

**Aus der neurologischen Klinik und Poliklinik
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. Jens Volkmann

**Darstellung des nikotinergeren Acetylcholinrezeptors bei Patienten mit
idiopathischem Parkinson-Syndrom und Levodopa-induzierter Dyskinesie**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Sebastian Küsters

aus München

Würzburg, August 2017

Referent: Prof. Dr. Dr. med. Ioannis Isaias

Koreferent: Prof. Dr. med. Andreas Buck

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 26.03.2019

Der Promovend ist Arzt.

Franziska

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-------|---------------------------------|----|
| 1 | Einleitung | 1 |
| 1.1 | Epidemiologie | 1 |
| 1.2 | Klinische Symptomatik | 1 |
| 1.3 | Diagnostik | 2 |
| 1.4 | Therapie | 3 |
| 1.5 | Pathophysiologie | 4 |
| 1.5.1 | Dopaminerges System | 4 |
| 1.5.2 | Cholinerges System | 5 |
| 1.6 | Nuklearmedizinische Verfahren | 6 |
| 1.7 | Levodopa-induzierte Dyskinesie | 9 |
| 1.8 | Fragestellung | 12 |
| 2 | Material und Methoden | 13 |
| 2.1 | Teilnehmerakquirierung | 13 |
| 2.2 | Anthropometrische Daten | 14 |
| 2.3 | Levodopa-induzierte Dyskinesie | 14 |
| 2.4 | Klinische Symptomatik | 15 |
| 2.5 | 5IA-SPECT | 18 |
| 2.5.1 | Geräte und Aquisitionsparameter | 18 |
| 2.5.2 | Bildanalyse | 19 |
| 2.6 | FP-CIT-SPECT | 20 |
| 2.6.1 | Geräte und Aquisitionsparameter | 20 |
| 2.6.2 | Bildanalyse | 21 |
| 2.7 | Statistische Auswertung | 22 |

| | | |
|---------|--|----|
| 3 | Ergebnisse | 24 |
| 3.1 | Anthropometrische Daten | 24 |
| 3.2 | Levodopa-induzierte Dyskinesie | 24 |
| 3.3 | Klinische Symptomatik | 25 |
| 3.3.1 | Studienkollektiv | 25 |
| 3.3.2 | Gruppen hinsichtlich Levodopa-induzierter Dyskinesie | 27 |
| 3.4 | Auswertung der FP-CIT-SPECT | 28 |
| 3.4.1 | Studienkollektiv | 28 |
| 3.4.2 | Gruppen hinsichtlich Levodopa-induzierter Dyskinesie | 29 |
| 3.5 | Auswertung der 5IA-SPECT | 30 |
| 3.5.1 | Studienkollektiv | 30 |
| 3.5.1.1 | Vergleich der Bindungspotentiale in den Basalganglien | 32 |
| 3.5.1.2 | Vergleich der Anthropometrie mit der 5IA-SPECT | 32 |
| 3.5.1.3 | Vergleich der klinischen Symptomatik mit der 5IA-SPECT | 34 |
| 3.5.2 | Vergleich der 5IA-Bindungspotentiale in den Gruppen hinsichtlich Levodopa-induzierter Dyskinesie | 36 |
| 3.6 | Vergleich der FP-CIT- und 5IA-Bindungspotentiale | 39 |
| 3.6.1 | Studienkollektiv | 39 |
| 3.6.2 | Gruppen hinsichtlich Levodopa-induzierter Dyskinesie | 40 |
| 4 | Diskussion | 43 |
| 4.1 | Erhöhte cholinerge Aktivität bei Parkinson-Patienten mit Levodopa-induzierter Dyskinesie | 43 |
| 4.1.1 | Unterschiede der nAChR-Ausstattung | 43 |
| 4.1.2 | Lokalisation der Unterschiede cholinergener Innervation hinsichtlich dopaminerger Degeneration | 46 |
| 4.1.3 | Verteilung der cholinergen Innervation im Gesamtkollektiv | 47 |

| | | |
|-------|--|----|
| 4.1.4 | Vergleich der dopaminergen und cholinergen Bildgebung im Gesamtkollektiv | 48 |
| 4.1.5 | Ein- und Ausschlusskriterien sowie beeinflussende Faktoren | 49 |
| 4.2 | Weitere Studienergebnisse im wissenschaftlichen Kontext | 51 |
| 4.2.1 | Anthropometrische Daten | 51 |
| 4.2.2 | Klinische Symptomatik | 52 |
| 4.2.3 | Medikation | 56 |
| 4.3 | Methodik und Studiendesign | 56 |
| 4.3.1 | SPECT | 56 |
| 4.4 | Limitationen der Arbeit | 57 |
| 4.5 | Ausblick | 57 |
| 5 | Zusammenfassung | 59 |
| 6 | Anhang | 60 |
| 6.1 | Literaturverzeichnis | 60 |
| 6.2 | Abbildungsverzeichnis | 79 |
| 6.3 | Tabellenverzeichnis | 80 |
| 6.4 | Nicht-parametrische Daten | 81 |
| 6.5 | Abkürzungsverzeichnis | 82 |
| | Danksagung | 1 |
| | Lebenslauf | 2 |

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Bei weltweitem Auftreten zählt das idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS) zu den häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen [1]. Dies gilt auch für Deutschland, wo die Prävalenz des IPS bei 100-200/100.000 Einwohnern liegt [2]. Die steigende Inzidenz im Alter spiegelt sich in der Prävalenz von 1.800/100.000 bei den über 65-Jährigen wider [2], was sich mit europäischen Daten von 1,6% für die gleiche Altersgruppe bzw. sogar 3,5% bei den über 85-Jährigen deckt [3]. Anhand der Studien der letzten Jahre zeichnet sich zudem ein genereller Anstieg der Prävalenz ab [4].

1.2 Klinische Symptomatik

Das klinische Hauptsymptom ist, wie schon von Charcot im 19. Jahrhundert beschrieben [5], eine Brady- bis Akinese mit einer generellen Bewegungsarmut der Extremitäten, aber auch des Gesichts, der Sprachmuskulatur und des restlichen Körpers. Weitere motorische Symptome sind ein Ruhetremor von 4-6Hz, ein Rigor und eine posturale Instabilität. Typischerweise dominieren die Symptome auf einer Körperhälfte im Krankheitsverlauf.

Beim Fortschreiten der Krankheit kommt es typischerweise zu motorische Komplikationen. Der Zustand der Patienten schwankt zwischen ON-Phasen mit guter Beweglichkeit nach der Medikamenteneinnahme und OFF-Phasen durch den Wirkverlust der Medikation und den Verlust der dopaminergen Speicherfähigkeit der Neurone. Eine plötzliche Verschlechterung der Bradykinese und des Gangbildes ist möglich, die im so genannten *Freezing*, einer Erstarrung der Bewegung, resultiert. Vermehrt kommt es außerdem zum Auftreten von unwillkürlichen Bewegungen nach der Medikamenteneinnahme. Kapitel 1.7 widmet sich ausführlich diesen sogenannten Dyskinesien. Ein mit diesen einhergehendes und in den ON-Phasen verstärkt auftretendes Symptom sind Sturzereignisse, von denen Parkinson-Patienten häufiger als ein altersentsprechendes Vergleichskollektiv betroffen sind [6]. Zusammengefasst stellen die motorischen Komplikationen und die Angst vor ihrem Auftreten den Hauptgrund von Behinderung und Beeinträchtigung der Lebensqualität dar [7].

Neben den motorischen Einschränkungen treten bei über 98% der Patienten im Verlauf der Neurodegeneration mindestens ein nicht-motorisches Symptom (NMS) auf [8, 9], die an Anzahl und Ausprägung im Laufe der Erkrankung zunehmen [10]. Beispiele für die NMS sind Riechstörungen oder auch Schlafstörungen in der REM-Schlafphase (engl. = Rapid-eye-movement), sogenannte RBD (engl. = REM-sleep behavior disorder). Letztere gehen typischerweise mit besonders lebendigen Träumen einher. Obwohl sich der Körper in der REM-Phase in der Regel in einer atonen Phase befindet, kommt es bei den Erkrankten zu einem Ausleben ihrer Träume mit komplexen Bewegungsabläufen [11-13]. Auch psychiatrische Symptome wie depressive Verstimmung, Fatigue und Apathie können im Rahmen einer Parkinsonerkrankung auftreten und überschneiden sich zum Teil stark mit den Symptomen einer Depression [14-16]. In den späteren Stadien des IPS sind insbesondere diese psychiatrischen Symptome wesentlich für die Lebensqualität der Patienten verantwortlich [9, 17, 18]. Beim Fortschreiten der Parkinsonerkrankung kommt es zudem typischerweise zu einer kognitiven Beeinträchtigung. Acht Jahre nach Diagnosestellung des IPS leiden etwa drei Viertel der Patienten an einer Demenz [19].

1.3 Diagnostik

Die Diagnose Morbus Parkinson ist eine klinische Diagnose. Zunächst ist das Vorliegen einer Bradykinese sowie mindestens eines weiteren Kardinalsymptoms (muskulärer Rigor, Ruhetremor, posturale Instabilität) obligat [2]. Gemäß der Kriterien der *UK Parkinson's Disease Society Brain Bank* [20] erfolgt im Anschluss daran als zweiter Schritt eine Überprüfung auf Ausschlusskriterien für ein IPS, z.B. eine frühe und starke Beteiligung des autonomen Nervensystems oder das Vorkommen von mehr als einem ebenfalls erkrankten Verwandten. Als drittes werden weitere Kriterien betrachtet, von denen mindestens drei vorhanden sein müssen, um die Diagnose eines IPS zu stützen. Beispiele hierfür sind ein sehr gutes Ansprechen auf Levodopa, eventuell sogar mit choreatiformen Symptomen nach Einnahme oder eine Einseitigkeit der Symptome zu Beginn und Betonung im Krankheitsverlauf.

Eine Möglichkeit, die motorischen Symptome zu quantifizieren bietet die *United Parkinson Disease Rating Scale* (UPDRS) [21]. Sie untergliedert sich in sechs Bereiche und hat sich als

umfassendes Instrument der validen Krankheitsbeurteilung international durchgesetzt. In Teil I wird das Vorkommen und die Stärke psychiatrischer NMS (mentale Aktivität, Verhalten, Stimmung) in vier Items von 0-4 quantifiziert. Die Beeinträchtigungen der Aktivitäten des täglichen Lebens werden in Teil II in 13 ebenfalls fünfstufigen Items abgefragt. Diese beiden Teile werden anamnestisch erhoben und erfassen den Zeitraum von zwei Wochen vor dem Untersuchungszeitpunkt. In Teil III bewertet ein Untersucher die motorische Symptomatik der Patienten in 14 Items von 0-4. Teil IV behandelt Komplikationen der Therapie in der vergangenen Woche, unterteilt in Teil A (4 Items zu Dyskinesien), Teil B (4 Items zu Fluktuationen) und Teil C (3 Items für weitere Komplikationen). Der Untersucher evaluiert hierbei, wie lang diese Komplikationen andauern, wie schmerzhaft sie sind und wie stark die Symptomatik das Leben des Patienten beeinflusst. Teil V ist die Stadieneinteilung nach *Hoehn & Yahr* (H&Y) und Teil VI die Schwab- und England-Skala, die die Aktivitäten des täglichen Lebens in Prozent angibt.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein modifiziertes Stadium nach H&Y erhoben, in dem das Fortschreiten der Erkrankung und die damit verbundene Einschränkung von der asymptomatischen Erkrankung bis zur Bettlägerigkeit in sieben Stufen abgebildet wird [22, 23].

1.4 Therapie

Die Therapie des IPS basiert auf zwei Säulen: konservativ-pharmakologisch und operativ. Als symptomatische Therapien sind beide nicht in der Lage, die Progression der Erkrankung aufzuhalten.

Zu Beginn der Erkrankung erfolgt in der Regel eine pharmakologische Behandlung mit dem Ziel, das dopaminerge Defizit zu substituieren. Mit Levodopa und Dopaminagonisten ist es möglich in den ersten 5-10 Jahren ein adäquates Ansprechen mit Verringerung der Symptome zu erreichen. Levodopa ist seit seiner erfolgreichen Anwendung durch Cotzias [24] immer noch das wirksamste Medikament und wird in allen Stadien der Erkrankung eingesetzt [2]. Auf die Einnahme der Medikation erfolgt zunächst eine Besserung der Bradykinese, verzögert auch der Rigidity, Fatigue und des Gangbildes. Dopaminagonisten vom Nicht-Ergotamin-

Typ (bsp. Pramipexol, Ropinirol, Rotigotin, Piribedil) bieten eine Therapiealternative zu Levodopa, nach aktuellem Therapieschema vor allem bei Patienten mit einem frühen Therapiebeginn unter 70 Jahren [2]. Um einen möglichst stabilen Wirkspiegel zu erreichen, können kontinuierliche medikamentöse Applikationen jejunal durch eine Levodopa-Gel-Infusion oder subkutan durch eine Apomorphin-Pumpe erwogen werden [2].

Operativ bietet die tiefe Hirnstimulation eine Behandlungsalternative. Hier hat sich der Nucleus subthalamicus seit seiner erstmaligen Stimulation am Menschen [25] als am häufigsten genutztes Zielgebiet etabliert [2]. Der Globus pallidus internus bietet eine Stimulationsalternative vor allem bei bradykinetisch-rigider Symptomatik, der Nucleus ventralis intermedius des Thalamus bei besonders stark ausgeprägtem Tremor [2, 26].

1.5 Pathophysiologie

1.5.1 Dopaminerges System

Bei der Parkinsonerkrankung kommt es zu einem dopaminergen Defizit, insbesondere in der Substantia nigra Pars compacta (SNc), beschrieben erstmals von Tretiakoff zu Beginn des 20. Jahrhunderts [27, 28]. Die Substantia nigra bildet gemeinsam mit dem Striatum, bestehend aus Putamen und Nucleus caudatus, dem Globus Pallidus und dem Nucleus subthalamicus (STN) die Basalganglien als Teil des extrapyramidal-motorischen Systems.

