-Patienten und ein Proband mit einem atypischen Parkinson-Syndrom wiesen ein vermindertes SNAP in der Suralisneurographie auf. Dagegen war eine pathologisch reduzierte Nervenleitgeschwindigkeit nur bei einem IPD-Patienten nachweisbar. Auffällig war zudem eine negative Korrelation zwischen der Erkrankungsdauer und dem SNAP (Korrelationskoeffizient  $-0,367$ ,  $p < 0,03$ ). In der Auswertung der Hautbiopsien konnte eine statistisch signifikante Reduktion der myelinisierten Bündel am Unterschenkel der IPD-Patienten festgestellt werden.

Bei zehn von 30 IPD-Patienten, jedoch bei keinem der Probanden mit einem atypischen Parkinson-Syndrom, konnte eine verminderte IENF-Dichte nachgewiesen werden. In der statistischen Überprüfung wurde außerdem am Unterschenkel ein signifikanter Unterschied zwischen den IPD-Patienten und der Kontrollkohorte sowie eine negative Korrelation zwischen der Krankheitsdauer und der IENF-Dichte (Korrelationskoeffizient  $-0,320$ ,  $p < 0,05$ ) festgestellt. Die QST konnte dagegen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Kohorten aufzeigen.

Im Kontrast dazu fand sich eine längenunabhängige Reduktion der CGRP-positiven und der Substanz P-positiven IENF-Dichte bei den Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom. Bemerkenswert war zudem eine signifikante Verminderung der Substanz P-positiven intraepidermalen Nervenfasern am Oberschenkel und Rücken bei den APD-Patienten. Eine statistisch signifikante Abweichung der CGRP- und Substanz P-positiven Bündel konnte dagegen nicht festgestellt werden.

In der laborchemischen Untersuchung war ein Zusammenhang zwischen den bestimmten Vitamin-Spiegel und der kumulativen Levodopa-Dosis sowie zwischen den Vitaminen und der IENF-Dichte lediglich bei dem Vitamin B6 nachweisbar.

Zusammengefasst erscheint eine Beteiligung des peripheren Nervensystems beim idiopathischen Parkinson als wahrscheinlich, wohingegen bei den atypischen Parkinson-Syndromen vor allem von einer zentralen Genese ausgegangen werden kann. Basierend auf den Ergebnissen der Suralisneurographie und der Bestimmung der myelinisierten Bündel erscheint eine krankheitsbedingte Large-fiber-Beeinträchtigung beim M.Parkinson möglich. Die nachgewiesene längenabhängige Small-fiber-Reduktion bei IPD-Patienten wird vermutlich durch eine axonale Transportstörung verursacht. Einen krankheitsbedingten Erklärungsansatz für die längenunabhängige Reduktion der CGRP-positiven und der Substanz P-positiven IENF-Dichte bei IPD-Patienten liefert der Nachweis von neurotoxischem  $\alpha$ -Synuclein in den sensiblen Spinalganglien. Möglicherweise resultiert daraus ein Untergang von sensorischen Nervenfasern (Del Tredici und Braak 2012, Giasson et al. 2001). Aufgrund der geringen Anzahl an Parkinson-Patienten mit sensiblen Symptomen und dem fehlenden Nachweis eines statistisch



signifikanten Unterschiedes in der QST liegt der Verdacht nahe, dass die ermittelte intraepidermale Nervenfaserverminderung der IPD-Patienten nicht stark genug ausgeprägt ist, um eine signifikante Abweichung der QST-Ergebnisse zu verursachen. Weiterhin konnte kein Zusammenhang zwischen der kumulativen Levodopa-Menge, den Vitaminen B12, Methylmalonsäure sowie Homocystein und dem Auftreten einer Nervenfaserverminderung nachgewiesen werden, was gegen eine iatrogene Beteiligung des peripheren Nervensystems als Nebenwirkung der Levodopa-Therapie spricht und die Ausgangshypothese unterstützt. Das idiopathische Parkinson-Syndrom geht mit einer Reduktion der kleinen Nervenfasern einher, welche vermutlich auf die Grunderkrankung selbst zurückzuführen ist. Die Untersuchung der Haut erscheint somit vielversprechend für die Erforschung der Pathogenese und für die Differentialdiagnostik des M. Parkinson.

## 5. Literaturverzeichnis

Albin RL, Young AB, Penney JB (1989)

The functional anatomy of basal ganglia disorders

Trends Neurosci. 12(10): 366- 375

Andersen JT (1985)

Disturbances of bladder and urethral function in Parkinson's disease

Int Urol Nephrol. 17(1): 35- 41

Baker M, Litvan I, Houlden H, Adamson J, Dickson D, Perez-Tur J, Hardy J, Lynch T, Bigio E, Hutton M (1999)

Association of an extended haplotype in the tau gene with progressive supranuclear palsy

Hum Mol Genet. 8(4): 711- 715

Baldereschi M, Di Carlo A, Rocca WA, Vanni P, Maggi S, Perissinotto E, Grigoletto F, Amaducci L, Inzitari D (2000)

Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study: two-fold higher incidence in men. ILSA Working Group. Italian Longitudinal Study on Aging

Neurology. 55(9): 1358- 1363

Baumgärtner U, Magerl W, Klein T, Hopf HC, Treede RD (2002)

Neurogenic hyperalgesia versus painful hypoalgesia: two distinct mechanisms of neuropathic pain

Pain. 96(1-2): 141- 151

Beach TG, Adler CH, Sue LI, Vedders L, Lue L, White Iii CL, Akiyama H, Caviness JN, Shill HA, Sabbagh MN, Walker DG; Arizona Parkinson's Disease Consortium (2010)

Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders

Acta Neuropathol. 119(6): 689- 702

- Becker G, Seufert J, Bogdahn U, Reichmann H, Reiners K (1995)  
Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by  
transcranial color-coded real-time sonography  
Neurology. 45(1): 182- 184
- Bekris L, Mata I, Zabetian CP (2010)  
The Genetics of Parkinson's disease  
J Geriatr Psychiatry Neurol. 23(4): 228- 242
- Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Morales-Gonzalez JM, Porta-Etessam J, Trincado  
R, Vega S, Louis ED; Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study  
Group (2004)  
Incidence of Parkinson disease and parkinsonism in three elderly populations of  
central Spain  
Neurology. 62(5): 734- 741
- Berg D, Godau J, Walter U (2008)  
Transcranial sonography in movement disorders  
Lancet Neurol. 7(11): 1044- 1055
- Berger Y, Blaivas JG, DeLaRocha ER, Salinas JM (1987)  
Urodynamic findings in Parkinson's disease  
J Urol. 138(4): 836- 838
- Berlit P (2006)  
Klinische Neurologie  
Heidelberg: Springer Medizin-Verlag. 2: 93
- Bischoff C, Dengler R, Hopf HC (2008)  
EMG. NLG: Elektromyographie, Nervenleitungsuntersuchungen  
Stuttgart: Georg Thieme-Verlag. 2: 15- 18

- Björklund H, Dalsgaard CJ, Jonsson CE, Hermansson A (1986)  
Sensory and autonomic innervation of non- hairy and hairy human skin. An immunohistochemical study  
Cell Tissue Res. 243(1): 51- 57
- Bloom SR, Polak JM (1983)  
The Prosser-White Oration 1981. Regulatory peptides and the skin  
Clin Exp Dermatol. 8(1): 3- 18
- Bodis-Wollner I, Marx MS, Mitra S, Bobak P, Mylin L, Yahr M (1987)  
Visual dysfunction in Parkinson's disease. Loss in spatiotemporal contrast sensitivity  
Brain. 110 (Pt 6): 1675- 1698
- Boeve BF, Lang AE, Litvan I (2003)  
Corticobasal degeneration and its relationship to progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia  
Ann Neurol. 54 (Suppl 5): S15- S19
- Bower JH, Maraganore DM, Peterson BJ, McDonnell SK, Ahlskog JE, Rocca WA (2003)  
Head trauma preceding PD: a case-control study  
Neurology. 60(1): 1610- 1615
- Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E (2003)  
Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease  
Neurobiol Aging. 24(2): 197- 211
- Braak H, de Vos RA, Bohl J, Del Tredici K (2006)  
Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology  
Neurosci Lett. 396(1): 67- 72

Brown J, Lantos PL, Roques P, Fidani L, Rossor MN (1996)  
Familial dementia with swollen achromatic neurons and corticobasal inclusion  
bodies: a clinical and pathological study  
J Neurol Sci. 135(1): 21- 30

Büttner T, Kuhn W, Klotz P, Steinberg R, Voss L, Bulgaru D, Przuntek H (1993)  
Disturbance of colour perception in Parkinson's disease  
J Neural Transm Park Dis Dement Sect. 6(1): 11- 15

Butzer JF, Silver DE, Sahs AL (1975)  
Amantadine in Parkinson's disease. A double-blind, placebo-controlled, crossover  
study with long-term follow-up  
Neurology. 25(7): 603- 606

Ceravolo R, Cossu G, Bandettini di Poggio M, Santoro L, Barone P, Zibetti M, Frosini  
D, Nicoletti V, Manganelli F, Iodice R, Picillo M, Merola A, Lopiano L, Paribello A,  
Manca D, Melis M, Marchese R, Borelli P, Mereu A, Contu P, Abbruzzese G,  
Bonuccelli U (2013)  
Neuropathy and levodopa in Parkinson's disease: evidence from a multicenter  
study  
Mov Disord. 28(10): 1391- 1397

Chambers CB, Lee JM, Troncoso JC, Reich S, Muma NA (1999)  
Overexpression of four-repeat tau mRNA isoforms in progressive supranuclear  
palsy but not in Alzheimer's disease  
Ann Neurol. 46(3): 325- 332

Chan AW, MacFarlane IA, Bowsher D, Campbell JA (1992)  
Weighted needle pinprick sensory thresholds: a simple test of sensory function in  
diabetic peripheral neuropathy  
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 55(1): 56- 59

Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AH, Stocchi F, Sethi K, Odin P, Brown RG, Koller W, Barone P, MacPhee G, Kelly L, Rabey M, MacMahon D, Thomas S, Ondo W, Rye D, Forbes A, Tluk S, Dhawan V, Bowron A, Williams AJ, Olanow CW (2006)

An international multicentre pilot study of the the first comprehensive self-completed non motor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study

Mov Disord. 21(7): 916- 923

Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, Sethi K, Stocchi F, Odin P, Ondo W, Abe K, Macphee G, Macmahon D, Barone P, Rabey M, Forbes A, Breen K, Tluk S, Naidu Y, Olanow W, Williams AJ, Thomas S, Rye D, Tsuboi Y, Hand A, Schapira AH (2007)

The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Results from an international pilot study

Mov Disord. 22(13): 1901- 1911

Conrad C, Andreadis A, Trojanowski JQ, Dickson DW, Kang D, Chen X, Wiederholt W, Hansen L, Masliah E, Thal LJ, Katzman R, Xia Y, Saitoh T (1997)

Genetic evidence for the involvement of tau in progressive supranuclear palsy  
Ann Neurol. 41(2): 277- 281

Conway KA, Harper JD, Lansbury PT (1998)

Accelerated in vitro fibril formation by a mutant alpha-synuclein linked to early-onset Parkinson disease

Nat Med. 4(11): 1318- 1320

Courbon F, Brefel-Courbon C, Thalamas C, Alibelli MJ, Berry I, Montastruc JL, Rascol O, Senard JM (2003)

Cardiac MIBG scintigraphy is a sensitive tool for detecting cardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease

Mov Disord. 18(8): 890- 897

Dalsgaard CJ, Jernbeck J, Stains W, Kjartansson J, Haegerstrand A, Hökfelt T, Brodin E, Cuello AC, Brown JC (1989)

Calcitonin gene-related peptide-like immunoreactivity in nerve fibers in the human skin. Relation to fibers containing substance P-, somatostatin- and vasocactive intestinal polypeptide-like immunoreactivity  
Histochemistry. 91(1): 35- 38

Dalsgaard CJ, Jonsson CE, Hökfelt T, Cuello AC (1983)

Localization of substance P- immunoreactive nerve fibers in the human digital skin  
Experientia. 39(9): 1018- 1020

de Lau LM, Giesbergen PC, de Rijk MC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM (2004)

Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: the Rotterdam Study  
Neurology. 63(7): 1240- 1244

Dellon AL, Dellon ES, Tassler PL, Ellefson RD, Hendrickson M (2001)

Experimental model of pyridoxine (B6) deficiency-induced neuropathy  
Ann Plast Surg. 47(2): 153- 160

DeLong MR (1990)

Primate models of movement disorders of basal ganglia origin  
Trends Neurosci. 13(7): 281- 285

Del Tredici K, Braak H (2012)

Spinal cord lesions in sporadic Parkinson's disease  
Acta Neuropathol. 124(5): 643- 664

Deuschl G, Eggert K, Oertel WH, Poewe W (2011)

Parkinson-Krankheit

In Oertel WH, Deuschl G, Poewe W (Hrsg.): Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen. Stuttgart: Georg Thieme-Verlag. 1: 35- 105

Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K, Daniels C, Deuschländer A, Dillmann U, Eisner W, Gruber D, Hamel W, Herzog I, Hilker R, Klebe S, Kloss M, Koy J, Krause M, Kupsch A, Lorenz D, Lorenzl S, Mehdorn HM, Moringlane JR, Oertel W, Pinski MO, Reichmann H, Reuss A, Schneider GH, Schnitzler A, Steude U, Sturm V, Timmermann L, Tronnier V, Trottenberg T, Wojtecki L, Wolf E, Poewe W, Voges J, German Parkinson Study Group (2006) A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease  
New England Journal of Medicine. 355(9): 896- 908

Donadio V, Incensi A, Leta V, Giannoccaro MP, Scaglione C, Martinelli P, Capellari S, Avoni P, Baruzzi A, Liguori R (2014)  
Skin nerve  $\alpha$ -synuclein deposits: a biomarker for idiopathic Parkinson disease  
Neurology. 82(15): 1362- 1369

Doppler K, Ebert S, Üçeyler N, Trenkwalder C, Ebentheuer J, Volkmann J, Sommer C (2014)  
Cutaneous neuropathy in Parkinson's disease: A window into brain pathology  
Acta Neuropathol. 128(1): 99- 109

Doran JF, Jackson P, Kynoch PA, Thompson RJ (1983)  
Isolation of PGP 9.5, a new human neurone- specific protein detected by high solution two- dimensional electrophoresis  
J Neurochem. 40(6): 1542- 1547

Doran M, du Plessis DG, Enevoldson TP, Fletcher NA, Ghadiali E, Larner AJ (2003)  
Pathological heterogeneity of clinically diagnosed corticobasal degeneration  
J Neurol Sci. 216(1): 127- 134

Doty RL, Deems DA, Stellar S (1988)



Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration

Neurology. 38(8): 1237- 1244

Double KL, Ben-Shachar D, Youdim MB, Zecca L, Riederer P, Gerlach M (2002)  
Influence of neuromelanin on oxidative pathways within the human substantia nigra

Neurotoxicol Teratol. 24(5): 621- 628

Dudel J, Menzel R, Schmidt RF (2001)

Neurowissenschaft: Vom Molekül zur Kognition

Berlin/ Heidelberg: Springer Medizin-Verlag. 2: 210- 213

Edwards LL, Pfeiffer RF, Quigley EM, Hofman R, Balluff M (1991)

Gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease

Mov Disord. 6(2): 151- 156

Eggert K, Oertel W, Reichmann H, Arnold G, Baas H, Berg D, Deuschl G, Dodel R, Gasser T, Gerlach M, Höglinger G, Jost W, Mehdorn M, Müngersdorf M, Poewe W, Reuther P, Riederer P, Schulz J, Spieker S, Storch A, Tatsch K, Trenkwalder C, Waldvogel D (2012)

Leitlinie: Parkinson-Syndrome – Diagnostik und Therapie

AWMF-Registernummer: 030 – 010. Publiziert bei: AWMF online. Das Portal der wissenschaftlichen Medizin

Ehringer H, Hornykiewicz O (1960)

Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system

Klin Wochenschr. 38: 1236- 1239

Elbaz A, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, Schaid DJ, Rocca WA (2002)

Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease  
J Clin Epidemiol. 55(1): 25- 31

Elfman L, Kynoch PA, Siddle K, Thompson RJ (1986)  
Rat and mouse monoclonal antibodies to human myelin basic protein  
J Neurochem. 46(2): 509- 515

Faber CG, Hoeijmakers JG, Ahn HS, Cheng X, Han C, Choi JS, Estacion M, Lauria G,  
Vanhoutte EK, Gerrits MM, Dib-Hajj S, Drenth JP, Waxman SG, Merkies IS (2012)  
Gain of function Nav1.7 mutations in idiopathic small fiber neuropathy  
Ann Neurol. 71(1): 26- 39

Fagius J, Wahren LK (1981)  
Variability of sensory threshold determination in clinical use  
J Neurol Sci. 51(1): 11- 27

Fahn S, Elton RL, UPDRS program members (1987)  
Unified Parkinsons Disease Rating Scale  
In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB, editors. Recent developments in  
Parkinsons disease, Vol 2. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information:  
153- 163

Fearnley JM, Lees AJ (1991)  
Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity  
Brain. 114 (Pt 5): 2283- 2301

Fénelon G, Alves G (2010)  
Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease  
J Neurol Sci. 289(1-2): 12- 17

Ferreira JJ, Desboeuf K, Galitzky M, Thalamas C, Brefel-Courbon C, Fabre N, Senard  
JM, Montastruc JL, Sampaio C, Rascol O (2006)

Sleep disruption, daytime somnolence and 'sleep attacks' in Parkinson's disease: a clinical survey in PD patients and age-matched healthy volunteers