Seit Mitte der 1980er Jahre [29] gibt es Hinweise, dass die Basalganglien Komponenten von parallel verlaufenden kortiko-subkortikalen Kreisläufen darstellen [30, 31]. So wird das Striatum von kortikalen Bahnen erregt und gibt diese Erregung an die Ausgangszentren der Basalganglien, dem Globus pallidus internus und die Pars reticulata der Substantia nigra, weiter. Diese Weitergabe erfolgt zum einen monosynaptisch hemmend auf dem sogenannten direkten Weg, zum anderen polysynaptisch über den Globus pallidus externus und STN auf dem indirekten Weg. Jener Pfad resultiert in einer Verminderung der Hemmung der Ausgangszentren, gerade wenn man von einer gewissen zeitlichen Latenz ausgeht. Dieses Zusammenspiel resultiert in einer mehr oder weniger starken Inhibition von Thalamuskernen und darüber auch des ursprünglich gestarteten kortikalen Programms [32]. Dopamin aus der SNc moduliert dieses System durch D1-Rezeptoren, die den direkten Weg verstärken, und

D2-Rezeptoren, über die die Neurone des indirekten Weges gehemmt werden [32]. Generell wirkt Dopamin daher bewegungssteigernd, ein Dopaminmangel bewegungsvermindernd.

Bei Diagnosestellung lässt sich der Verlust der dopaminergen Neurone bereits auf bis zu 60% und die Reduktion des Dopamins um 60-80% beziffern [33], wobei die Degeneration im Laufe der Erkrankung noch weiter voranschreitet und mit der Dauer der Erkrankung korreliert [34]. Dies hat eine Dysregulation in den Basalganglien zur Folge, denn der Dopaminmangel bewirkt durch die verschiedenen Dopamin-Rezeptoren wie oben beschrieben in der Summe eine Überaktivität des Globus pallidus internus und eine gesteigerte Hemmung des Thalamus. Dessen Aktivierung kortikaler Bereiche, zu denen auch motorische Zentren zählen, wird somit vermindert und resultiert klinisch in einer Bradykinese [31].

1.5.2 Cholinerges System

In der Pathophysiologie der Parkinsonerkrankung kommt es jedoch nicht nur zu einer Degeneration des dopaminergen Systems, sondern auch zur Beeinträchtigung anderer Neurotransmitter-Systeme [35], wie z.B. des cholinergen Systems [35-41].

Dieses besteht größtenteils aus zwei Zellpopulationen, den lokal-innervierenden Interneuronen im Striatum und Nucleus accumbens sowie den distal-innervierenden Projektionsneuronen in den meisten übrigen Hirnregionen. Die Rezeptoren von Acetylcholin (ACh) lassen sich ebenfalls in zwei große Kategorien teilen: metabotrope muskarinerge (mAChR) und ionotrope nikotinerge Acetylcholinrezeptoren (nAChR), welche beide sowohl prä- als auch postsynaptisch vorkommen [42].

An den mACh-Rezeptoren binden die klinisch verfügbaren Anticholinergika (z.B. Trihexyphenidyl, Benztropin) vor allem als kompetitive Antagonisten [43]. Der genaue Wirkmechanismus bei der Parkinson-Erkrankung ist jedoch nicht bekannt. Die Hypothese eines Ausgleichs des durch den Dopaminmangel relativen Überschusses an Acetylcholin kann der Komplexität des Systems kaum gerecht werden [44].

Die nAChR, auf die sich die vorliegende Studie fokussiert, sind pentamere Liganden-gesteuerte Ionenkanäle, welche sich nur aus α -Untereinheiten (homomere Rezeptoren) oder aus α - ($\alpha 1$ - $\alpha 7$), β - ($\beta 1$ - $\beta 4$) und anderen Untereinheiten (γ , δ) (heteromere Rezeptoren)

zusammensetzen können [35, 45]. Jede dieser Untereinheiten besteht wiederum aus vier transmembranösen Proteinanteilen (M1-M4), wobei die M2-Komponenten den Kanal des Rezeptors bilden. Anders als im restlichen Körper kommen im Gehirn hauptsächlich Rezeptoren vom Typ $\alpha 4\beta 2^*$ -, $\alpha 6\beta 2^*$ - und $\alpha 7$ -Rezeptoren vor [46]. Hierbei steht * als Platzhalter für eine weitere Untereinheit im Rezeptorkomplex. Die Aktivierung präsynaptischer nAChR führt zur Freisetzung einer Anzahl von Neurotransmittern, einschließlich Dopamin [47]. Über postsynaptische nAChR wird beispielsweise die neurale Depolarisationsrate erhöht und neuronale Synapsen moduliert [48].

Das Striatum ist einer der Gehirnbereiche mit der höchsten Konzentration an Markern cholinergischer Übertragung. Große cholinerge Interneurone (ChI) bilden zwar nur unter zwei Prozent der striatalen Zellpopulation, haben aber einen großen Einfluss auf dessen Output, vermittelt über die mittelgroßen Projektionsneurone (engl. = medium spiny neurons, MSN) [42]. Die dopaminerge Erschöpfung der Parkinsonerkrankung bewirkt eine erhöhte Erregbarkeit der ChI, vor allem bedingt durch den Verlust der inhibitorischen Wirkung an D2-Rezeptoren [49]. Außerdem führt das rhythmische Feuern der ChI und der Zusammenbruch der Autoinhibition der ACh-Freisetzung durch M4 zu einer unregulierten Freisetzung von ACh, welche selektiv die Erregbarkeit der MSN erhöht, insbesondere solche des indirekten Wegs [50, 51]. Darüber hinaus scheint auch eine Freisetzung des verbleibenden Dopamins durch das rhythmische Feuern über nAChR vermittelt zu werden [52].

Nach der Entdeckung der Zusammenhänge von nAChR mit dem häufigen Symptom der Levodopa-induzierten Dyskinesien [53] ist es von besonderem wissenschaftlichem Interesse, dieses Neurotransmittersystem im Bezug zur Parkinsonerkrankung genauer zu untersuchen. Aber auch Zusammenhänge mit Symptomen wie der RBD oder Sturzereignissen wurden mit dem cholinergen System berichtet [54], was eine genauere Beachtung derer in den Fokus rückt.

1.6 Nuklearmedizinische Verfahren

Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (engl. = single photon emission computed tomography, SPECT) und Positronen-Emissionstomographie (PET) sind nicht-invasive

nuklearmedizinische Verfahren, die die von Radionukliden emittierte Gamma- bzw. Positronen-Strahlung messen können. Eine Datenrekonstruktion ermöglicht die Bestimmung der Dichte der Nuklide und der damit markierten Radiopharmaka (Tracer) in einzelnen Raumkompartimenten. Bei genauer Kenntnis der biochemischen Eigenschaften der Tracer einschließlich seiner unspezifischen Bindung im Plasma und Gewebe ist es somit möglich, auch sein spezifisches Bindungspotential (BP) für die Zielstruktur und somit deren Dichte in einer definierten Region *in vivo* zu bestimmen [55].

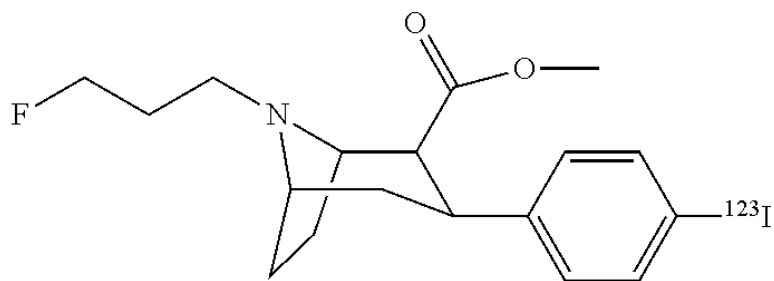


Abbildung 1: Biochemische Darstellung des Moleküls ^{123}I -FP-CIT

Bei der Parkinsonerkrankung lässt sich in der SPECT mit ^{123}I iod markiertem N- ω -fluoropropyl-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl)nortropane (^{123}I -FP-CIT, im Folgenden FP-CIT genannt, s. Abbildung 1) die Dichte des Dopamin-Transporters (DAT) messen, der ausschließlich in den präsynaptischen, dopaminergen Nervenzellen lokalisiert werden konnte [56]. Somit erhält man eine Aussage über die Degeneration dopaminergener Neurone, die im Laufe der Parkinsonerkrankung voranschreitet. Eine Abgrenzung von Parkinsonpatienten zu Normalpersonen oder zu Patienten mit essentiellen Tremor ohne nigrostriatale Degeneration ist daher durch die recht kostengünstige SPECT-Methode möglich. Dank einer rascher Kinetik, die eine Bildakquisition bereits nach vier Stunden ermöglicht, setzte sich dieser Tracer gegenüber Vorgängersubstanzen wie ^{123}I -2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl)nortropane (^{123}I - β -CIT) im klinischen Alltag durch [57].

Für die Differenzialdiagnostik zwischen einem IPS und atypischen Parkinsonsyndromen können weitere Untersuchungen wie der Glukosestoffwechsel in der PET mittels 2- ^{18}F -fluoro-2-deoxy-D-Glukose (^{18}F -FDG) oder die Dichte postsynaptischer D2-Rezeptoren in der SPECT mittels ^{123}I -Iodbenzamid (^{123}I -IBZM) herangezogen werden [58].

Darüber hinaus lassen sich durch nuklearmedizinische Techniken Zielstrukturen auch zu wissenschaftlichen Zwecken *in vivo* darstellen. So lassen sich an der dopaminergen Synapse in der PET oder SPECT zahlreiche Strukturen an der Prä- (bspw. ^{11}C -DTBZ oder ^{18}F -DOPA) und Postsynapse (bspw. ^{11}C -Raclopride, ^{18}F -Fallypride oder ^{123}I -IBZM) darstellen, s. Abbildung 2.

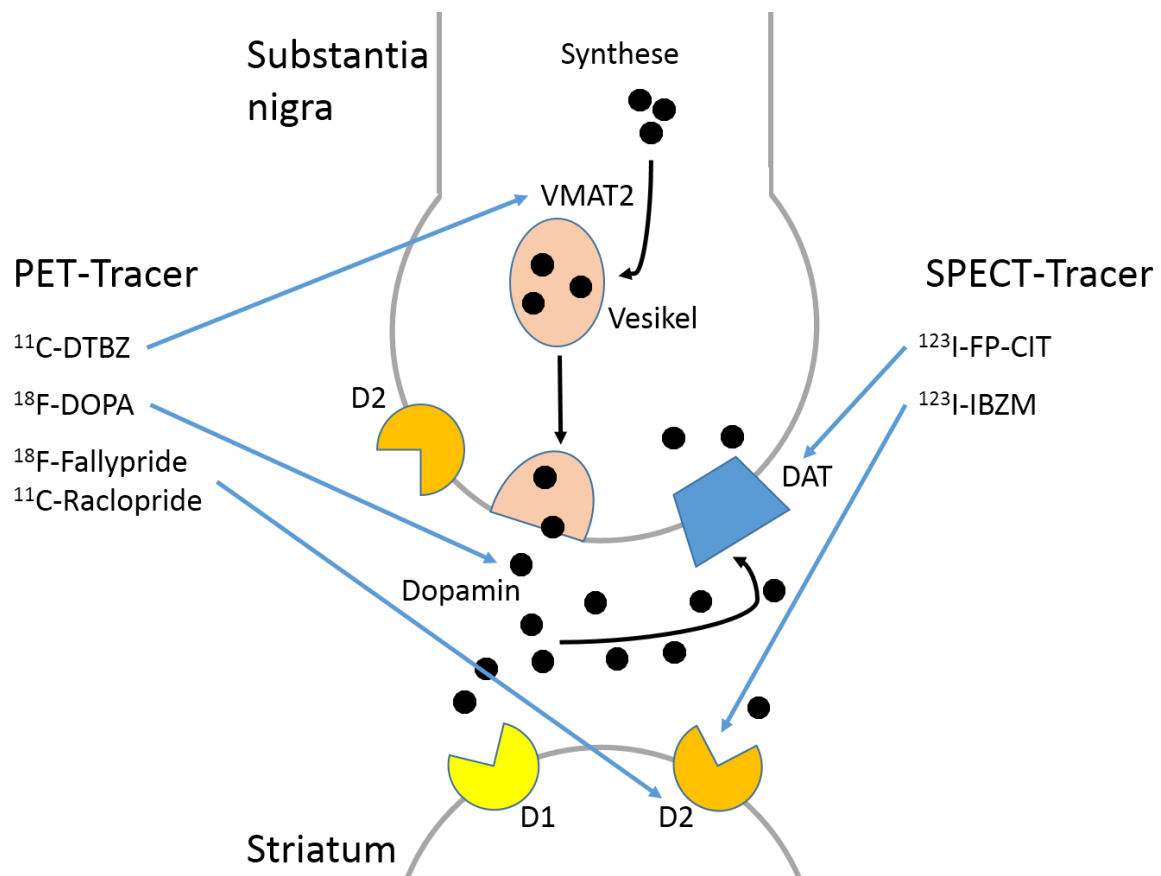


Abbildung 2: Schematische Darstellung der dopaminergen Synapse und möglicher prä- und postsynaptischer Zielstrukturen mit zugehörigen nuklearmedizinischen Tracern

Auch für das bei der Parkinsonerkrankung ebenfalls betroffene cholinerge System existieren mehrere Tracer. Die nikotinerge cholinerge Innervation kann durch die Substanz 5- ^{123}I -iodo-3-[2(S)-2-azetidinylmethoxy]-pyridine (^{123}I -5IA-85380) in der SPECT dargestellt werden.