Eur J Neurol. 13(3): 209- 214

Fischer AA (1987)

Pressure algometry over normal muscles. Standard values, validity, and reproducibility of pressure thresholds

Pain. 30(1): 115- 126

Fiszer U, Mix E, Fredrikson S, Kostulas V, Olsson T, Link H (1994)

gamma delta+ T cells are increased in patients with Parkinson's disease

J Neurol Sci. 121(1): 39- 45

Fruhstorfer H, Gross W, Selbmann O (2001)

von Frey hairs: new materials for a new design

Eur J Pain. 5(3): 341- 342

Fruhstorfer H, Lindblom U, Schmidt WC (1976)

Method for quantitative estimation of thermal thresholds in patients

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 39(11): 1071- 1075

Gałazka-Friedman J, Bauminger ER, Friedman A, Barcikowska M, Hechel D, Nowik I (1996)

Iron in parkinsonian and control substantia nigra- a Mössbauer spectroscopy study

Mov Disord. 11(1): 8- 16

Galazky I, Schoof J, Stallforth S, Kupsch A, Heinze HJ, Kluge C (2014)

Guillain-Barre/CIDP-like neuropathy in two parkinsonian patients following intestinal levodopa/carbidopa treatment

Parkinsonism Relat Disord. 20(1): 125- 127

Gelb DJ, Oliver E, Gilman S (1999)

Diagnostic criteria for Parkinson disease

Arch Neurol. 56(1): 33- 39

Gerlach M, Double KL, Ben-Shachar D, Zecca L, Youdim MB, Riederer P (2003)

Neuromelanin and its interaction with iron as a potential risk factor for dopaminergic neurodegeneration underlying Parkinson's disease

Neurotox Res. 5(1-2): 35- 44

Giasson BI, Duda JE, Forman MS, Lee VM, Trojanowski JQ (2001)

Prominent perikaryal expression of alpha- and beta-synuclein in neurons of dorsal root ganglion and in medullary neurons

Exp Neurol. 172(2): 354- 362

Gibb WR (1992)

Neuropathology of Parkinson's disease and related syndromes

Neurol Clin. 10(2): 361- 376

Gibb WR, Lees AJ (1988)

The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 51(6): 745- 752

Gibbins IL, Wattchow D, Coventry B (1987)

Two immunohistochemically identified populations of calcitonin gene-related peptide (CGRP)-immunoreactive axons in human skin

Brain Res. 414(1): 143- 148

Gilman S, Low PA, Quinn N, Albanese A, Ben-Shlomo Y, Fowler CJ, Kaufmann H, Klockgether T, Lang AE, Lantos PL, Litvan I, Mathias CJ, Oliver E, Robertson D, Schatz I, Wenning GK (1999)

Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy

J Neurol Sci. 163(1): 94- 98

Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, Wood NW, Colosimo C, Dürr A, Fowler CJ, Kaufmann H, Klockgether T, Lees A, Poewe W, Quinn N, Revesz T, Robertson D, Sandroni P, Seppi K, Vidailhet M (2008)  
Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy  
Neurology. 71(9): 670- 676

Goetz CG, Lütge W, Tanner CM (1986)  
Autonomic dysfunction in Parkinson's disease  
Neurology. 36(1): 73- 75

Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stern MB, Dodel R, Dubois B, Holloway R, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang AE, Lees A, Leurgans S, LeWitt PA, Nyenhuis D, Olanow CW, Rascol O, Schrag A, Teresi JA, van Hilten JJ, LaPelle N; Movement Disorder Society UPDRS Revision Task Force (2008)  
Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results  
Mov Disord. 23(15): 2129- 2170

Goldberg JM, Lindblom U (1979)  
Standardised method of determining vibratory perception thresholds for diagnosis and screening in neurological investigation  
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 42(9): 793- 803

Hacke W (2010)  
Neurologie  
Heidelberg: Springer Medizin-Verlag. 13: 530- 540

Hamilton M (1960)  
A rating scale for depression

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 23: 56- 62

Hauw JJ, Daniel SE, Dickson D, Horoupian DS, Jellinger K, Lantos PL, McKee A, Tabaton M, Litvan I (1994)

Preliminary NINDS neuropathologic criteria for Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy)

Neurology. 44(11): 2015- 2019

Heuß D (2012)

Leitlinie: Diagnostik bei Polyneuropathien. AWMF-Registernummer: 030- 067

In: Hans-Christoph Diener, Christian Weimar (Hrsg.) (2012) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart: Georg Thieme-Verlag. 5: 578- 591

Hirsch EC, Hunot S (2009)

Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection?

Lancet Neurol 8(4): 382- 397

Höglinger GU, Oertel WH, Stamelou M (2011)

Kortikobasale Degeneration

In Oertel WH, Deuschl G, Poewe W (Hrsg.): Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen. Stuttgart: Georg Thieme-Verlag. 1: 151- 158

Höhn MM, Yahr MD (1967)

Parkinsonism: onset, progression and mortality

Neurology. 17(5): 427- 442

Houlden H, Baker M, Morris HR, MacDonald N, Pickering-Brown S, Adamson J, Lees AJ, Rossor MN, Quinn NP, Kertesz A, Khan MN, Hardy J, Lantos PL, St George-Hyslop P, Munoz DG, Mann D, Lang AE, Bergeron C, Bigio EH, Litvan I, Bhatia KP, Dickson D, Wood NW, Hutton M (2001)

Corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy share a common tau haplotype

Neurology. 56(12): 1702- 1706

Hubble JP, Cao T, Hassanein RE, Neuberger JS, Koller WC (1993)

Risk factors for Parkinson's disease

Neurology 43(9): 1693- 1697

Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ (1992)

Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases

J Neurol Neurosurg Psychiatry 55(3): 181- 184

Ikemura M, Saito Y, Sengoku R, Sakiyama Y, Hatsuta H, Kanemaru K, Sawabe M,

Arai T, Ito G, Iwatsubo T, Fukayama M, Murayama S (2008)

Lewy body pathology involves cutaneous nerves

J Neuropathol Exp Neurol. 67(10): 945- 953

Ives NJ, Stowe RL, Marro J, Counsell C, Macleod A, Clarke CE, Gray R, Wheatley K (2004)

Monoamine oxidase type B inhibitors in early Parkinson's disease: meta-analysis of 17 randomised trials involving 3525 patients

BMJ. 329(7466): 593

Jellinger KA (1991)

Pathology of Parkinson's disease. Changes other than the nigrostriatal pathway

Mol Chem Neuropathol. 14(3): 153- 197

Jellinger KA (2012)

Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: evaluation and changes of concepts

Mov Disord. 27(1): 8- 30

Kalbe E, Calabrese P, Kohn N, Hilker R, Riedel O, Wittchen HU, Dodel R, Otto J, Ebersbach G, Kessler J (2008)

Screening for cognitive deficits in Parkinson's disease with the Parkinson neuropsychometric dementia assessment (PANDA) instrument  
Parkinsonism Relat Disord. 14(2): 93- 101

Kanda T, Tsukagoshi H, Oda M, Miyamoto K, Tanabe H (1996)

Changes of unmyelinated nerve fibers in sural nerve in amyotrophic lateral sclerosis, Parkinson's disease and multiple system atrophy  
Acta Neuropathol. 91(2): 145- 154

Kennedy WR, Wendelschafer-Crabb G (1993)

The innervation of human epidermis  
J Neurosci. 115(2): 184- 190

Kennedy WR, Wendelschafer-Crabb G, Polydefkis M, McArthur J (2005)

Pathology and quantitation of cutaneous nerves  
In: Dyck PJ, Thomas PK, eds. Peripheral Neuropathy, 4th ed. Saunders, Philadelphia, pp. 869- 896

Klostermann F, Jugel C, Müller T, Marzinzik F (2012)

Malnutritional neuropathy under intestinal levodopa infusion  
J Neural Transm. 119(3): 369- 372

Koller WC, Vetere-Overfield B, Williamson A, Busenbark K, Nash J, Parrish D (1990)

Sexual dysfunction in Parkinson's disease  
Clin Neuropharmacol. 13(5): 461- 463

Kosek E, Ekholm J, Hansson P (1999)

Pressure pain thresholds in different tissues in one body region. The influence of skin sensitivity in pressure algometry



Scan J Rehabil Med. 31(2): 89- 93

Kurth MC, Adler CH, Hilaire MS, Singer C, Waters C, LeWitt P, Chernik DA, Dorflinger EE, Yoo K (1997)

Tolcapone improves motor function and reduces levodopa requirement in patients with Parkinson's disease experiencing motor fluctuations: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Tolcapone Fluctuator Study Group I Neurology. 48(1): 81- 87

Kurtz DJ, Kanfer JN (1971)

L-DOPA: effect on cerebral pyridoxal phosphate content and coenzyme activity J Neurochem. 18(11): 2235- 2236

LaMotte RH, Shain CN, Simone DA, Tsai EF (1991)

Neurogenic hyperalgesia: psychophysical studies of underlying mechanisms J Neurophysiol. 66(1): 190- 211

Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I (1983)

Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis Science. 219(4587): 979- 980

Lauria G, Cornblath DR, Johansson O, McArthur JC, Mellgren SI, Nolano M,

Rosenberg N, Sommer C; European Federation of Neurological Societies (2005)

EFNS guidelines on the use of skin biopsy in the diagnosis of peripheral neuropathy

Eur J Neurol. 12(10): 747- 758

Lauria G, Bakkers M, Schmitz C, Lombardi R, Penza P, Devigili G, Smith AG, Hsieh ST, Mellgren SI, Umapathi T, Ziegler D, Faber CG, Merkies IS (2010a)

Intraepidermal nerve fiber density at the distal leg: a worldwide normative reference study.

J Peripher Nerv Syst. 15(3): 202- 207

Lauria G, Hsieh ST, Johansson O, Kennedy WR, Leger JM, Mellgren SI, Nolano M, Merkies IS, Polydefkis M, Smith AG, Sommer C, Valls-Solé J; European Federation of Neurological Societies; Peripheral Nerve Society (2010b)

European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society

Eur J Neurol. 17(7): 903- 912

Lebouvier T, Chaumette T, Damier P, Coron E, Touchefeu Y, Vrignaud S, Naveilhan P, Galmiche JP, Bruley des Varannes S, Derkinderen P, Neunlist M (2008)

Pathological lesions in colonic biopsies during Parkinson's disease

Gut. 57(12): 1741- 1743

Lee HJ, Khoshaghideh F, Lee S, Lee SJ (2006)

Impairment of microtubule-dependent trafficking by overexpression of alpha-synuclein

Eur J Neurosci. 24(11): 3153- 3162

Lees AJ, Selikhova M, Andrade LA, Duyckaerts C (2008)

The black stuff and Konstantin Nikolaevich Tretiakoff

Mov Disord. 23(6): 777- 783

Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Broussolle E, Perret JE, Benabid AL (1995a)

Bilateral subthalamic nucleus stimulation for severe Parkinson's disease

Mov Disord. 10(5): 672- 674

Limousin P, Pollak P, Pfefen JP, Tournier-Gervason CL, Dubuis R, Perret JE (1995b)

Acute administration of levodopa-benserazide and tolcapone, a COMT inhibitor, Parkinson's disease

Clin Neuropharmacol. 18(3): 258- 265

Lindenbaum J, Savage DG, Stabler SP, Allen RH (1990)  
Diagnosis of cobalamin deficiency: II. Relative sensitivities of serum cobalamin,  
methylmalonic acid, and total homocysteine concentrations  
Am J Hematol. 34(2): 99- 107

Ling H, O'Sullivan SS, Holton JL, Revesz T, Massey LA, Williams DR, Paviour DC,  
Lees AJ (2010)  
Does corticobasal degeneration exist? A clinicopathological re-evaluation  
Brain. 133(Pt 7): 2045- 2057

Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin RC, Goetz CG, Golbe LI,  
Grafman J, Growdon JH, Hallett M, Jankovic J, Quinn NP, Tolosa E, Zee DS (1996a)  
Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy  
(Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international  
workshop  
Neurology. 47(1): 1- 9

Litvan I, Grimes DA, Lang AE, Jankovic J, McKee A, Verny M, Jellinger K, Chaudhuri  
KR, Pearce RK (1999)  
Clinical features differentiating patients with postmortem confirmed progressive  
supranuclear palsy and corticobasal degeneration  
J Neurol. 246 (Suppl 2): S1- S5

Litvan I, Hauw JJ, Bartko JJ, Lantos PL, Daniel SE, Horoupian DS, McKee A, Dickson  
D, Baner C, Tabaton M, Jellinger K, Anderson DW (1996b)  
Validity and reliability of the preliminary NINDS neuropathologic criteria for  
progressive supranuclear palsy and related disorders  
J Neuropathol Exp Neurol. 55(1): 97- 105

Litvan I (2003)  
Update on epidemiological aspects of progressive supranuclear palsy  
Mov Disord. 18(Suppl 6): S43- S50

Litvan I (2004)

Update on progressive supranuclear palsy

Curr Neurol Neurosci Rep. 4(4): 296- 302

Magerl W, Krumova EK, Baron R, Tölle T, Treede RD, Maier C (2010)

Reference data for quantitative sensory testing (QST): Refined stratification for age and a novel method for statistical comparison of group data

Pain. 151(3): 598- 605

Magerl W, Wilk SH, Treede RD (1998)

Secondary hyperalgesia and perceptual wind-up following intradermal injection of capsaicin in humans

Pain. 74(2-3): 257- 268

Magistris MR, Soichot P (2004)

Neuropathy versus neuronopathy: distinctive features

Rev Med Liege. 59(Suppl 1): S208- S218

Malek N, Swallow D, Grosset KA, Anichtchik O, Spillantini M, Grosset DG (2014)

Alpha-synuclein in peripheral tissues and body fluids as a biomarker for Parkinson's disease - a systematic review

Acta Neurol Scand. 130(2): 59- 72

Mancini F, Comi C, Oggioni GD, Pacchetti C, Calandrella D, Coletti Moja M,

Riboldazzi G, Tunesi S, Dal Fante M, Manfredi L, Lacerenza M, Cantello R, Antonini A (2014)

Prevalence and features of peripheral neuropathy in Parkinson's disease patients under different therapeutic regimens

Parkinsonism Relat Disord. 20(1): 27- 31

Mann JJ (1999)

Role of the serotonergic system in the pathogenesis of major depression and suicidal behavior

Neuropsychopharmacology. 21(Suppl 2): S99- S105

Masliah E, Rockenstein E, Veinbergs I, Mallory M, Hashimoto M, Takeda A, Sagara Y, Sisk A, Mucke L (2000)

Dopaminergic loss and inclusion body formation in alpha-synuclein mice: implications for neurodegenerative disorders

Science. 287(5456): 1265- 1269

McCarthy BG, Hsieh ST, Stocks A, Hauer P, Macko C, Cornblath DR, Griffin JW, McArthur JC (1995)

Cutaneous innervation in sensory neuropathies: evaluation by skin biopsy

Neurology. 45(10): 1848- 1855

McGeer PL, Itagaki S, Boyes BE, McGeer EG (1988)

Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains

Neurology. 38(8): 1285- 1291

McNaught KS, Belizaire R, Isacson O, Jenner P, Olanow CW (2003)

Altered proteasomal function in sporadic Parkinson's disease

Exp Neurol. 179(1): 38- 46

Miki Y, Tomiyama M, Ueno T, Haga R, Nishijima H, Suzuki C, Mori F, Kaimori M, Baba M, Wakabayashi K (2010)

Clinical availability of skin biopsy in the diagnosis of Parkinson's disease

Neurosci Lett. 469(3): 357- 359

Miller JW, Selhub J, Nadeau MR, Thomas CA, Feldman RG, Wolf PA (2003)

Effect of L-dopa on plasma homocysteine in PD patients: relationship to B-vitamin status

Neurology. 60(7): 1125- 1129

Mogi M, Kondo T, Mizuno Y, Nagatsu T (2007)

p53 protein, interferon-gamma, and NF-kappaB levels are elevated in the parkinsonian brain

Neurosci Lett. 414(1): 94- 97

Morimatsu M, Negoro K (2002)

Provisional diagnostic criteria of corticobasal degeneration (CBD) and the survey of patients with CBD in Japan

Rinsho Shinkeigaku. 42(11): 1150- 1153

Müller A, Reichmann H, Livermore A, Hummel T (2002)

Olfactory function in idiopathic Parkinson's disease (IPD): results from cross-sectional studies in IPD patients and long-term follow-up of de-novo IPD patients  
J Neural Transm. 109(5-6): 805- 811

Nolano M, Provitera V, Estraneo A, Selim MM, Caporaso G, Stancanelli A, Saltalamacchia AM, Lanzillo B, Santoro L (2008)

Sensory deficit in Parkinson's disease: evidence of a cutaneous denervation  
Brain. 131(Pt 7): 1903- 1911

Obeso JA, Marin C, Rodriguez-Oroz C, Blesa J, Benitez-Temiño B, Mena-Segovia J, Rodríguez M, Olanow CW (2008)

The basal ganglia in Parkinson's disease: current concepts and unexplained observations

Ann Neurol. 64(Suppl 2): S30- S46

Oertel WH, Möller JC (2005)

Kortikobasale Degeneration (CBD)

In Ceballos-Baumann AO, Conrad B (Hrsg.): Bewegungsstörungen. Stuttgart: Georg Thieme-Verlag. 2: 101-104

Orimo S, Suzuki M, Inaba A, Mizusawa H (2012)  
123I-MIBG myocardial scintigraphy for differentiating Parkinson's disease from  
other neurodegenerative parkinsonism: a systematic review and meta-analysis  
Parkinsonism Relat Disord. 18(5): 494- 500