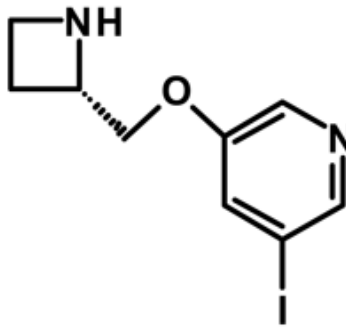


Abbildung 3: Biochemische Darstellung des Moleküls 5IA-85380

Der nikotinerge Agonist A85380 wird dazu mit ^{123}I od markiert [59-62]. Die so erhaltene Substanz ^{123}I -5IA85380, im Folgenden 5IA genannt (s. Abbildung 3), weist gute Tracer-Eigenschaften auf und wurde in zahlreichen Studien *in vivo* am Menschen etabliert [41, 61, 63-73]. 5IA bindet spezifisch an die Gruppe der $\beta 2^*$ -nAChR [74-76], die höchste Affinität weist er für die $\alpha 4\beta 2$ -nAChR auf [59, 60]. Mit zunehmender Degeneration der dopaminergen Systems nimmt auch das Bindungspotential ab [76, 77], wahrscheinlich eine Folge der Bindung an $\alpha 6\beta 2^*$ -Rezeptoren [78], die überwiegend auf den dopaminergen Terminalen liegen [76, 79]. $\alpha 4\beta 2$ -Rezeptoren befinden sich dagegen auch auf anderen Zellen wie striatalen Interneuronen und kortikalen Afferenzen, wie *post mortem* Studien an Nagern [80, 81] und menschlichen Schnitten [77, 81] zeigten.

Alternativ lässt sich die cholinerge Innervation auch in der PET darstellen. Der am häufigsten verwendete Tracer ist ^{18}F -2FA85380 [82-88], aber die Suche und Entwicklung weiterer Tracer und Ansatzpunkte ist bei Weitem noch nicht abgeschlossen [89, 90]. So ermöglicht die Darstellung der Acetylcholin-Esterase mittels ^{11}C -methyl-4-Piperidinypropionate (^{11}C -PMP) beispielsweise eine Aussage über die Dichte und den Umsatz von Acetylcholin in der PET.

1.7 Levodopa-induzierte Dyskinesie

Dyskinesien im Zusammenhang mit der Parkinsonerkrankung sind zunächst als medikamentöse Nebenwirkung ein Zeichen für ein gutes motorisches Ansprechen auf die Levodopa-Therapie. Jedoch entwickeln etwa 40% der Patienten im Laufe von fünf Jahren

unter der Einnahme von Levodopa dauerhaft motorische Fluktuationen und Dyskinesien [91], die somit die häufigste Nebenwirkung einer dopaminergen Langzeittherapie darstellen [92].

Typischerweise treten die Levodopa-induzierten Dyskinesien (LID) in der ON-Phase auf, wenn der dopaminerge Effekt seinen Höhepunkt erreicht. Sie bestehen zumeist aus abnormen unwillkürlichen Bewegungen, die sich typischerweise choreatiform, aber auch dyston darstellen.

Als Risikofaktoren der LID stellten mehrere Studien übereinstimmend einen jüngeren Erkrankungsbeginn, eine längere Krankheitsdauer und höhere Levodopa-Dosis fest [93]. Teilweise wurde auch die Levodopa-Therapiedauer als Risikofaktor in Betracht gezogen [94-96], in Folge dessen der Beginn der Levodopa-Therapie, ggf. zugunsten von Dopamin-Agonisten hinausgezögert wurde. Eine randomisiert-kontrollierte Studie [97, 98] konnten dies jedoch nicht bestätigen. Auch *Cilia et al.* [99] zeigte durch einen Vergleich eines italienischen mit einem afrikanischen Patientenkollektiv mit unterschiedlichen Therapieschemata, dass Dyskinesien mit einer längeren Krankheitsdauer und einer höheren täglichen Levodopa-Dosis, nicht aber mit der Dauer der Levodopa-Therapie assoziiert sind. Diese Erkenntnis sowie die bekannte Tatsache, dass ein früher Therapiebeginn mit Levodopa neben der besseren Wirkung auch die Lebenserwartung verbessert [100], führen zunehmend zu einem Umdenken in der Standardtherapie.

Um die Spiegelschwankungen möglichst gering zu halten wird versucht, den Dopaminabbau mit MAO-B- oder COMT-Inhibitoren zu hemmen oder Dopaminagonisten mit längerer Wirkdauer der Therapie beizufügen [2]. Eine weitere Möglichkeit, einen stabileren Wirkspiegel herzustellen, bieten die konstanten Medikamentenapplikation mittels enteraler Duodopa- oder subcutaner Apomorphin-Pumpe [2]. Auch die tiefe Hirnstimulation zeigte in mehreren Studien eine Wirksamkeit gegen die Dyskinesien [101]. Als anti-dyskinetisches Medikament kam bislang vorrangig Amantadin, ein schwacher Antagonist am NMDA-Glutamat-Rezeptor, zum Einsatz, der in zahlreichen Studien einen kurzfristigen [102-105] und zum Teil auch länger-anhaltenden Effekt [106] zeigte. Zudem konnten niedrige Dosen des Antipsychotikums Clozapin Dyskinesien in mehreren Arbeiten [107, 108] reduzieren.

Die Pathophysiologie der LID ist hingegen noch weitgehend unbekannt und komplex, Faktoren wie Angiogenese [109-111] und Neuroinflammation [112-114] könnten eine Rolle spielen. Als Voraussetzung für LID zeigte sich in Experimenten die nigrostriatale Degeneration [115-117] und ein hoher Dopamin-Turnover [118, 119].

Doch neben dem dopaminergen scheinen auch weitere Neurotransmittersysteme beteiligt zu sein. So sind auch serotonerge Neurone zur Umwandlung von Levodopa zu Dopamin und damit auch zur Dopaminausschüttung fähig [120]. Im Falle der dopaminergen Degeneration, wie sie bei der Parkinson-Erkrankung vorkommt, ist diese Freisetzung ein wichtiger Faktor der LID, was auch durch die Minderung der Symptome bei Blockade [121-123] oder Zerstörung [124, 125] der serotonergen Neurone gestützt wird. Bei dyskinetischen Parkinsonpatienten konnte mit nuklearmedizinischen Techniken eine größere Serotonintransporter-Dichte relativ zur DAT-Dichte im Putamen nachgewiesen werden [126]. Eine Verstärkung dieses Effekts durch Acetylcholin, sei es durch die vermehrte Ausschüttung von Serotonin [127] oder eine erhöhte Erregbarkeit serotonerger Neurone [128], wurde beschrieben.

Auch das dem Dopamin verwandte Noradrenalin weist höhere Spiegel bei Vorhandensein von LID auf und kann diese sogar induzieren [129], während Antagonisten Dyskinesien in Stärke und Dauer reduzieren [129-131]. Der genaue Mechanismus ist jedoch nicht verstanden, eine Beteiligung an dopaminergen Terminalen ist ebenso möglich wie die Regulation des Blutflusses und Permeabilität über den Locus coeruleus [93].

Moduliert wird das Zusammenspiel der Katecholamine durch glutamaterge Aktivität [132-135] und cholinerge Innervation. Die Arbeitsgruppe um *Quik et al.* konnte in mehreren Arbeiten an Knockout-Mäusen und in weiteren Tiermodellen zeigen, dass auch das nikotinerge System mit diversen Rezeptorsubtypen an der Entwicklung von Dyskinesien beteiligt ist [53]. Eine therapeutische Nutzung von Nikotin zeigte sich in Parkinsonmodellen bei Primaten, Ratten und Mäusen [53, 136]. Bei einer mehrwöchigen Therapie mit Nikotin oder nikotinerger Agonisten konnte die LID um bis zu 60% reduziert werden [136, 137]. Dieser Effekt zeigte sich jedoch nur bei Tieren mit einer moderat ausgeprägten Symptomatik und einem zumindest partiell intakten dopaminergen System [138].

Solche neuartigen Therapieansätze könnten bei einem besseren Verständnis der Pathophysiologie die bestehenden Therapiemöglichkeiten ergänzen [93, 139-141].

1.8 Fragestellung

In der Pathogenese der Parkinsonerkrankung kommt es neben einer nigrostriatalen dopaminergen Degeneration auch zu einer Beeinträchtigung des cholinergen Systems. Insbesondere finden sich in Tiermodellen Hinweise auf einen Zusammenhang mit dem Symptom der unter Levodopa-Therapie auftretenden Dyskinesie.

In dieser Arbeit wurde erstmals mittels 5IA-SPECT *in vivo* untersucht, ob sich die Dichte der nikotineren Acetylcholinrezeptoren zwischen dyskinetischen und nicht-dyskinetischen Patienten unterscheidet. Hierbei lag der Fokus auf den Basalganglien, die in der Pathophysiologie der motorischen Symptome im Mittelpunkt stehen. Um diese Pathophysiologie adäquat in die Beurteilung einzubeziehen, wurde die Dopamintransporter-Dichte in der FP-CIT-SPECT als Maß der dopaminergen Degeneration verwendet und sie mit der cholinergen Innervation in Form der nikotineren Acetylcholinrezeptor-Dichte in der 5IA-SPECT in Zusammenhang gesetzt.

Zudem erfolgte die Untersuchung von Alter, Geschlecht, Erkrankungsdauer und klinischer Symptomatik zum Ausschluss möglicher Einflussfaktoren. Neben den Messgrößen UPDRS und H&Y konzentrierten wir uns auf die Symptome REM-Schlafstörungen, Sturzereignisse, kognitive Einschränkung und depressive Stimmungslage, von denen in der Literatur ein Zusammenhang mit der cholinergen Innervation beschrieben worden war. Neben einer Beeinflussung auf unsere primäre Fragestellung untersuchten wir aber auch den generellen Zusammenhang mit der cholinergen Bildgebung in unserem Studienkollektiv.

2 Material und Methoden

2.1 Teilnehmerakquirierung

Die Patientenrekrutierung und 5IA-SPECT-Untersuchungen erfolgten an der Universitätsklinik Würzburg. Die Einwilligung des Bundesamtes für Strahlenschutz (Aktenzeichen: Z5-22463/2-2014-022), die jeweilige schriftliche Einverständniserklärung der Patienten sowie die Bewilligung der Ethikkommission mit dem Ethikvotum Nr. 197/08 lagen vor.

Das Studienkollektiv setzte sich aus Parkinsonpatienten der Universitätsklinik Würzburg zusammen, welche im Zeitraum von November 2013 bis April 2015 in stationären oder ambulanten Aufenthalten vorstellig wurden. Um den Zusammenhang mit der dopaminergen Innervation zu untersuchen, wurden vorrangig Patienten eingeschlossen, bei denen im Rahmen der Routine-Diagnostik eine FP-CIT-SPECT durchgeführt worden war.

Als Einschlusskriterien wurden definiert:

- A) eine Diagnose des idiopathischen Parkinsonsyndroms gemäß den Kriterien der *UK Parkinson's Disease Society Brain Bank* [20];
- B) eine medikamentöse Therapie, die mindestens zwei Monate vor der nuklearmedizinischen Untersuchung unverändert eingenommen wurde;
- C) für die dyskinetische Gruppe ein Vorliegen von mindestens zwei Punkten in der UPDRS Teil IV bzw. für die nicht-dyskinetische Gruppe ein Wert von null Punkten.

Zum Studienausschluss führte

- A) Nikotinkonsum bis zwei Jahre vor der cholinergen Bildgebung;
- B) eine diagnostizierte Demenz, Depression oder andere psychiatrische Krankheit;
- C) Schwangerschaft;

D) positive Testergebnisse auf eine familiäre Parkinsonerkrankung (vgl. Einschlusskriterium A).

2.2 Anthropometrische Daten

Bei Einschluss wurden bei allen Patienten Geschlecht und Alter als anthropometrische Daten erhoben.

2.3 Levodopa-induzierte Dyskinesie

Alle Patienten wurden ausführlich auf das Vorliegen einer Dyskinesie hin untersucht. Hierzu erfolgte zum einen eine Anamnese hinsichtlich des Auftretens von LID im vergangenen Jahr. Zum anderen evaluierte ein Neurologe den motorischen Zustand am Tag der cholinergen SPECT und führte eine Videodokumentation durch. Zur Validierung dieser Ersteinschätzung erfolgte anschließend anhand der Videos eine zusätzliche Bewertung durch einen gegenüber der Erstbewertung verblindeten Neurologen.

Die Dyskinesien wurde im UPDRS-IV Teil A in vier Items in mehreren Dimensionen evaluiert. Die Dauer wird hierbei in Vierteln des wachen Tages, der Behinderungsgrad von keiner bis vollständig und die Schmerzhaftigkeit von keiner bis ausgeprägt jeweils mit Punktwerten von 0-4 eingeteilt. Das anamnestische Vorhandensein morgendlicher Dyskinesien ergibt nochmals einen zusätzlichen Punkt. Wies der Patient eine positive Anamnese oder einen Wert von mindestens zwei Punkten in der UPDRS-IV Teil A (Dyskinesie im ON-Zustand) auf, wurde er den Patienten mit Levodopa-induzierter Dyskinesie (LID+) zugeordnet. War aktuell und in vergangenen Untersuchungen der Wert in der UPDRS-IV Teil A gleich null, zählte der Patient zur nicht-dyskinetischen Gruppe LID-. Ein Wert von eins entspricht einem Auftreten von Dyskinesien an weniger als einem Viertel des Tages ohne Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens und kann somit weder der Gruppe LID+ noch LID- sinnvoll zugeordnet werden. Solche Patienten wurden daher nicht in die Studie eingeschlossen (s. Einschlusskriterium C).