Ostrerova-Golts N, Petrucelli L, Hardy J, Lee JM, Farer M, Wolozin B (2000)  
The A53T alpha-synuclein mutation increases iron-dependent aggregation and  
toxicity  
J Neurosci. 20(16): 6048- 6054

Ouchi H, Toyoshima Y, Tada M, Oyake M, Aida I, Tomita I, Satoh A, Tsujihata M,  
Takahashi H, Nishizawa M, Shimohata T (2014)  
Pathology and sensitivity of current clinical criteria in corticobasal syndrome  
Mov Disord. 29(2): 238- 244

Ozansoy M, Başak AN (2013)  
The Central Theme of Parkinson's Disease:  $\alpha$ -Synuclein  
Mol Neurobiol. 47(2): 460- 465

Papp MI, Kahn JE, Lantos PL (1989)  
Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy  
(striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager  
syndrome)  
J Neurol Sci. 94(1-3): 79- 100

Papp MI, Lantos PL (1994)  
The distribution of oligodendroglial inclusions in multiple system atrophy and its  
relevance to clinical symptomatology  
Brain. 117 (Pt 2): 235- 243

Parkinson J (2002)  
An Essay on the Shaking Palsy. 1817

J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 14(2): 223- 236

Pastor P, Pastor E, Carnero C, Vela R, García T, Amer G, Tolosa E, Oliva R (2001)  
Familial atypical progressive supranuclear palsy associated with homozygosity for  
the delN296 mutation in the tau gene  
Ann Neurol. 49(2): 263- 267

Provitera V, Nolano M, Pagano A, Caporaso G, Stancanelli A, Santoro L (2007)  
Myelinated nerve endings in human skin  
Muscle Nerve. 35(6): 767- 775

Pschyrembel W, Dornblüth O (Hrsg.) (2004a)  
Klinisches Wörterbuch  
Berlin: de Gruyter-Verlag. 260: 1587

Pschyrembel W, Dornblüth O (Hrsg.) (2004b)  
Klinisches Wörterbuch  
Berlin: de Gruyter-Verlag. 260: 1840

Rajabally YA, Martey J (2011)  
Neuropathy in Parkinson disease: prevalence and determinants  
Neurology. 77(22): 1947- 1950

Rajabally YA, Martey J (2013)  
Levodopa, vitamins, ageing and the neuropathy of Parkinson's disease  
J Neurol. 260(11): 2844- 2848

Rebeiz JJ, Kolodny EH, Richardson EP Jr (1968)  
Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia  
Arch Neurol. 18(1): 20- 33

Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D (2005)



Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system

Brain. 128(Pt 6): 1314- 1322

Ressner P, Skoloudík D, Hlustík P, Kanovský P (2007)

Hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease

J Neuroimaging. 17(2): 164- 167

Rinne JO, Lee MS, Thompson PD, Marsden CD (1994)

Corticobasal degeneration. A clinical study of 36 cases

Brain. 117 (Pt 5): 1183- 1196

Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, Houeto JL, Pollak P, Rehncrona S, Kulisevsky J, Albanese A, Volkmann J, Hariz MI, Quinn NP, Speelman JD, Guridi J, Zamarbide I, Gironell A, Molet J, Pascual-Sedano B, Pidoux B, Bonnet AM, Agid Y, Xie J, Benabid AL, Lozano AM, Saint-Cyr J, Romito L, Contarino MF, Scerrati M, Fraix V, Van Blercom N (2005)

Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up

Brain. 128(Pt 10): 2240- 2249

Rolke R, Baron R, Maier C, Tölle TR, Treede RD, Beyer A, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Bötterfür IC, Braune S, Flor H, Hüge V, Klug R, Landwehrmeyer GB, Magerl W, Maihöfner C, Rolko C, Schaub C, Scherens A, Sprenger T, Valet M, Wasserka B (2006a)

Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values

Pain. 123(3): 231- 243

Rolke R, Magerl W, Campbell KA, Schalber C, Caspari S, Birklein F, Treede RD (2006b)

Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials

Eur J Pain. 10(1): 77- 88

Rydel A, Seiffer W (1903)

Untersuchungen über das Vibrationsgefühl oder die sogenannte,  
"Knochensensibilität" (Pallästhesie)

Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten 37(2): 488- 536

Sánchez-Ferro A, Rábano A, Catalán MJ, Rodríguez-Valcárcel FC, Díez SF, Herreros-Rodríguez J, García-Cobos E, Alvarez-Santullano MM, López-Manzanares L, Mosqueira AJ, Desojo LV, López-Lozano JJ, López-Valdés E, Sánchez-Sánchez R, Molina-Arjona JA (2014)

In vivo gastric detection of  $\alpha$ -synuclein inclusions in Parkinson's disease  
Mov Disord. doi: 10.1002/mds.25988. [Epub ahead of print]

Santos-García D, de la Fuente-Fernández R, Valdeoriola F, Palasí A, Carrillo F, Grande M, Mir P, De Fabregues O, Casanova J (2012)

Polyneuropathy while on duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease  
patients: we must be alert

J Neurol. 259(8): 1668- 1672

Saporta MA, Katona I, Lewis RA, Masse S, Shy ME, Li J (2009)

Shortened internodal length of dermal myelinated nerve fibres in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A

Brain. 132(Pt 12): 3263- 3273

Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH (1994)

Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations  
for diagnosing cobalamin and folate deficiencies

Am J Med. 96(3): 239- 246

Schon EA, Przedborski S (2011)

Mitochondria: the next (neurode)generation

Neuron. 70(6): 1033- 1053

Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, Hälbig TD, Hesekamp H, Navarro SM, Meier N, Falk D, Mehdorn M, Paschen S, Maarouf M, Barbe MT, Fink GR, Kupsch A, Gruber D, Schneider GH, Seigneuret E, Kistner A, Chaynes P, Ory-Magne F, Brefel Courbon C, Vesper J, Schnitzler A, Wojtecki L, Houeto JL, Bataille B, Maltête D, Damier P, Raoul S, Sixel-Doering F, Hellwig D, Gharabaghi A, Krüger R, Pinski MO, Amtage F, Régis JM, Witjas T, Thobois S, Mertens P, Kloss M, Hartmann A, Oertel WH, Post B, Speelman H, Agid Y, Schade-Brittinger C, Deuschl G; EARLYSTIM Study Group (2013)

Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications  
N Engl J Med. 368(7): 610- 622

Schwarz J, Weis S, Kraft E, Tatsch K, Bandmann O, Mehraein P, Vogl T, Oertel WH (1996)

Signal changes on MRI and increases in reactive microgliosis, astrogliosis, and iron in the putamen of two patients with multiple system atrophy  
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 60(1): 98- 101

Schwarz J, Storch A (2007a)

Parkinson-Syndrome: Grundlagen, Diagnostik und Therapie  
Stuttgart: Kohlhammer-Verlag. 1: 30- 39

Schwarz J, Storch A (2007b)

Parkinson-Syndrome: Grundlagen, Diagnostik und Therapie  
Stuttgart: Kohlhammer-Verlag. 1: 48- 63

Schwarz J, Storch A (2007c)

Parkinson-Syndrome: Grundlagen, Diagnostik und Therapie  
Stuttgart: Kohlhammer-Verlag. 1: 201- 224

Schwarz J, Storch A (2007d)

Parkinson-Syndrome: Grundlagen, Diagnostik und Therapie  
Stuttgart: Kohlhammer-Verlag. 1: 225- 233

Schwarz J, Storch A (2007e)  
Parkinson-Syndrome: Grundlagen, Diagnostik und Therapie  
Stuttgart: Kohlhammer-Verlag. 1: 68- 76

Schwarz J, Storch A (2007f)  
Parkinson-Syndrome: Grundlagen, Diagnostik und Therapie  
Stuttgart: Kohlhammer-Verlag. 1: 84- 93

Schwarz J, Storch A (2007g)  
Parkinson-Syndrome: Grundlagen, Diagnostik und Therapie  
Stuttgart: Kohlhammer-Verlag. 1: 94- 99

Seppi K, Yekhlef F, Diem A, Luginger Wolf E, Mueller J, Tison F, Quinn NP, Poewe W, Wenning GK (2005)  
Progression of parkinsonism in multiple system atrophy  
J Neurol. 252(1): 91- 96

Shannon KM, Keshavarzian A, Dodiya HB, Jakate S, Kordower JH (2012)  
Is alpha-synuclein in the colon a biomarker for premotor Parkinson's disease?  
Evidence from 3 cases  
Mov Disord. 27(6): 716- 719

Sharma SK (2014)  
Skin nerve  $\alpha$ -synuclein deposits: a biomarker for idiopathic Parkinson disease  
Neurology. 83(17): 1582

Shimura H, Hattori N, Kubo SI, Mizuno Y, Asakawa S, Minoshima S, Shimizu N, Iwai K, Chiba T, Tanaka K, Suzuki T (2000)  
Familial Parkinson disease gene product, parkin, is a ubiquitin-protein ligase