Tabelle 1: Kriterien zur Definition der LID-Subgruppen

| | Kriterium |
|------|---|
| LID+ | Levodopa-induzierte Dyskinesie bei Untersuchung (UPDRS-IV Teil A \geq 2) oder in der Krankheitsgeschichte im vergangenen Jahr |
| LID- | Keine Levodopa-induzierte Dyskinesie beobachtet oder bekannt (UPDRS-IV Teil A = 0) |

2.4 Klinische Symptomatik

Neben den Dyskinesien wurden die Patienten auf ihren übrigen Krankheitszustand untersucht, um das gesamte Studienkollektiv besser beschreiben und die Gruppen LID+ und LID- vergleichen zu können.

Anamnestisch wurde der Erkrankungsbeginn, d.h. der Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens motorischer Symptome, und die daraus resultierende Krankheitsdauer erfragt.

Außerdem wurde die Medikation am Tag des Scans verzeichnet und die tägliche Levodopadosis (engl. = Levodopa-equivalent-daily-dose, LEDD) berechnet. Hierbei erfolgte eine Umrechnung sämtlicher Medikamente mit Einfluss auf die Parkinsonerkrankung auf eine tägliche Gesamtdosis mittels des Umrechnungsschlüssels von *Tomlinson et al.* [142], z.B. 100 mg Levodopa = 133 mg Levodopa+COMT = 2,1 mg Pramipexol = 5 mg Ropinirol = 3,3 mg Rotigotin = 10 mg Apomorphin = 10 mg Selegilin (oral) = 1 mg Rasagilin = 100 mg Amantadin.

Zur Abschätzung der Schwere der Erkrankung erfolgten am Tag der 5IA-SPECT eine klinische Untersuchung und Videodokumentation des modifizierten Hoehn&Yahr-Stadiums sowie der UPDRS-III durch einen Neurologen. Analog zur Validierung der Dyskinesien wurden auch diese Videos durch einen verblindeten zweiten Neurologen zusätzlich beurteilt und aus dieser zweifachen Bewertung Mittelwerte gebildet. Sieben Patienten (vier Männer, drei Frauen) wurden nicht videodokumentiert, so dass man hier die Erstbewertungen mit H&Y-Stadien und UPDRS-III verglich, die im Rahmen des stationären Aufenthalts ermittelt wurden.

Nach der nuklearmedizinischen Untersuchung erfolgte eine Befragung der Patienten über im häuslichen Rahmen auftretende Symptome. Als Maß der Gangsicherheit im Alltag wurden Sturzereignisse im vergangenen Jahr abgefragt. Hierbei wurden lediglich Sturzereignisse, welche durch Symptome der Parkinsonerkrankung verursacht worden waren, gezählt. Sturzereignisse bedingt durch andere Faktoren wie Unfallereignisse oder Synkopen wurden ausgeschlossen. Auf diese Weise wurden Patienten mit Sturzereignis der Subgruppe Falls+ und ohne Sturzereignis der Gruppe Falls- zugeteilt.

Zudem wurde das Vorkommen von REM-Schlafstörungen ermittelt. Zunächst wurde den Patienten die vielfältige Ausprägung der RBD von lebensechten, ausgelebten Träumen bis hin zu unwillkürlichen Bewegungen im Tiefschlaf, welche vom Bettnachbar registriert oder auch zu einer Aufwachreaktion führen können, erläutert. Anschließend wurde eine Ja-/Nein-Antwort auf das Vorkommen solcher Symptome abgefragt und die Patienten in die Subgruppen mit (RBD+) und ohne bekannte RBD (RBD-) unterteilt.

Tabelle 2: Kriterien zur Definition der symptomatischen Subgruppen

| | Kriterium |
|--------|--|
| RBD+ | Vorkommen einer REM-Schlafstörung in der Anamnese |
| RBD- | Kein Vorkommen einer REM-Schlafstörung in der Anamnese |
| Falls+ | Mindestens ein Parkinson-bedingter Sturz im vergangenen Jahr |
| Falls- | Kein Parkinson-bedingter Sturz im vergangenen Jahr |

Bei bekannten neuropsychiatrischen Diagnosen wie Depression oder Demenz erfolgte ein Ausschluss der Patienten (s. Kap. 2.1, Ausschlusskriterien). Zusätzlich wurden alle Patienten mittels standardisierter Fragebögen am Tag des 5IA-Scans auf neuropsychiatrische Symptome getestet, um hier eventuelle nicht-diagnostizierte Unterschiede zwischen den Gruppen LID+ und LID- zu erkennen und eine Beeinflussung der cholinergen Ergebnisse auszuschließen.

Zum Screening auf kognitive Beeinträchtigung wurde die Mattis Demenz Skala (MDS), bei der maximal 144 Punkte in fünf Teilbereichen erreicht werden können [143], und der *Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment* (PANDA) eingesetzt. Letzterer bietet als Screeningtest neben dem fünfteiligen altersadaptierten kognitiven Bereich mit maximal erreichbaren 30 Punkten drei Stimmungsfragen mit jeweils Werten von 0-3. Mit diesem

PANDA-Stimmungstest und dem Beck Depression Inventar (BDI), bei dem aus 21 Aussage-Gruppen die am ehesten zutreffende jeweils zwischen 0 (keine Symptomatik) und 3 (maximal ausgeprägte Symptomatik) ausgewählt wird [144] , wurde die Stimmungslage abgefragt. Eine Einschätzung der exekutiven Fähigkeiten wurde mittels *Frontal Lobe Assessment Battery* (FAB) in 6 metrischen Items von 0-3 [145] und durch die Zeiten im *Trail making Test* (TM) A (Verarbeitungsgeschwindigkeit), B (Flexibilität) sowie durch den Quotienten B/A [146] getroffen.

Durch den spezifisch für die Parkinsonerkrankung entwickelten PANDA-Fragebogen [147, 148] wurden zudem Subgruppen in Hinsicht auf milde kognitive Beeinträchtigung (mild cognitive impairment = MCI) und depressive Stimmungslage (DEP) gebildet. Für die Patienten mit einer MCI (MCI+) wurde ein sensitiver Wert im PANDA von weniger als 14 definiert [149], ein Wert von mindestens 14 definierte die Gruppe „MCI-“. Auf eine genauere Untersuchung z.B. von MCI-Subgruppen gemäß Movement Disorder Society Task Force Kriterien [150] verzichteten wir, da in der vorliegenden Studie vorrangig Auswirkungen von LIDs auf das cholinerge System untersucht wurden.

Zur Einteilung hinsichtlich depressiver Stimmungslage entschieden wir uns für eine kombinierte Definition aus dem parkinson-spezifischem PANDA-Stimmungstest und dem Beck Depression Inventar, da die Anwendung mehrerer Tests generell empfohlen wird [151]. Der BDI fragt zahlreiche Items (z.B. Scham, Appetitlosigkeit) ab, die auch bei Parkinsonpatienten mit normaler Stimmungslage häufig pathologisch beantwortet werden. Die im PANDA-Stimmungstest übliche Grenze von größer als 4 [152] verschoben wir bei gleichzeitiger Anwendung der weiteren Definition (>10 im BDI) zugunsten einer höheren Sensitivität nach unten.

Tabelle 3: Kriterien zur Definition der neuropsychiatrischen Subgruppen

| | Kriterium |
|------|--|
| MCI+ | PANDA < 14 |
| MCI- | PANDA ≥ 14 |
| DEP+ | BDI > 10 und zugleich PANDA-Stimmung ≥ 4 |
| DEP- | BDI ≤ 10 und/oder PANDA-Stimmung < 4 |

2.5 5IA-SPECT

2.5.1 Geräte und Aquisitionsparameter

Die 5IA-SPECT der Parkinsonpatienten wurde in der Nuklearmedizinischen Klinik der Universitätsklinik Würzburg bei laufender Medikation durchgeführt. Die Aufnahmen erfolgten 240 Minuten nach intravenöser Injektion von durchschnittlich 187,1 (IQR 182,9-192,2) MBq 5IA-85380 mit einem 2-Kopf-Kamera-SPECT/CT-System (Symbia T2; Siemens, Erlangen, Deutschland), das mit einem MELP-Kollimator (engl. = medium-energy low penetration) ausgestattet war. Der Zeitpunkt der Aufnahme von vier Stunden nach Injektion wurde gemäß bekannter Kinetik-Modelle bei gesunden Probanden [61] gewählt.

Eine Schilddrüsenblockade mittels 690mg Perchlorat (30 Tropfen Irenat®, Bayer) erfolgte 30-40 Minuten vor der Tracer-Applikation. Folgende Aufnahmeparameter wurden gewählt: 60 Projektionen von je 40 s, Photopeak-Fenster von 159 keV \pm 15%, Matrixgröße 128 x 128, Zoomfaktor 1,23. Die Rekonstruktion erfolgte mit der Software OSEM 3D einschließlich einer Auflösungswiederherstellung mit 8 Subsets, 8 Iterationen und 8mm Gauss-Filter wie vorbeschrieben [153]. Zudem wurde eine Streustrahlenabschätzung mittels dreifacher Energiefenster durchgeführt. Die Schwächungskorrektur erfolgte mittels low-dose-CT mit 130 kV, Schichtdicke 0,5 cm und einer Aufnahmezeit von 0,8 s, rekonstruiert mit einem B08s Kern. Die Rekonstruktion wurde mit der Herstellersoftware durchgeführt (e.soft, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland).

Abbildung 4 zeigt beispielhaft drei zusammenhängende Transversalschnitte einer 5IA-SPECT eines Patienten. Auf den Fusionsbildern der nuklearmedizinischen Bildgebung mit einem patienteneigenen MRT-Bilddatensatz wird der Thalamus als Ort der größten Tracerdichte erkennbar sowie die weiter frontal liegenden Basalganglien.

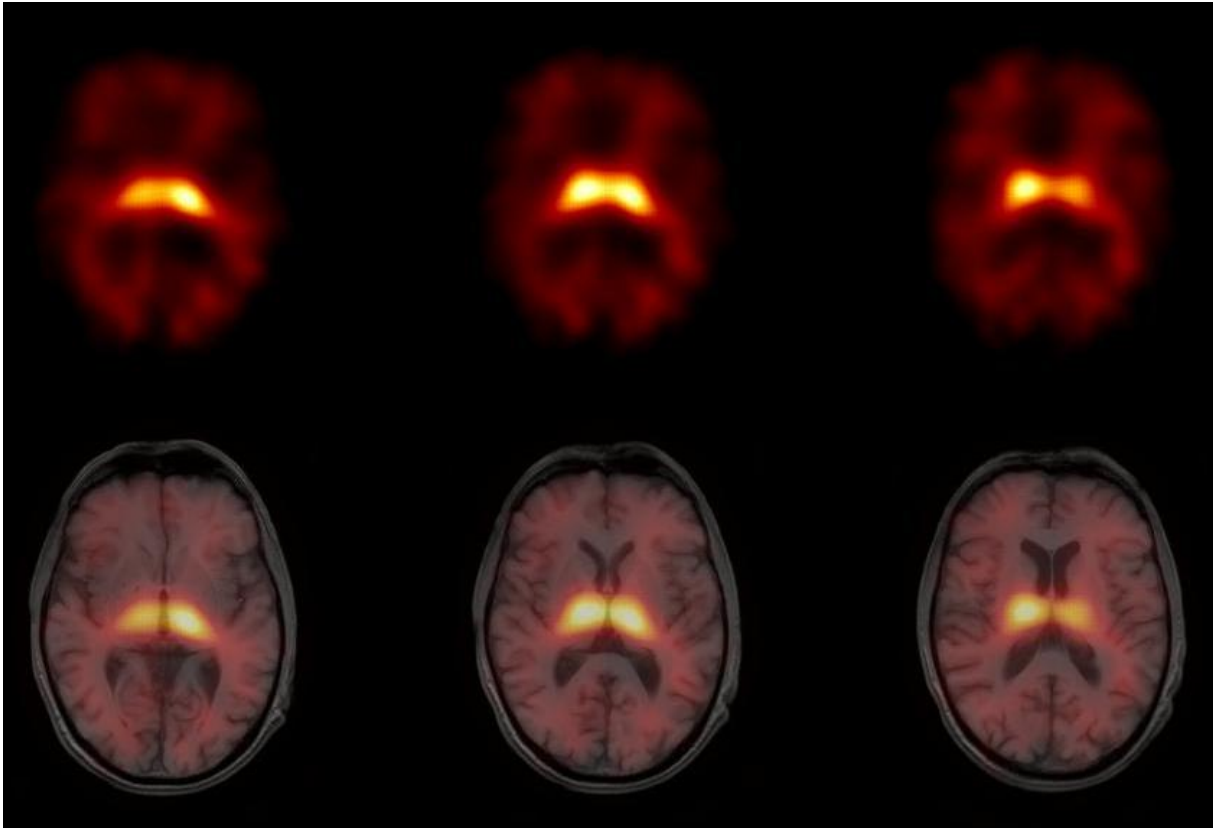


Abbildung 4: Drei zusammenhängende Transversalschnitte einer 5IA-SPECT und anatomische Darstellung durch Fusion mit dem zugehörigen MRT-Datensatz

2.5.2 Bildanalyse

Die Analyse der rekonstruierten 5IA-Bilddatensätze führte ein erfahrener Nuklearmediziner mit dem PFUS-Modul der Software PMOD (Version 3.6, PMOD Technologies Ltd., Zürich, Schweiz) durch. Nach einer ersten qualitativen Begutachtung wurden die Bildgebungsdaten räumlich auf die SPECT-Vorlage des *Montreal Neurological Institute Atlas* [154] normalisiert und geglättet (8 mm full width half maximum). Die so auf einen standardisierten Raum übertragenen individuellen Bilder wurden dann in 67 vordefinierte Hirnregionen, sogenannte *Volumes of Interest (VOI)* des *Automated Anatomical Labeling brain atlas* [155], eingeteilt. Für jede dieser Regionen wurde der durchschnittliche Zerfall des Radionuklids pro Voxel (engl. = Counts/Voxel, Ct/Vx) berechnet.