Nat Genet. 25(3): 302- 305

Siebert H, Kahle PJ, Kramer ML, Isik T, Schlüter OM, Schulz-Schaeffer WJ, Brück W (2010)

Over-expression of alpha-synuclein in the nervous system enhances axonal degeneration after peripheral nerve lesion in a transgenic mouse strain

J Neurochem. 114(4): 1007- 1018

Sieweke N, Birklein F, Riedl B, Neundörfer B, Handwerker HO (1999)

Patterns of hyperalgesia in complex regional pain syndrome

Pain. 80(1-2): 171- 177

Silbernagl S, Despopoulos A, Gay R, Rotheburger A (2007)

Taschenatlas Physiologie

Stuttgart: Georg Thieme-Verlag. 7: 49

Sixel-Döring F, Trautmann E, Mollenhauer B, Trenkwalder C (2011)

Associated factors for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease

Neurology. 77(11): 1048- 1054

Skodda S, Müller T (2013)

Refractory epileptic seizures due to vitamin B6 deficiency in a patient with Parkinson's disease under duodopa® therapy

J Neural Transm. 120(2): 315- 318

Sofic E, Paulus W, Jellinger K, Riederer P, Youdim MB (1991)

Selective increase of iron in substantia nigra zona compacta of parkinsonian brains

J Neurochem. 56(3): 978- 982

Spieker S, Eisebitt R, Breit S, Przuntek H, Müller D, Klockgether T, Dichgans J (1999)

Tremorlytic activity of budipine in Parkinson's disease

Clin Neuropharmacol. 22(2): 115- 119

Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M (1997)  
Alpha-synuclein in Lewy bodies  
Nature. 388(6645): 839- 840

Spillantini MG, Crowther RA, Jakes R, Cairns NJ, Lantos PL, Goedert M (1998)  
Filamentous alpha-synuclein inclusions link multiple system atrophy with  
Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies  
Neurosci Lett. 251(3): 205- 208

Steele JC, Richardson JC, Olszewski J (1964)  
Progressive Supranuclear Palsy. A Heterogeneous Degeneration Involving the  
Brain Stem, Basal Ganglia and Cerebellum With Vertical Gaze and Pseudobulbar  
Palsy, Nuchal Dystonia and Dementia  
Arch Neurol. 10: 333- 359

Storch A, Ebersbach G, Fuchs G, Jost WH, Odin P, Reifschneider G, Bauer M (2008)  
Depression in Parkinson's disease. Part 1: epidemiology, signs and symptoms,  
pathophysiology and diagnosis  
Fortschr Neurol Psychiatr. 76(12): 715- 724

Storch A, Odin P, Trender-Gerhard I, Fuchs G, Reifschneider G, Ray Chaudhuri K,  
Jost WH, Ebersbach G (2010)  
Non-motor Symptoms Questionnaire and Scale for Parkinson's disease. Cross-  
cultural adaptation into the German language  
Nervenarzt. 81(8): 980- 985

Strzelczyk A, Möller JC, Stamelou M, Matusch A, Oertel WH (2008)  
Atypische Parkinson-Syndrome  
Der Nervenarzt. 79(10): 1203- 1222

Thümler R (2002)

Morbus Parkinson. Ein Leitfaden für Klinik und Praxis

Heidelberg: Springer Medizin-Verlag. 1: 1-2

Tofaris GK, Razaq A, Ghetti B, Lilley KS, Spillantini MG (2003)

Ubiquitination of alpha-synuclein in Lewy bodies is a pathological event not associated with impairment of proteasome function

J Biol Chem. 278(45): 44405- 44411

Tolleson CM, Fang JY (2013)

Advances in the mechanisms of Parkinson's disease

Discov Med. 15(80): 61- 66

Toth C, Breithaupt K, Ge S, Duan Y, Terris JM, Thiessen A, Wiebe S, Zochodne DW, Suchowersky O (2010)

Levodopa, methylmalonic acid, and neuropathy in idiopathic Parkinson disease

Ann Neurol. 68(1): 28- 36

Toth C, Brown MS, Furtado S, Suchowersky O, Zochodne D (2008)

Neuropathy as a potential complication of levodopa use in Parkinson's disease

Mov Disord. 23(13): 1850- 1859

Tu PH, Galvin JE, Baba M, Giasson B, Tomita T, Leight S, Nakajo S, Iwatsubo T, Trojanowski JQ, Lee VM (1998)

Glial cytoplasmic inclusions in white matter oligodendrocytes of multiple system atrophy brains contain insoluble alpha-synuclein

Ann Neurol. 44(3): 415- 422

Ubeda-Bañon I, Saiz-Sanchez D, de la Rosa-Prieto C, Argandoña-Palacios L, Garcia-Muñozguren S, Martinez-Marcos A (2010)

alpha-Synucleinopathy in the human olfactory system in Parkinson's disease: involvement of calcium-binding protein- and substance P-positive cells

Acta Neuropathol. 119(6): 723- 735

Üçeyler N, Kafke W, Riediger N, He L, Necula G, Toyka KV, Sommer C (2010)  
Elevated proinflammatory cytokine expression in affected skin in small fiber  
neuropathy  
Neurology. 74(22): 1806- 1813

Üçeyler N, Sommer C (2013)  
Small Fiber Neuropathien  
Akt Neurol. 40(2): 96- 100

Uitti RJ, Rajput AH, Rozdilsky B, Bickis M, Wollin T, Yuen WK (1989a)  
Regional metal concentrations in Parkinson's disease, other chronic neurological  
disease, and control brains  
Can J Neurol Sci. 16(3): 310- 314

Uitti RJ, Tanner CM, Rajput AH, Goetz CG, Klawans HL, Thiessen B (1989b)  
Hypersexuality with antiparkinsonian therapy  
Clin Neuropharmacol. 12(5): 375- 383

Ulusoy A, Di Monte DA (2013)  
 $\alpha$ -Synuclein Elevation in Human Neurodegenerative Diseases: Experimental,  
Pathogenetic, and Therapeutic Implications  
Mol Neurobiol. 47(2): 484- 494

Uncini A, Eleopra R, Onofri M (2014)  
Polyneuropathy associated with duodenal infusion of levodopa in Parkinson's  
disease: features, pathogenesis and management.  
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 0: 1- 6. doi: 10.1136/jnnp-2014-308586.  
[Epub ahead of print]



Urban PP, Wellach I, Faiss S, Layer P, Rosenkranz T, Knop K, Weis J (2010)  
Subacute axonal neuropathy in Parkinson's disease with cobalamin and vitamin B6  
deficiency under duodopa therapy  
Mov Disord. 25(11): 1748- 1752

Vaalasti A, Tainio H, Johansson O, Rechartd L (1988)  
Light and electron microscopic immunocytochemical demonstration of  
intraepidermal CGRP-containing nerves in human skin  
Skin Pharmacol. 1(4): 225- 229

Vanacore N, Bonifati V, Fabbrini G, Colosimo C, De Michele G, Marconi R, Nicholl D,  
Locuratolo N, Talarico G, Romano S, Stocchi F, Bonuccelli U, De Mari M, Vieregge P,  
Meco G; European Study Group on Atypical Parkinsonism (ESGAP) (2001)  
Epidemiology of multiple system atrophy. ESGAP Consortium. European Study  
Group on Atypical Parkinsonisms  
Neurol Sci. 22(1): 97- 99

Verhagen Metman L, Del Dotto P, van den Munckhof P, Fang J, Mouradian MM,  
Chase TN (1998)  
Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's  
disease  
Neurology. 50(5): 1323- 1326

Visanji NP, Marras C, Kern DS, Al Dakheel A, Gao A, Liu LW, Lang AE, Hazrati LN  
(2015)  
Colonic mucosal  $\alpha$ -synuclein lacks specificity as a biomarker for Parkinson disease  
Neurology. 84: 609- 616. pii: 10.1212/WNL.0000000000001240  
[Epub ahead of print]

Vital A, Meissner WG, Cannon MH, Martin-Negrier ML, Bezard E, Tison F, Vital C  
(2014)  
Intra-axonal protein aggregation in the peripheral nervous system

J Peripher Nerv Syst. 19(1): 44- 49

Voges J, Hilker R, Bötzel K, Kiening KL, Kloss M, Kupsch A, Schnitzler A, Schneider GH, Steude U, Deuschl G, Pinsker MO (2007)

Thirty days complication rate following surgery performed for deep-brain-stimulation

Mov Disord. 22(10): 1486- 1489

Von Frey M (1896)

Untersuchung über die Sinnesfunctionen der menschlichen Haut. Erste

Abhandlung: Druckempfindung und Schmerz

Abhandlungen der mathematisch-physischen Klasse der Königlichen Sächsischen Gesellschaft der Wissenschaften. 23(3): 175- 266

Wallengren J, Ekman R, Sundler F (1987)

Occurrence and distribution of neuropeptides in the skin. An immunocytochemical and immunochemical study on normal skin and blister fluid from inflamed skin

Acta Derm Venereol. 67(3): 185- 192

Wang L, Hilliges M, Jernberg T, Wieberg-Edstrom D, Johansson O (1990)

Protein gene product 9.5-immunoreactive nerve fibers and cells in human skin

Cell Tissue Res. 261(1): 25- 33

Wenning GK, Ben Shlomo Y, Magalhães M, Daniel SE, Quinn NP (1994)

Clinical features and natural history of multiple system atrophy. An analysis of 100 cases

Brain. 117(Pt 4): 835- 845

Wenning GK, Tison F, Ben Shlomo Y, Daniel SE, Quinn NP (1997)

Multiple system atrophy: a review of 203 pathologically proven cases

Mov Disord. 12(2): 133- 147

Wenning GK, Litvan I, Jankovic J, Granata R, Mangone CA, McKee A, Poewe W, Jellinger K, Ray Chaudhuri K, D'Olhaberriague L, Pearce RK (1998)  
Natural history and survival of 14 patients with corticobasal degeneration confirmed at postmortem examination  
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 64(2): 184- 189

Wenning GK, Colosimo C, Geser F, Poewe W (2004)  
Multiple system atrophy  
Lancet Neurol. 3(2): 93- 103

Williams DR, de Silva R, Paviour DC, Pittman A, Watt HC, Kilford L, Holton JL, Revesz T, Lees AJ (2005)  
Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism  
Brain. 128(Pt 6): 1247- 1258

Wilson PO, Barber PC, Hamid QA, Power BF, Dhillon AP, Rode J, Day IN, Thompson RJ, Polak JM (1988)  
The immunolocalization of protein gene product 9.5 using rabbit polyclonal and mouse monoclonal antibodies  
Br J Exp Path. 69(1): 91- 104

Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J (2011)  
Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence  
Eur J Epidemiol. 26(Suppl 1): S1- S58

Wooten GF, Currie LJ, Bovbjerg VE, Lee JK, Patrie J (2004)  
Are men at greater risk for Parkinson's disease than women?  
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 75(4): 637- 639

Yang F, Jiang Q, Zhao J, Ren Y, Sutton MD, Feng J (2005)

Parkin stabilizes microtubules through strong binding mediated by three independent domains

J Biol Chem. 280(17): 17154- 17162

Yarnitsky D, Sprecher E, Zaslansky R, Hemli JA (1995)

Heat pain thresholds: normative data and repeatability

Pain. 60(3): 329- 332

Yoshita M (1998)

Differentiation of idiopathic Parkinson's disease from striatonigral degeneration and progressive supranuclear palsy using iodine-123 meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy

J Neurol Sci. 155(1): 60- 67

Ziegler EA, Magerl W, Meyer RA, Treede RD (1999)

Secondary hyperalgesia to punctate mechanical stimuli. Central sensitization to A-fibre nociceptor input

Brain. 122 (Pt 12): 2245- 2257

## 6. Anhang

### 6.1 Diagnosekriterien

Idiopathisches Parkinson-Syndrom:

<b>Kardinalsymptome</b>	Bradykinese	<i>Mindestens eins der folgenden Kriterien:</i> - Ruhetremor von 4 bis 6 Hz - Rigor mit Zahnradphänomen - posturale Instabilität
<b>Ausschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wiederholte Schlaganfälle mit schrittweiser Progression von parkinsonschen Merkmalen</li> <li>- wiederholte Kopfverletzungen</li> <li>- eindeutig stattgehabte Enzephalitis</li> <li>- Blickkrämpfe</li> <li>- neuroleptische Therapie bei Symptombeginn</li> <li>- mehr als ein betroffener Familienangehöriger</li> <li>- kontinuierliche Remission der Symptomatik</li> <li>- unilaterales Vorhandensein von Krankheitsmerkmalen nach dreijährigem Krankheitsverlauf</li> <li>- supranukleäre Blickparese</li> <li>- zerebelläre Symptome</li> <li>- frühzeitige und starke Beeinträchtigung des autonomen Nervensystems</li> <li>- frühzeitige und schwere Demenz mit Störungen von Gedächtnis, Sprache und Praxis</li> <li>- Nachweis eines positiven Babinski-Zeichens</li> <li>- zerebraler Tumor oder Hydrozephalus in der Computertomographie</li> <li>- kein Ansprechen auf hohe Levodopa-Dosen, unter Ausschluss einer Malabsorption</li> <li>- 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-Exposition</li> </ul>	
<b>Positive Kennzeichen</b>	<i>Mindestens drei der folgenden Kriterien:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- einseitiger Beginn</li> <li>- Ruhetremor</li> <li>- chronisches Fortschreiten der Erkrankung</li> <li>- persistierende Asymmetrie der Symptomatik</li> <li>- sehr gutes Ansprechen auf eine Levodopa-Behandlung (70 bis 100 %)</li> <li>- ausgeprägte choreatische Dyskinesien unter Levodopa-Therapie</li> <li>- Ansprechen auf Levodopa für fünf oder mehr Jahre</li> <li>- Krankheitsgeschichte von zehn oder mehr Jahren</li> </ul>	

Tab. 6.1: Diagnosekriterien des idiopathischen Parkinson-Syndroms nach Hughes et al. 1992 (aus: Strzelczyk et al. 2008)

Multisystematrophie:

<b>Mögliche MSA</b>	<p>Parkinson-Syndrom (Bradykinese mit Rigor, Tremor oder posturaler Instabilität)</p> <p style="text-align: center;"><i>oder</i></p> <p>Zerebelläres Syndrom (Gangataxie mit zerebellärer Dysarthrie, Extremitätenataxie und zerebelläre Okulomotoriusstörung)</p> <p style="text-align: center;"><i>plus</i></p> <p>mindestens ein Symptom, welches hinweisend auf eine autonome Störung ist und nicht die Kriterien für eine wahrscheinliche Multisystematrophie erfüllt</p> <p style="text-align: center;"><i>plus</i></p> <p>mindestens ein Zusatzsymptom für eine mögliche MSA</p>			
<b>Wahrscheinliche MSA</b>	<p>Autonome Störung in Form einer Blaseninkontinenz mit begleitender erektiler Dysfunktion bei Männern oder eines orthostatischen Blutdruckabfalls von mindestens 30 mmHg systolisch oder 15 mmHg diastolisch nach dreiminütigem Stehen</p> <p style="text-align: center;"><i>plus</i></p> <p>ein schlecht auf Levodopa-ansprechendes Parkinson-Syndrom</p> <p style="text-align: center;"><i>oder</i></p> <p>zerebelläres Syndrom</p>			
<b>Definitive MSA</b>	<p>pathologischer Nachweis einer hohen Dichte an <math>\alpha</math>-Synuclein-positiven glialen zytoplasmatischen Einschlüssen in Verbindung mit degenerativen Veränderungen im nigrostriatalen und olivopontozerebellären System</p>			
<b>Zusatzsymptome für mögliche MSA</b>	<p>- Zeichen nach Babinski mit Reflexsteigerung</p> <p>- Stridor</p> <table border="0" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; border-right: 1px solid black; padding-right: 10px;"> <p><i>Mögliche MSA-P:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- schnell progressives Parkinson-Syndrom</li> <li>- fehlendes oder geringes Ansprechen auf eine Levodopa-Therapie</li> <li>- posturale Instabilität innerhalb von drei Jahren nach motorischem Erkrankungsbeginn</li> <li>- Gangataxie</li> <li>- zerebelläre Dysarthrie</li> <li>- Extremitätenataxie</li> <li>- zerebelläre Okulomotoriusstörung</li> <li>- Dysphagie innerhalb von fünf Jahren nach motorischem Erkrankungsbeginn</li> <li>- Atrophie von Putamen, mittlerem Kleinhirnstiel, Pons oder Zerebellum in der Magnetresonanztomographie</li> <li>- Hypometabolismus im Putamen, Hirnstamm oder Zerebellum in der Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie</li> </ul> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding-left: 10px;"> <p><i>Mögliche MSA-C:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Parkinson-Syndrom bestehend aus Bradykinese und Rigor</li> <li>- Atrophie von Putamen, mittlerem Kleinhirnstiel oder Pons in der Magnetresonanztomographie</li> <li>- Hypometabolismus im Putamen in der Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie</li> <li>- präsynaptische striatonigrale dopaminerge Denervation in der Single-photon-Emissions-Computertomographie oder Positronen-Emissions-Tomographie</li> </ul> </td> </tr> </table>		<p><i>Mögliche MSA-P:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- schnell progressives Parkinson-Syndrom</li> <li>- fehlendes oder geringes Ansprechen auf eine Levodopa-Therapie</li> <li>- posturale Instabilität innerhalb von drei Jahren nach motorischem Erkrankungsbeginn</li> <li>- Gangataxie</li> <li>- zerebelläre Dysarthrie</li> <li>- Extremitätenataxie</li> <li>- zerebelläre Okulomotoriusstörung</li> <li>- Dysphagie innerhalb von fünf Jahren nach motorischem Erkrankungsbeginn</li> <li>- Atrophie von Putamen, mittlerem Kleinhirnstiel, Pons oder Zerebellum in der Magnetresonanztomographie</li> <li>- Hypometabolismus im Putamen, Hirnstamm oder Zerebellum in der Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie</li> </ul>	<p><i>Mögliche MSA-C:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Parkinson-Syndrom bestehend aus Bradykinese und Rigor</li> <li>- Atrophie von Putamen, mittlerem Kleinhirnstiel oder Pons in der Magnetresonanztomographie</li> <li>- Hypometabolismus im Putamen in der Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie</li> <li>- präsynaptische striatonigrale dopaminerge Denervation in der Single-photon-Emissions-Computertomographie oder Positronen-Emissions-Tomographie</li> </ul>
<p><i>Mögliche MSA-P:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- schnell progressives Parkinson-Syndrom</li> <li>- fehlendes oder geringes Ansprechen auf eine Levodopa-Therapie</li> <li>- posturale Instabilität innerhalb von drei Jahren nach motorischem Erkrankungsbeginn</li> <li>- Gangataxie</li> <li>- zerebelläre Dysarthrie</li> <li>- Extremitätenataxie</li> <li>- zerebelläre Okulomotoriusstörung</li> <li>- Dysphagie innerhalb von fünf Jahren nach motorischem Erkrankungsbeginn</li> <li>- Atrophie von Putamen, mittlerem Kleinhirnstiel, Pons oder Zerebellum in der Magnetresonanztomographie</li> <li>- Hypometabolismus im Putamen, Hirnstamm oder Zerebellum in der Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie</li> </ul>	<p><i>Mögliche MSA-C:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Parkinson-Syndrom bestehend aus Bradykinese und Rigor</li> <li>- Atrophie von Putamen, mittlerem Kleinhirnstiel oder Pons in der Magnetresonanztomographie</li> <li>- Hypometabolismus im Putamen in der Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie</li> <li>- präsynaptische striatonigrale dopaminerge Denervation in der Single-photon-Emissions-Computertomographie oder Positronen-Emissions-Tomographie</li> </ul>			