Da keine Referenzregion bekannt ist, die frei von nAChR als Zielstruktur des Tracers ist, wurde der Uptake des gesamten Gehirns als Referenz verwendet [41, 71]. Somit erhält man

ein relatives nicht-spezifisches Bindungspotential (BP_{5IA}), in das neben der spezifischen Bindung an die Zielstruktur auch die unspezifische Bindung an weitere in dieser Region vorhandene Strukturen Eingang findet [55]. Es errechnet sich für jeden Patienten als Verhältnis der durchschnittlichen Zerfälle pro Voxel je VOI zum durchschnittlichen Zerfall pro Voxel des gesamten Gehirns, d.h. dem Durchschnitt aller 67 gemessenen Hirnareale gewichtet nach Größe:

$$BP_{5IA} = \frac{\text{durchschnittliche Ct/Vx (VOI)}}{\text{durchschnittliche Ct/Vx (gesamtes Gehirn)}}$$

Verhältnissbildung für jede Region und jeden Patienten, vgl. *Terriere et al.* [71]

Um nicht nur die Bindungspotentiale der rechten und linken Hemisphäre vergleichen zu können wurde als Maß der dopaminergen Degeneration die DAT-Dichte der jeweiligen Gebiete in der FP-CIT-SPECT verwendet. Dies ermöglichte einen Vergleich von mehr oder weniger degenerierten Hirnregionen der Patienten unabhängig der symptomatisch dominierenden Halbseite.

2.6 FP-CIT-SPECT

Einige Patienten erhielten im Rahmen ihrer klinischen Vorgeschichte eine FP-CIT-SPECT. Diese Methode stellt die Dichte des DAT dar und ermöglicht somit ein semiquantitatives Maß der dopaminergen Degeneration. Zur bestmöglichen Vergleichbarkeit verwendeten wir nur SPECT-Untersuchungen, die ebenfalls in der Nuklearmedizinischen Klinik der Universitätsklinik Würzburg und zeitlich mit maximal einem Jahr Abstand zur 5IA-SPECT akquiriert wurden.

2.6.1 Geräte und Aquisitionsparameter

Etwa 30-40 Minuten nach Schilddrüseblockade mittels 690mg Perchlorat p.o. wurden $181,6 \pm 5,1$ MBq FP-CIT (Datscan®, GE-Health, Amersham, UK) intravenös appliziert. Nach 180 Minuten wurde die SPECT des Gehirns mit demselben Gerät wie die 5IA-SPECT, einer mit einem MELP-Kollimator bestückten 2-Kopf-Kamera (Symbia T2; Siemens, Erlangen, Deutschland), durchgeführt.

Sämtliche Aufnahme- und Rekonstruktionsparameter wurden analog zur 5IA-SPECT gewählt (s.o.).

Abbildung 5 zeigt beispielhaft drei zusammenhängende Transversalschnitte einer FP-CIT-SPECT eines Patienten. Auf den Fusionsbildern der nuklearmedizinischen Bildgebung mit einem patienteneigenen MRT-Bilddatensatz sind die Basalganglien als Ort der größten Tracerdichte deutlich erkennbar.

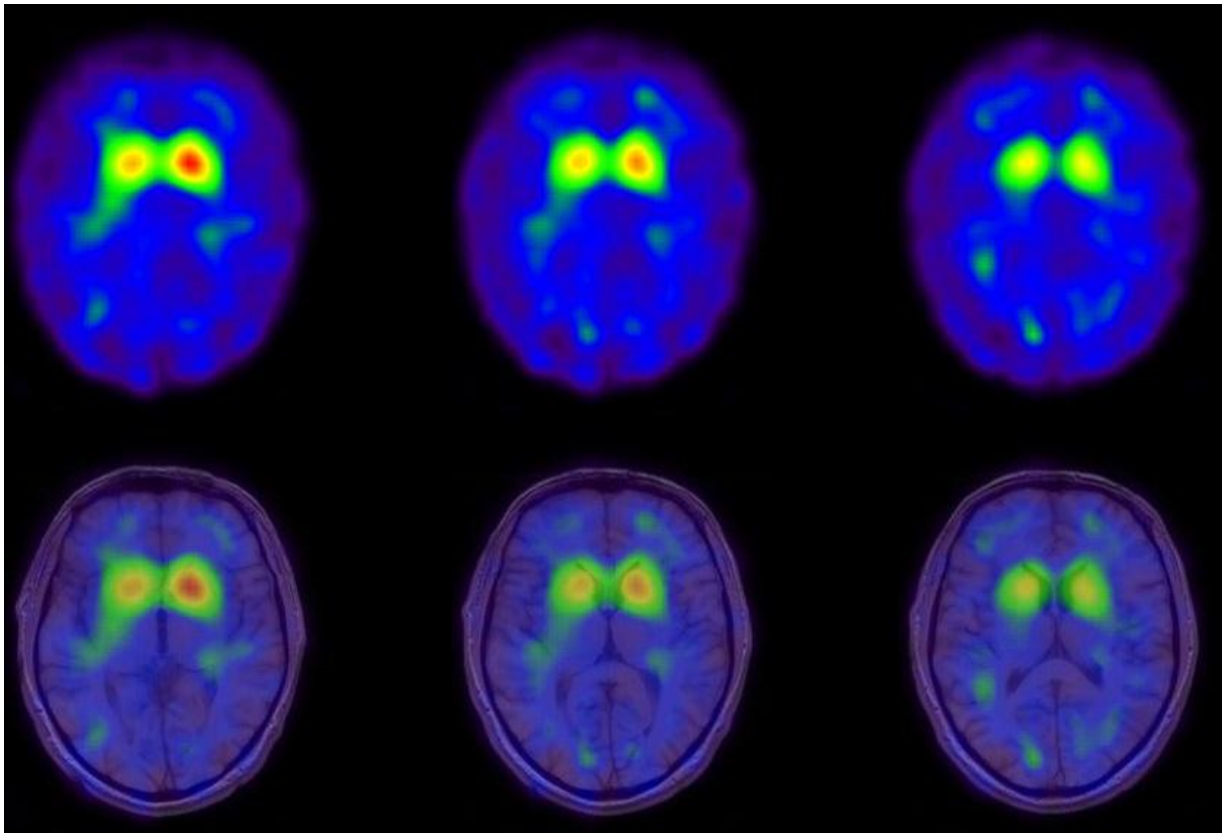


Abbildung 5: Drei zusammenhängende Transversalschnitte einer FP-CIT-SPECT und anatomische Darstellung durch Fusion mit zugehörigem MRT-Datensatz

2.6.2 Bildanalyse

Die Analysen wurden ebenfalls mit dem PFUS-Modul der Software PMOD (Version 3.6, PMOD Technologies Ltd., Zürich, Schweiz) von einem darin geübten Nuklearmediziner durchgeführt. Die individuellen Datensätze wurden in AC-PC-Richtung neu ausgerichtet. Anschließend wurden drei konsekutive transaxiale Schnitte, die das Striatum bei maximalem

Uptake und den occipitalen Kortex enthielten, ausgewählt und zu einem Referenzschnitt aufsummiert. Darauf wurden VOI eines standardisierten VOI-Sets gelegt, das paarige VOI für die bilateralen Areale von Nucleus caudatus, Putamen, Striatum sowie Okzipitallappen enthielt.

Die okzipitale Region fungierte als Referenz für das unspezifische Bindungspotential von FP-CIT. Auf die Bestimmung eines unspezifischen Bindungspotentials im Plasma wurde bei dieser klinisch indizierten Untersuchung verzichtet. Durch Subtraktion dieses Hintergrundwertes erhält man das spezifische Bindungspotential von FP-CIT (BP_{FP-CIT}) an die Zielstruktur für das Putamen, den Nucleus caudatus und das gesamte Striatum gemäß folgender Formel:

$$BP_{FP-CIT} = \frac{\text{durchschnittliche Ct/Vx(striatale VOI)} - \text{durchschnittliche Ct/Vx(okzipitale VOI)}}{\text{durchschnittliche Ct/Vx(okzipitale VOI)}}$$

Zur besseren Beschreibung der Werte wurde zudem dokumentiert, welche Körperhälfte der Patienten stärkere Symptome zeigte. Dies ermöglichte eine Einordnung der Bindungspotentiale ipsi- bzw. kontralateral zur stärker betroffenen Halbseite. Bei Patienten mit einer bilateralen Erkrankung gilt kontralateral als die Hemisphäre des stärker ausgeprägten Verlustes an dopaminergen Transportern, d.h. des geringeren striatalen BP_{FP-CIT} [156].

2.7 Statistische Auswertung

Die Normalverteilung der Daten wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test überprüft und zur optischen Kontrolle die Verteilung in einem Q-Q-Normalverteilungsplot dargestellt. In sämtlichen Tabellen werden Mittelwert \pm Standardabweichung der parametrischen und zur besseren Vergleichbarkeit auch der nicht-parametrischen Daten angegeben. In einem solchen Fall sind im Anhang in Kapitel 6.4 korrekterweise Median und Interquartilbereich (IQR) der nicht-parametrischen Daten für jede Tabelle aufgeführt.

Unterschiede zwischen Gruppen wurden bei nicht-parametrischen Daten mittels Mann-Whitney-U-Test und bei parametrischen Daten mittels beidseitigem t-Test für zwei unverbundene Gruppen auf Signifikanz getestet.

Werte verschiedener Hirnareale eines Patienten wurden wie gepaarte Stichproben behandelt und daher der paarweise t-Test bei parametrischen und der Wilcoxon-Vorzeichenrangtest bei nicht-parametrischen Daten zum Test auf signifikante Unterschiede angewandt.

Die Verteilung kategorisierter Variablen, in unserem Fall der klinischen Subgruppen in den Gruppen LID+ und LID-, wurde aufgrund der geringen Gruppengröße mit dem Fisher-exakt-Test auf signifikante Unterschiede getestet.

Für einen p-Wert kleiner als 0,05 wurden Unterschiede als signifikant, für $p < 0,01$ als hoch signifikant und für $p < 0,001$ als höchst signifikant gewertet. Ergebnisse mit p-Werten zwischen 0,05 und 0,10 zählten als Trend. Sämtlichen Signifikanzprüfungen lag eine zweiseitige Fragestellung zu Grunde.

Für die Darstellung von Zusammenhängen wurde Spearmans Rangkorrelationskoeffizient ρ berechnet und als Signifikanz die Wahrscheinlichkeit der Abweichung von der Nullhypothese angegeben.

Die statistische Analyse wurde mit kommerziell erhältlichen Softwareprogrammen durchgeführt (SPSS 23, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA; JMP 5.1, SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA).

3 Ergebnisse

3.1 Anthropometrische Daten

Zahlreiche Patienten wurden in ambulanten und stationären Aufenthalten an der neurologischen Klinik und Poliklinik der Universität Würzburg auf eine mögliche Studienteilnahme angesprochen. Insgesamt 49 Patienten bekundeten prinzipielles Interesse und wurden ausführlich durch einen Arzt über den Studienverlauf aufgeklärt. Davon lehnten acht Patienten nach der Information grundsätzlich einen Einschluss ab, für acht war die Teilnahme aus organisatorischen (Termine, Anreise, Anfahrtswege) und für sieben aus gesundheitlichen Gründen nicht möglich.

So wurden 26 Parkinsonpatienten für die vorliegende Studie rekrutiert, wovon 17 männlich und neun weiblich waren. Ihr mittleres Alter lag bei $63,7 \pm 9,2$ Jahren.

Männer wiesen mit $62,5 \pm 7,2$ Jahren gegenüber Frauen mit $66,1 \pm 12,4$ Jahren ein geringeres, jedoch nicht signifikant unterschiedliches ($p=0,44$) Alter auf.

3.2 Levodopa-induzierte Dyskinesie

Von den insgesamt 26 Parkinsonpatienten ließen sich 15 (acht Männer, sieben Frauen) der dyskinetischen Gruppe (LID+) zuordnen. Davon zeigten zwölf (sieben Männer, fünf Frauen) eine Levodopa-induzierte Dyskinesie in der Videodokumentation, drei (ein Mann, zwei Frauen) berichteten lediglich von unwillkürlichen Bewegungen. Elf Patienten (neun Männer, zwei Frauen) ließen sich der nicht-dyskinetischen Gruppe (LID-) zuordnen, da sie weder anamnestisch noch in der Videodokumentation Dyskinesien aufwiesen.

Die LID+-Gruppe war mit $61,1 \pm 9,7$ Jahren tendenziell jünger als die nicht-dyskinetische Gruppe mit $67,3 \pm 7,6$ Jahren bei $p<0,10$. In der Geschlechterverteilung unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant ($p=0,22$). Tabelle 4 zeigt eine Darstellung der Daten.

Tabelle 4: Anthropometrische Daten der Gruppen gemäß LID

| | LID+ | LID- | p-Wert |
|---------------------------------|-------------|-------------|---------------|
| Alter (Jahre) | 61,1 ± 9,7 | 67,3 ± 7,6 | <0,10 |
| Geschlecht (n(♂) / n(♀)) | 8 / 7 | 9 / 2 | 0,22 |

3.3 Klinische Symptomatik

3.3.1 Studienkollektiv

Bei Erhebung der klinischen Daten zeigte sich das Alter bei Primärdiagnose von durchschnittlich 54,4 ± 11,2 Jahren bei einer Erkrankungsdauer von im Median 9 (7-12) Jahren. Die Patienten wiesen bei der Untersuchung eine UPDRS-III von 20,8 ± 10,5 und ein H&Y-Stadium von 2 (2,0-2,5) auf. Die durchschnittliche LEDD betrug 822 ± 369. Die Daten fasst Tabelle 5 zusammen.

Tabelle 5: Klinische Daten des Studienkollektivs

| | Werte | Minimaler / Maximaler Wert |
|---|--------------|-----------------------------------|
| Alter bei Primärdiagnose (Jahre) | 54,4 ± 11,2 | 33 / 75 |
| Erkrankungsdauer in (Jahre) | 9 (7-12) | 1 / 33 |
| UPDRS-III | 20,8 ± 10,5 | 1 / 40 |
| H&Y-Stadium | 2 (2,0-2,5) | 1,5 / 4 |
| LEDD (mg) | 822 ± 369 | 250 / 1784 |

Es wurden 25 der 26 Patienten zu REM-Schlafstörungen und Sturzereignissen befragt. Ein Patient (männlich) wurde trotz mehrfachen Kontaktversuchen nicht erreicht. Bei guter motorischer Beweglichkeit in der UPDRS und fehlenden Hinweisen auf Sturzereignisse in ärztlicher Dokumentation ließ er sich mit hinreichender Sicherheit der Subgruppe Falls- zuordnen. Allerdings war es nicht möglich, die Lebensprävalenz für RBD mit ausreichender Gewissheit zu ermitteln, so dass er keiner derartigen Subgruppe zugeordnet wurde.

Von den übrigen Patienten gaben 16 (zehn Männer, sechs Frauen) Symptome einer REM-Schlafstörungen an (RBD+), neun Patienten (sechs Männer, drei Frauen) gaben an, nicht an solchen Beschwerden zu leiden (RBD-).

Im Jahr vor dem cholinergen Scan stürzten vier Patienten (drei Männer, eine Frau) mindestens einmal bedingt durch ihre Parkinsonerkrankung (Falls+), bei 22 Patienten (14 Männer, acht Frauen) waren keine derartigen Sturzereignisse aufgetreten (Falls-).

Nur ein Patient (in der Gruppe LID-) berichtete sowohl von RBD, als auch von einem Sturzereignis im vergangenen Jahr.

Die Ergebnisse der Testung auf neuropsychiatrische Symptome am Tag des Scans mittels standardisierter Fragebögen zeigt Tabelle 6.

Zwei Teilnehmer (ein Mann, eine Frau) beendeten den *Trail making Test* nicht, eine Teilnehmerin absolvierte den Test ohne Zeitnahme. Daher finden sich in Tabelle 6 exakte Zeiten für die *Trail making Tests* und ein genaues Verhältnis aus B/A nur für 23 Patienten.

Tabelle 6: Ergebnisse der neuropsychiatrischen Untersuchung des Studienkollektivs

| | Werte | Minimaler / Maximaler Wert |
|-------------------------|---------------|-----------------------------------|
| MDS | 140 (135-143) | 115 / 144 |
| PANDA | 21,8 ± 6,6 | 4 / 30 |
| PANDA Stimmung | 2 (1-3) | 0 / 8 |
| BDI | 7 (5-13) | 2 / 23 |
| FAB | 16 (13-17) | 10 / 18 |
| TM Teil A (n=23) | 51 (42-59) | 27 / 114 |
| TM Teil B (n=23) | 120 (84-154) | 52 / 500 |
| TM B/A (n=23) | 2,3 (2,0-3,1) | 1,3 / 5,6 |

Legende: MDS: Mattis Demenz Skala; PANDA: Parkinson Demenz Assessment; BDI: Beck Depression Inventar; TM: Trail making Test

Gemäß der in Kapitel 2.4 genannten Definitionen wurden Subgruppen gebildet. Von den befragten 26 Patienten wiesen drei (ein Mann, zwei Frauen) im PANDA einen Wert <14 und somit eine milde kognitive Beeinträchtigung auf (MCI+). Der Gruppe MCI- ließen sich 23 Patienten zuordnen.

Eine depressive Stimmungslage am Tag der Befragung zeigten nach unserer Definition (DEP+ bei BDI >10 sowie zugleich PANDA-Stimmung ≥ 4) fünf Patienten (zwei Männer, drei Frauen). Die Gruppe DEP- umfasste somit 21 Patienten.

3.3.2 Gruppen hinsichtlich Levodopa-induzierter Dyskinesie

Das Alter bei Primärdiagnose war mit $50,4 \pm 11,5$ Jahren in der LID+-Gruppe gegenüber $60,0 \pm 8,3$ Jahren in der Gruppe der LID- mit $p=0,03$ signifikant geringer. UPDRS-III, LEDD, Erkrankungsdauer und H&Y-Stadium unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen LID+ und LID-, was Tabelle 7 zeigt.

Tabelle 7: Klinische Daten der Gruppen hinsichtlich Levodopa-induzierter Dyskinesie

| | LID+ | LID- | p-Wert |
|---|-----------------|----------------|--------|
| Alter bei Primärdiagnose (Jahre) | $50,3 \pm 11,5$ | $60 \pm 8,3$ | 0,03 |
| UPDRS-III | $19,5 \pm 11,4$ | $22,5 \pm 9,5$ | 0,50 |
| LEDD | 900 ± 278 | 714 ± 459 | 0,21 |
| Erkrankungsdauer (Jahre) | $11,5 \pm 2,4$ | $7,5 \pm 3,9$ | 0,26 |
| H&Y-Stadium | $2,4 \pm 0,8$ | $2,4 \pm 0,5$ | 0,65 |

Die Verteilung der Symptome RBD und Sturzereignisse unterschied sich nicht signifikant in den hinsichtlich der Dyskinesie gebildeten Gruppen LID+ und LID-. Die genaue Aufteilung stellt Tabelle 8 dar.

Tabelle 8: Verteilung der klinischen Subgruppen in den Gruppen gemäß LID

| | Studienkollektiv | | LID+ | LID- | p-Wert |
|---------------|------------------|-------|------|------|--------|
| RBD+ | 16 | 64,0% | 9 | 7 | 0,69 |
| RBD- | 9 | 36,0% | 6 | 3 | |
| Falls+ | 4 | 15,4% | 3 | 1 | 0,61 |
| Falls- | 22 | 84,6% | 12 | 10 | |

Für 12 der 15 dyskinetischen Patienten erhielten wir exakte Werte im *Trail making Test* (vgl. oben, Studienkollektiv). Sämtliche Ergebnisse der Fragebögen unterschieden sich nicht signifikant zwischen der dyskinetischen und nicht-dyskinetischen Gruppe (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Ergebnisse der neuropsychiatrischen Testung in den Gruppen gemäß LID

| | LID+ | LID- | p-Wert |
|-----------------------|---------------|---------------|--------|
| MDS | 140 (128-143) | 140 (138-143) | 0,38 |
| PANDA | 20,9 ± 7,5 | 23,0 ± 5,1 | 0,41 |
| PANDA Stimmung | 1 (0-3) | 2 (1-5) | 0,54 |
| BDI | 7 (5-13) | 6 (4-14) | 0,61 |
| FAB | 14,9 ± 2,5 | 15,1 ± 2,4 | 0,82 |
| TM Teil A | 59,4 ± 26,8 | 49,5 ± 10,8 | 0,27 |
| TM Teil B | 130 (79-254) | 119 (84-154) | 0,88 |
| TM B/A | 2,2 (2,0-3,2) | 2,5 (1,9-2,7) | >0,99 |

Analog dazu unterschied sich auch die Verteilung der Patienten mit einer depressiven Stimmungslage und milden kognitiven Beeinträchtigung nicht signifikant in den Gruppen LID+ versus LID-. Für die genauere Aufteilung siehe Tabelle 10.

Tabelle 10: Verteilung der neuropsychiatrischen Subgruppen in den Gruppen gemäß LID

| | LID+ | | LID- | | p-Wert |
|-------------|------|-------|------|-------|--------|
| DEP+ | 3 | 20,0% | 2 | 18,2% | >0,99 |
| DEP- | 12 | 80,0% | 9 | 81,8% | |
| MCI+ | 2 | 13,3% | 1 | 9,1% | >0,99 |
| MCI- | 13 | 86,7% | 10 | 90,9% | |

3.4 Auswertung der FP-CIT-SPECT

3.4.1 Studienkollektiv

Von den 26 Parkinsonpatienten hatten 22 Patienten (14 Männer, acht Frauen) in ihrem klinischen Krankheitsverlauf eine Bildgebung mit FP-CIT mit maximal einem Jahr Abstand zum cholinergen Scan erhalten.

Tabelle 11 zeigt eine Auflistung der spezifischen Bindungspotentiale im Studienkollektiv je VOI. Bei der Beurteilung der Areale gemäß ihrer hemisphärischen Lage ergab sich kein signifikanter Unterschied zur Gegenseite. Beim Vergleich der Bindungspotentiale, eingeteilt nach ihrer Lage zur stärker betroffenen Körperhälfte (s. Kapitel 2.6.2), unterschieden sich diese jedoch hochsignifikant ($p < 0,001$). Der durchschnittliche spezifische Uptake im Nucleus

caudatus ipsilateral zur symptomatisch stärker betroffenen Halbseite betrug $1,82 \pm 0,67$, kontralateral $1,52 \pm 0,52$. Im ipsilateralen Putamen maß er $1,46 \pm 0,52$ und auf der kontralateralen Seite $1,13 \pm 0,42$. Das ipsilaterale Striatum wies ein Bindungspotential von $1,58 \pm 0,56$ auf, das kontralaterale $1,27 \pm 0,44$.

Tabelle 11: Spezifische FP-CIT-Bindungspotentiale im Studienkollektiv, hemisphärische Lage bzw. Lage im Verhältnis zur stärker betroffenen Körperhälfte

| | BP_{FP-CIT} | p-Wert bei Vergleich mit Gegenseite |
|---------------------------------------|----------------------------|--|
| Nucleus caudatus links | $1,63 \pm 0,54$ | 0,46 |
| Nucleus caudatus rechts | $1,70 \pm 0,69$ | |
| Putamen links | $1,29 \pm 0,44$ | 0,99 |
| Putamen rechts | $1,29 \pm 0,56$ | |
| Striatum links | $1,41 \pm 0,45$ | 0,80 |
| Striatum rechts | $1,44 \pm 0,59$ | |
| Nucleus caudatus ipsilateral | $1,82 \pm 0,67$ | <0,001 |
| Nucleus caudatus kontralateral | $1,52 \pm 0,52$ | |
| Putamen ipsilateral | $1,46 \pm 0,52$ | <0,001 |
| Putamen kontralateral | $1,13 \pm 0,42$ | |
| Striatum ipsilateral | $1,58 \pm 0,56$ | <0,001 |
| Striatum kontralateral | $1,27 \pm 0,44$ | |

Beim Vergleich der FP-CIT-Bindungspotentiale zwischen den Regionen Putamen und Nucleus caudatus zeigten sich ipsi- wie contralateral ein starker, höchstsignifikanter Korrelationskoeffizient (ipsilateral $\rho=0,87$, $p<0,0001$; contralateral $\rho=0,80$, $p<0,0001$).

3.4.2 Gruppen hinsichtlich Levodopa-induzierter Dyskinesie

Im Vergleich der dyskinetischen mit den nicht-dyskinetischen Patienten unterschieden sich die FP-CIT-Bindungspotentiale in keinem untersuchten Areal signifikant, siehe hierzu Tabelle 12.

Tabelle 12: Spezifische FP-CIT-Bindungspotentiale der Basalganglien in den Gruppen gemäß LID

| | LID+ | LID- | p-Wert |
|---------------------------------------|-------------|-------------|--------|
| Nucleus caudatus ipsilateral | 1,82 ± 0,67 | 1,80 ± 0,70 | 0,95 |
| Nucleus caudatus kontralateral | 1,60 ± 0,54 | 1,41 ± 0,50 | 0,42 |
| Putamen ipsilateral | 1,40 ± 0,50 | 1,54 ± 0,57 | 0,55 |
| Putamen kontralateral | 1,16 ± 0,48 | 1,08 ± 0,36 | 0,74 |
| Striatum ipsilateral | 1,55 ± 0,55 | 1,63 ± 0,61 | 0,74 |
| Striatum kontralateral | 1,32 ± 0,49 | 1,20 ± 0,39 | 0,55 |

3.5 Auswertung der 5IA-SPECT

3.5.1 Studienkollektiv

Die Anpassung und Einteilung der VOI mittels PMOD entsprach in der visuellen Begutachtung durch einen darin routinierten Nuklearmediziner den tatsächlichen Hirnregionen bei 25 der 26 Patienten. Lediglich bei einer Patientin erschien die automatische Anpassung bedingt durch weite Liquorräume suboptimal.

Die Voxelgröße der automatisch definierten Basalganglien-VOI und ihre durchschnittlichen Bindungspotentiale sind in Tabelle 13 dargestellt. Die BP_{5IA} zeigten sich in beiden Hemisphären in den Putamina hoch signifikant größer als in den jeweiligen Nuclei caudati ($p < 0,001$ links, $p < 0,001$ rechts). In den beiden Striata lagen mittlere Bindungspotentiale vor, bedingt durch ihre Definition als gewichteter Durchschnitt aus den beiden anderen Arealen.

Der Nucleus caudatus und das Striatum wiesen in der linken Hemisphäre geringere Werte als rechtshemisphärisch auf, im Putamen lag auf der rechten Seite ein kleiner Wert vor als der linken. Dieser Unterschied zeigte sich jedoch lediglich in den Nuclei caudati mit $p = 0,01$ signifikant, nicht in den übrigen Arealen, wie ebenfalls Tabelle 13 zeigt.