Tab. 6.2: Diagnosekriterien der Multisystematrophie nach Gilman et al. 2008 (aus: Strzelczyk et al. 2008)

Progressive supranukleäre Blickparese:

<b>Mögliche PSP</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- allmählich progressive Erkrankung mit Beginn nach dem 40. Lebensjahr</li> <li>- vertikale supranukleäre Blickparese <i>oder</i></li> <li>Verlangsamung der vertikalen Sakkaden und auffällige posturale Instabilität mit Stürzen im ersten Jahr nach Krankheitsbeginn</li> <li>- kein Hinweis auf andere Erkrankungen, die diese Symptomkonstellation verursachen könnten</li> </ul>
<b>Wahrscheinliche PSP</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- allmählich progressive Erkrankung mit Beginn nach dem 40. Lebensjahr</li> <li>- vertikale supranukleäre Blickparese <i>und</i></li> <li>Verlangsamung der vertikalen Sakkaden und auffällige posturale Instabilität mit Stürzen im ersten Jahr nach Krankheitsbeginn</li> <li>- kein Hinweis auf andere Erkrankungen, die diese Symptomkonstellation verursachen könnten</li> </ul>
<b>Definitive PSP</b>	typische klinische und histopathologische Zeichen
<b>Supportive Diagnosekriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- symmetrische Akinese oder Rigidität, die proximal stärker ausgeprägt ist als distal</li> <li>- abnormale Kopf- bzw. Nackenhaltung</li> <li>- fehlende oder nur geringe Verbesserung der motorischen Parkinson-Symptome unter Levodopa-Therapie</li> <li>- frühzeitige kognitive Beeinträchtigung (mindestens zwei Symptome aus den Bereichen Apathie, abstraktes Denken, verbale Flüssigkeit, Gebrauchs- oder Imitationsverhalten und Frontalzeichen)</li> </ul>

Tab. 6.3: Diagnosekriterien der progressiven supranukleären Blickparese nach Litvan et al. 1996a (aus: Strzelczyk et al. 2008)

## Kortikobasale Degeneration:

<b>Hauptkriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- schleichender Beginn und fortschreitender Verlauf</li> <li>- keine identifizierbare Ursache für die Symptomatik</li> <li>- kortikale Dysfunktion mit einem der folgenden Symptome: fokale oder asymmetrische ideomotorische Apraxie, kortikale sensorische Störung, visueller oder sensorischer Hemineglect, Handlungsapraxie, fokaler oder asymmetrischer Myoklonus, Sprachapraxie oder Aphasie und das Phänomen der fremden Extremität (sogenanntes „Alien limb“-Phänomen)</li> <li>- extrapyramidale Dysfunktion in Form eines fokalen oder asymmetrischen Rigors oder einer Extremitätendystonie</li> </ul>
<b>Unterstützende Untersuchungen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- unterschiedliche Ausprägung fokaler oder lateralisierter kognitiver Dysfunktion mit erhaltener Lern- und Gedächtnisfunktion in einer neurophysiologischen Testung</li> <li>- fokale oder asymmetrische Atrophie in der Computertomographie oder Magnetresonanztomographie</li> <li>- fokale oder asymmetrische Hypoperfusion in der Single-photon-Emissions-Computertomographie oder Positronen-Emissions-Tomographie</li> </ul>
<b>Weitere charakteristische Zeichen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- supranukleäre Blickparese</li> <li>- Aktions- und Haltetremor</li> <li>- positives Babinski-Zeichen und andere Zeichen der Pyramidenbahnbeteiligung</li> <li>- Apraxie</li> <li>- Demenz mit Persönlichkeitsveränderungen</li> <li>- Frontalhirnzeichen</li> </ul>

Tab. 6.4: Diagnosekriterien der kortikobasalen Degeneration nach Boeve et al. 2003 sowie Oertel und Möller 2005 (aus Strzelczyk et al. 2008)



## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen danken, ohne deren Hilfe diese Arbeit niemals zustande gekommen wäre:

- Herrn Prof. Dr. med. Jens Volkmann für die Überlassung und Betreuung des Dissertationsthemas
  
- Frau Prof. Dr. med. Claudia Sommer für die inhaltliche und organisatorische Unterstützung der Arbeit
  
- Frau PD Dr. med. Nurcan Üçeyler für die Hilfestellung bei Fragen zur QST, mikroskopischen Auswertung und Small-fiber-Neuropathie
  
- Frau Dr. med. Kathrin Doppler für die unermüdliche und aufopferungsvolle Betreuung des Disserationsthemas
  
- Allen Mitarbeitern des histologischen Labors der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg und der AG von Frau Prof. Dr. Sommer für die stets freundliche Unterstützung und Einführung in die Arbeitstechniken, allen voran Frau Barbara Dekant sowie Frau Hiltrud Klüpfel, Frau Barbara Broll und Frau Kathleen Stahl
  
- Meinen Eltern, meiner geliebten Ehefrau sowie meiner gesamten Familie für die aufgebrauchte Mühe, Geduld und Motivation

## **Publikationen:**

### **Volle Publikationen:**

Doppler K, Ebert S, Üçeyler N, Trenkwalder C, Ebentheuer J, Volkmann J, Sommer C (2014)

Cutaneous neuropathy in Parkinson's disease: A window into brain pathology

Acta Neuropathol. 128(1): 99- 109

Doppler K, Weis J, Karl K, Ebert S, Ebentheuer J, Trenkwalder C, Klebe S, Volkmann J, Sommer C (im Review-Prozess)

Distinctive distribution of phospho-alpha-synuclein in dermal nerves in multiple system atrophy

### **Poster:**

Doppler K, Ebert S, Üçeyler N, Volkmann J, Sommer C

Peripheral neuropathy in patients with Parkinson's disease

International Parkinson and Movement Disorder Society Congress 2013, Sydney, Australia

Doppler K, Ebert S, Volkmann J, Sommer C

Small and large fiber neuropathy in patients with Parkinson's disease

Deutscher Parkinson-Kongress 2013, Würzburg, Germany

Doppler K, Ebert S, Üçeyler N, Volkmann J, Sommer C

Small and large fiber involvement in Parkinson's disease

Peripheral Nerve Society Biennial Meeting 2013, St.-Malo, France

Doppler K, Weis J, Karl K, Ebert S, Ebentheuer J, Trenkwalder C, Klebe S, Volkmann J, Sommer C

Phosphorylated alpha-synuclein in dermal nerve fibers of patients with multiple system atrophy

Congress of the European Academy of Neurology 2015, Berlin, Germany  
(accepted)

**Symposium:**

Doppler K, Weis J, Ebert S, Ebentheuer J, Trenkwalder C, Volkmann J,  
Sommer C

Autonome und somatosensible Denervation der Haut und Alpha-Synuclein  
in Hautnerven als Ausdruck einer peripher-nervösen Beteiligung beim M.  
Parkinson

Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie 2014, München,  
Germany