Tabelle 13: 5IA-Bindungspotentiale im Studienkollektiv (n=26)

| | VOI-Größe (Voxel) | BP _{5IA} | p-Wert für Vergleich mit Gegenseite |
|--------------------------------|----------------------|-------------------|--|
| Gesamtes Gehirn | 185405 | 1,00 | |
| Nucleus caudatus links | 962 | 0,87 ± 0,25* | 0,01 |
| Nucleus caudatus rechts | 994 | 1,00 ± 0,31** | |
| Putamen links | 1009 | 1,50 ± 0,23* | 0,10 |
| Putamen rechts | 1064 | 1,42 ± 0,19** | |
| Striatum links | 1971 | 1,19 ± 0,20 | 0,42 |
| Striatum rechts | 2058 | 1,21 ± 0,18 | |

p-Werte für den Vergleich des Nucleus caudatus mit dem Putamen: * links p<0,001 ; ** rechts p<0,001

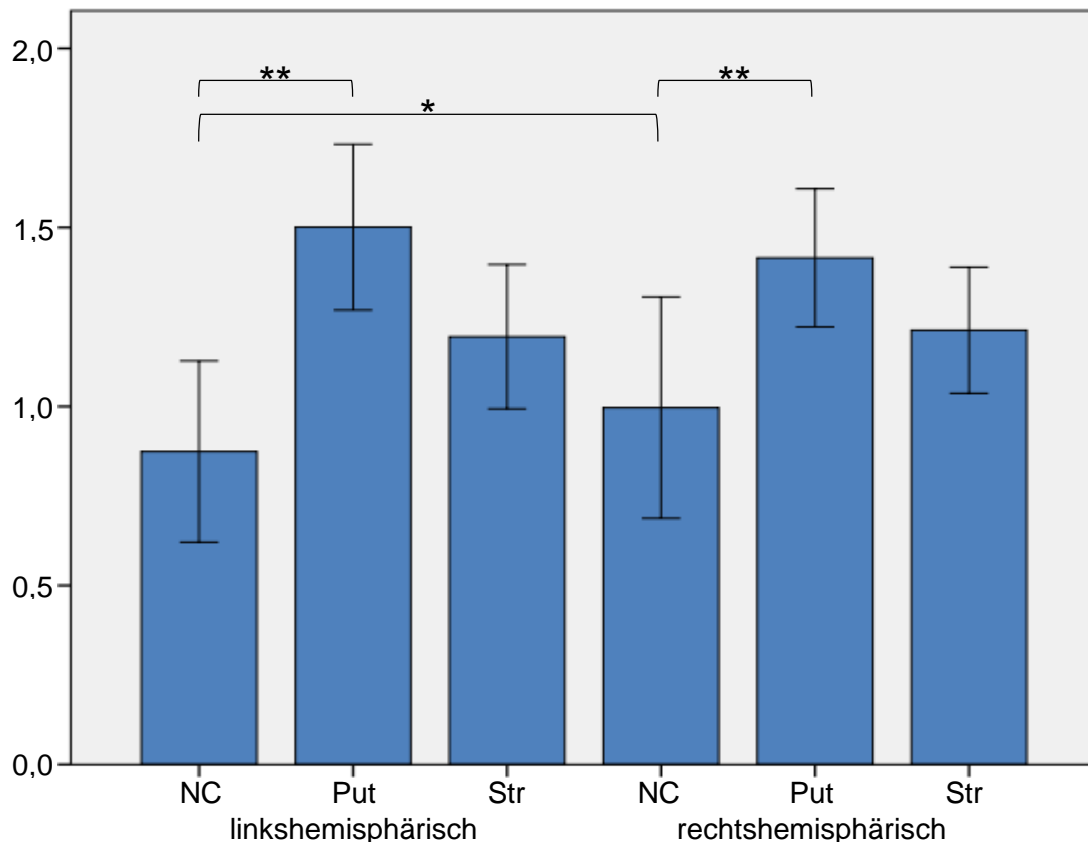


Abbildung 6: 5IA-Bindungspotentiale in den Basalganglien im Studienkollektiv

NC: Nucleus caudatus, Put: Putamen, Str: Striatum; * = signifikanter Unterschied,
** = hochsignifikanter Unterschied

3.5.1.1 Vergleich der Bindungspotentiale in den Basalganglien

Ein Vergleich der Bindungspotentiale in den Basalganglien zeigte, dass die 5IA-Bindungspotentiale in allen Arealen signifikant positiv mit denen der Gegenseite korrelierten, jedoch keine signifikante Korrelation zwischen Nucleus caudatus und Putamen derselben Seite bestand. Tabelle 14 zeigt eine Auflistung der Korrelationskoeffizienten.

Tabelle 14: Vergleich der 5IA-Bindungspotentiale der Basalganglien-VOI

| | | Korrelationskoeffizient | p-Wert |
|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------|--------|
| Nucleus caudatus links | Nucleus caudatus rechts | 0,71 | <0,01 |
| Putamen links | Putamen rechts | 0,43 | 0,03 |
| Striatum links | Striatum rechts | 0,79 | <0,01 |
| Nucleus caudatus links | Putamen links | 0,30 | 0,14 |
| Nucleus caudatus rechts | Putamen rechts | 0,09 | 0,68 |

3.5.1.2 Vergleich der Anthropometrie mit der 5IA-SPECT

Das Alter korrelierte signifikant negativ mit dem linken und rechten Nucleus caudatus, sichtbar in Abbildung 7 und Abbildung 8. Ansonsten zeigte sich in den Basalganglien keine signifikante Korrelation mit dem Alter, was Tabelle 15 zeigt. Beim Vergleich zwischen den Geschlechtern zeigte sich in keiner 5IA-Region ein signifikanter Unterschied.

Tabelle 15: Vergleich der 5IA-Bindungspotentiale mit dem Alter (n=26)

| | Korrelationskoeffizient | p-Wert |
|--------------------------------|-------------------------|--------|
| Nucleus caudatus links | -0,61 | <0,01 |
| Nucleus caudatus rechts | -0,40 | <0,05 |
| Putamen links | -0,004 | 0,98 |
| Putamen rechts | 0,23 | 0,26 |
| Striatum links | -0,26 | 0,20 |
| Striatum rechts | -0,21 | 0,31 |

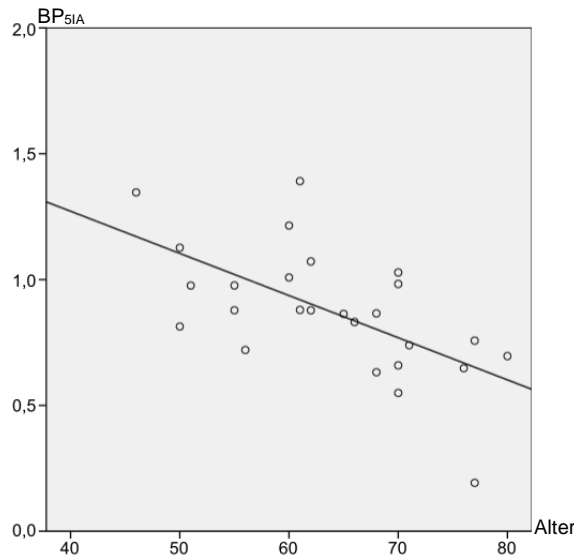


Abbildung 7: Verteilung der BP_{5IA} des linken Nucleus caudatus über das Alter (Korrelationskoeffizient $-0,61$, $p < 0,01$)

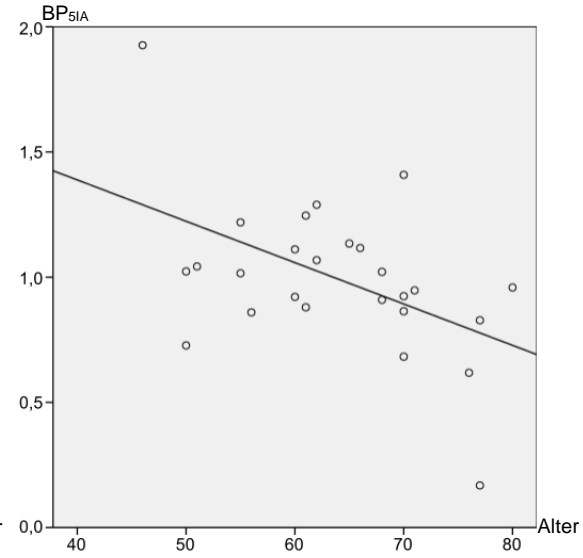


Abbildung 8: Verteilung der BP_{5IA} des rechten Nucleus caudatus über das Alter (Korrelationskoeffizient $-0,40$, $p < 0,05$)

Nach einer Einteilung der Basalganglien gemäß höherer bzw. geringerer DAT-Dichte zeigten die Gebiete ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern. Im Vergleich mit dem Alter korrelierten lediglich der Nucleus caudatus mit dem höheren BP_{FP-CIT} signifikant mit einem Korrelationskoeffizienten $> 0,5$, siehe dazu auch Abbildung 9 und Abbildung 10. Die genauen Korrelationskoeffizienten zeigt Tabelle 16.

Tabelle 16: Vergleich der nach den BP_{FP-CIT} sortierten 5IA-Bindungspotentiale mit dem Alter ($n=22$)

| | Korrelationskoeffizient | p-Wert |
|---|-------------------------|--------|
| Nucleus caudatus mit höherem BP_{FP-CIT} | $-0,51$ | $0,02$ |
| Nucleus caudatus mit geringerem BP_{FP-CIT} | $-0,25$ | $0,25$ |
| Putamen mit höherem BP_{FP-CIT} | $0,17$ | $0,45$ |
| Putamen mit geringerem BP_{FP-CIT} | $0,10$ | $0,65$ |
| Striatum mit höherem BP_{FP-CIT} | $-0,15$ | $0,54$ |
| Striatum mit geringerem BP_{FP-CIT} | $0,04$ | $0,87$ |

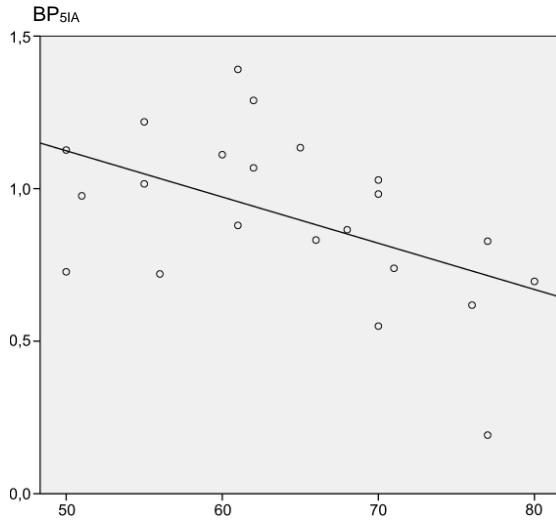


Abbildung 9: Verteilung der BP_{5IA} des Nucleus caudatus mit höherem BP_{FP-CIT} über das Alter (Korrelationskoeffizient $-0,51$, $p=0,02$)

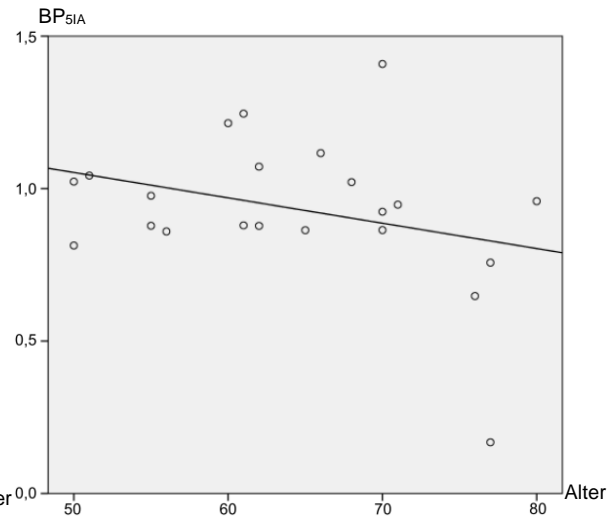


Abbildung 10: Verteilung der BP_{5IA} des Nucleus caudatus mit geringerem BP_{FP-CIT} über das Alter (Korrelationskoeffizient $-0,25$, $p=0,25$)

3.5.1.3 Vergleich der klinischen Symptomatik mit der 5IA-SPECT

Das Alter bei Primärdiagnose korrelierte signifikant mit dem cholinergen Bindungspotential im linken Nucleus caudatus, was Tabelle 17 zeigt. Nach einer Einteilung gemäß FP-CIT-Bindungspotential bestätigte sich diese signifikante Korrelation nicht.

Die Messungen von Erkrankungsdauer, LEDD, UPDRS-III und H&Y-Stadium wiesen keine signifikante Korrelation mit den 5IA-Bindungspotentialen der Basalganglien auf und sind daher nicht tabelliert aufgeführt.

Tabelle 17: Vergleich der 5IA-Bindungspotentiale mit dem Alter bei Primärdiagnose

| | Patienten- anzahl | Korrelations- koeffizient | p-Wert |
|--|----------------------|------------------------------|--------|
| Nucleus caudatus links | 26 | -0,41 | 0,04 |
| Nucleus caudatus rechts | | -0,34 | 0,09 |
| Putamen links | | <0,01 | 0,97 |
| Putamen rechts | | 0,34 | 0,09 |
| Striatum links | | -0,18 | 0,38 |
| Striatum rechts | | -0,12 | 0,56 |
| Nucleus caudatus mit höherem BP_{FP-CIT} | 22 | -0,27 | 0,22 |
| Nucleus caudatus mit geringerem BP_{FP-CIT} | | -0,25 | 0,26 |
| Putamen mit höherem BP_{FP-CIT} | | 0,15 | 0,49 |
| Putamen mit geringerem BP_{FP-CIT} | | 0,31 | 0,16 |
| Striatum mit höherem BP_{FP-CIT} | | 0,05 | 0,83 |
| Striatum mit geringerem BP_{FP-CIT} | | 0,23 | 0,35 |

In den von uns betrachteten Regionen unterschieden sich die 5IA-Bindungspotentiale weder zwischen der Subgruppe RBD+ und RBD- (insgesamt n=25) noch zwischen der Subgruppen Falls+ und Falls- (insgesamt n=26) signifikant. Die Bindungspotentiale und p-Werte zeigt Tabelle 18. Auch nach einer Einteilung gemäß FP-CIT-Bindungspotential fanden sich keine signifikanten Unterschiede; die detaillierten Werte sind nicht aufgeführt.

Tabelle 18: 5IA-Bindungspotentiale in den Subgruppen gemäß RBD und Falls

| | RBD+ | RBD- | p-Wert | Falls+ | Falls- | p-Wert |
|--------------------------------|-------------|-------------|--------|-------------|-------------|--------|
| Nucleus caudatus links | 0,87 ± 0,29 | 0,87 ± 0,22 | 0,77 | 0,99 ± 0,28 | 0,85 ± 0,25 | 0,33 |
| Nucleus caudatus rechts | 1,00 ± 0,35 | 0,97 ± 0,24 | 0,89 | 1,03 ± 0,19 | 0,99 ± 0,33 | 0,83 |
| Putamen links | 1,52 ± 0,26 | 1,46 ± 0,19 | 0,52 | 1,58 ± 0,13 | 1,49 ± 0,24 | 0,44 |
| Putamen rechts | 1,39 ± 0,15 | 1,47 ± 0,28 | 0,89 | 1,48 ± 0,36 | 1,20 ± 0,16 | 0,71 |
| Striatum links | 1,19 ± 0,23 | 1,19 ± 0,15 | 0,89 | 1,19 ± 0,22 | 1,20 ± 0,20 | 0,86 |
| Striatum rechts | 1,20 ± 0,17 | 1,23 ± 0,20 | 0,71 | 1,26 ± 0,26 | 1,20 ± 0,16 | 0,96 |

Die Subgruppen DEP+ und DEP- wiesen keinen signifikanten Unterschied in ihren 5IA-Bindungspotentialen auf. Im Vergleich der Subgruppen hinsichtlich kognitiver Beeinträchtigung (MCI+ gegen MCI-) zeigte sich im linken Nucleus caudatus mit $0,57 \pm 0,34$

(MCI+) versus $0,91 \pm 0,22$ (MCI-) ein signifikanter Unterschied mit $p=0,03$, wie Tabelle 19 darstellt.

Tabelle 19: 5IA-Bindungspotentiale in den neuropsychiatrischen Subgruppen

| | DEP+ | DEP- | p-Wert | MCI+ | MCI- | p-Wert |
|--------------------------------|-----------------|-----------------|--------|-----------------|-----------------|--------|
| Nucleus caudatus links | $0,86 \pm 0,51$ | $0,88 \pm 0,17$ | 0,96 | $0,57 \pm 0,34$ | $0,91 \pm 0,22$ | 0,03 |
| Nucleus caudatus rechts | $1,02 \pm 0,64$ | $0,99 \pm 0,19$ | 0,94 | $0,75 \pm 0,51$ | $1,03 \pm 0,27$ | 0,65 |
| Putamen links | $1,73 \pm 0,34$ | $1,45 \pm 0,17$ | 0,14 | $1,46 \pm 0,13$ | $1,51 \pm 0,24$ | 0,77 |
| Putamen rechts | $1,48 \pm 0,32$ | $1,40 \pm 0,16$ | 0,43 | $1,41 \pm 0,10$ | $1,42 \pm 0,20$ | 0,99 |
| Striatum links | $1,28 \pm 0,12$ | $1,17 \pm 0,21$ | 0,08 | $1,19 \pm 0,17$ | $1,20 \pm 0,21$ | 0,82 |
| Striatum rechts | $1,22 \pm 0,14$ | $1,21 \pm 0,19$ | 0,96 | $1,21 \pm 0,26$ | $1,21 \pm 0,17$ | 0,97 |

Nach Berücksichtigung der FP-CIT-Bindungspotentiale entsprach dieses Ergebnis einem Unterschied im Nucleus caudatus mit höherer DAT-Dichte ($p=0,02$), siehe dazu Tabelle 20. In den übrigen Gebieten fand sich kein signifikanter Unterschied, die detaillierten Werte sind nicht aufgeführt.

Tabelle 20: 5IA-Bindungspotentiale in den Subgruppen gemäß kognitiver Beeinträchtigung nach Einteilung gemäß BP_{FP-CIT}

| | MCI+ | MCI- | p-Wert |
|---|-----------------|-----------------|--------|
| Nucleus caudatus mit höherem BP_{FP-CIT} | $0,57 \pm 0,34$ | $0,96 \pm 0,23$ | 0,02 |
| Nucleus caudatus mit geringerem BP_{FP-CIT} | $0,75 \pm 0,51$ | $0,96 \pm 0,18$ | 0,54 |

3.5.2 Vergleich der 5IA-Bindungspotentiale in den Gruppen hinsichtlich Levodopa-induzierter Dyskinesie

In der 5IA-SPECT zeigten die dyskinetischen Patienten geringere Bindungspotentiale in den Putamina und höhere Bindungspotentiale in den Nuclei caudati und den Striata beider Hemisphären im Vergleich zu den Patienten ohne Levodopa-induzierte Dyskinesie.

Im linken Nucleus caudatus zeigte sich dieser Unterschied mit $0,97 \pm 0,21$ bei LID+ versus $0,74 \pm 0,25$ bei LID- signifikant ($p=0,02$, Abbildung 11). Ein Trend ($p=0,08$, Abbildung 12) war im rechten Nucleus caudatus mit $1,04$ ($0,92-1,22$) bei LID+ versus $0,86 \pm 0,29$ bei LID-

erkennbar. In den übrigen VOI erreichten die Unterschiede in den statistischen Tests keine Signifikanz, wie Tabelle 21 darstellt.

Tabelle 21: 5IA-Bindungspotentiale in den Gruppen gemäß LID (n=26)

| | LID+ | LID- | p-Wert |
|--------------------------------|-------------|-------------|--------|
| Nucleus caudatus links | 0.97 ± 0.21 | 0.74 ± 0.25 | 0,02 |
| Nucleus caudatus rechts | 1.10 ± 0.29 | 0.86 ± 0.29 | 0,08 |
| Putamen links | 1.49 ± 0.27 | 1.51 ± 0.18 | 0,84 |
| Putamen rechts | 1.39 ± 0.23 | 1.45 ± 0.13 | 0,28 |
| Striatum links | 1.24 ± 0.22 | 1.14 ± 0.17 | 0,65 |
| Striatum rechts | 1.25 ± 0.19 | 1.16 ± 0.15 | 0,61 |

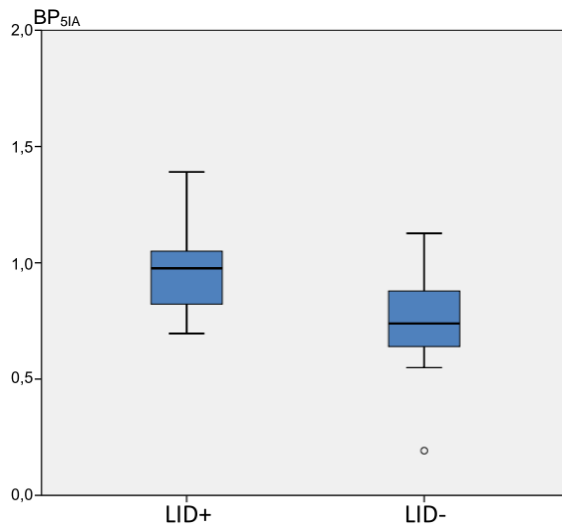


Abbildung 11: Boxplots der BP_{5IA} des linken Nucleus caudatus der Gruppen gemäß LID ($p=0,02$)

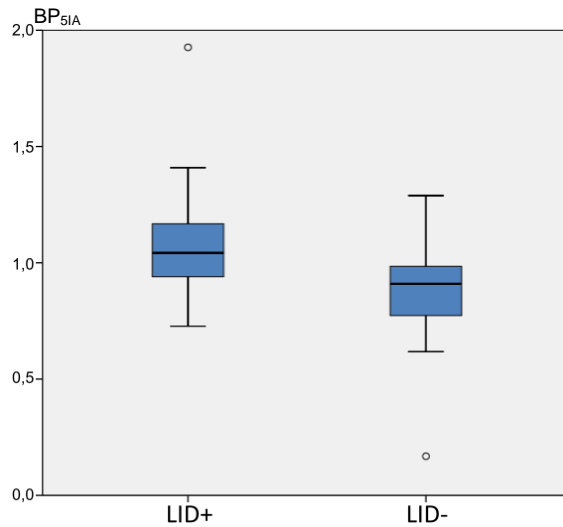


Abbildung 12: Boxplots der BP_{5IA} des rechten Nucleus caudatus der Gruppen gemäß LID ($p=0,08$)

Insgesamt hatten 22 Patienten eine FP-CIT-SPECT erhalten, davon 13 in der dyskinetischen und neun in der nicht-dyskinetischen Gruppe. Dies ermöglichte die Berücksichtigung der dopaminergen Degeneration. Bei der Einteilung der Areale nach ihrem FP-CIT-Bindungspotential bestätigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Die Gruppe der LID+ wies im Nucleus caudatus mit dem niedrigeren BP_{FP-CIT} ein signifikant größeres Bindungspotential ($1,03 \pm 0,19$) im Vergleich zur Gruppe LID- ($0,80 \pm 0,26$) auf ($p=0,03$, siehe Boxplot Abbildung 13). Im anderen Nucleus caudatus, aber

auch in den Putamina und Striata zeigte sich nach Berücksichtigung der DAT-Dichte kein signifikanter Unterschied, wie Tabelle 22 zeigt.

Tabelle 22: 5IA-Bindungspotentiale in den Gruppen gemäß LID, sortiert nach ihrem FP-CIT-Bindungspotential (n=22)

| | LID+ | LID- | p-Wert |
|--|-------------|-------------|---------------|
| Nucleus caudatus mit höherem BP_{FP-CIT} | 0,96 ± 0,21 | 0,83 ± 0,35 | 0,30 |
| Nucleus caudatus mit geringerem BP_{FP-CIT} | 1,03 ± 0,19 | 0,80 ± 0,26 | 0,03 |
| Putamen mit höherem BP_{FP-CIT} | 1,44 ± 0,17 | 1,44 ± 0,12 | 0,97 |
| Putamen mit geringerem BP_{FP-CIT} | 1,44 ± 0,24 | 1,48 ± 0,17 | 0,75 |
| Striatum mit höherem BP_{FP-CIT} | 1,18 ± 0,17 | 1,24 ± 0,20 | 0,43 |
| Striatum mit geringerem BP_{FP-CIT} | 1,24 ± 0,18 | 1,15 ± 0,15 | 0,60 |

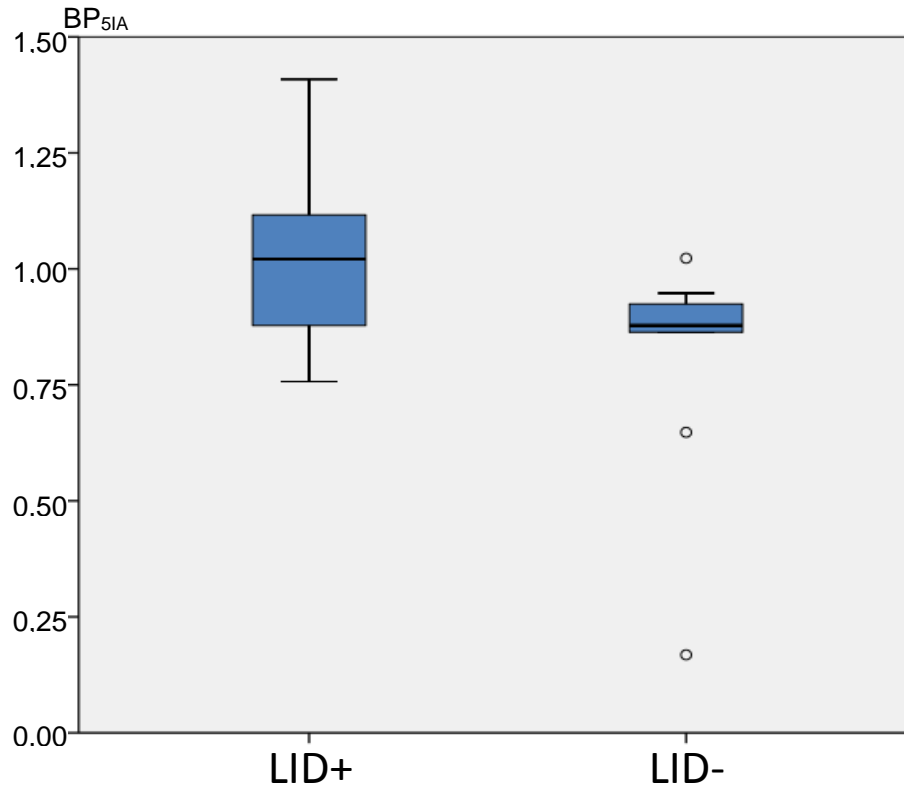


Abbildung 13: Boxplots der 5IA-Werte der Gruppen gemäß LID im Nucleus caudatus mit geringerem BP_{FP-CIT} ($p=0,03$)

3.6 Vergleich der FP-CIT- und 5IA-Bindungspotentiale

3.6.1 Studienkollektiv

Bei 22 Patienten erfolgte zusätzlich zur Darstellung der nikotinergen ACh-Rezeptoren mit 5IA-SPECT auch eine Quantifizierung der Dopamintransporter-Dichte im FP-CIT-SPECT.

Die Bindungspotentiale beider Tracer wurden in den einzelnen Arealen der Basalganglien miteinander verglichen. Hierbei zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge. Eine Zusammenschau der regionalen, nicht-spezifischen 5IA-Bindungspotentiale sowie der spezifischen FP-CIT-Bindungspotentiale, der Korrelationskoeffizienten und zugehörigen p-Werte findet sich in Tabelle 23.

Tabelle 23: Vergleich der 5IA- mit FP-CIT-Bindungspotentiale je Areal bei n=22

| | Korrelationskoeffizient | p-Wert |
|--|-------------------------|--------|
| Nucleus caudatus links | 0,19 | 0,39 |
| Nucleus caudatus rechts | 0,26 | 0,24 |
| Putamen links | 0,29 | 0,18 |
| Putamen rechts | 0,05 | 0,82 |
| Striatum links | 0,06 | 0,78 |
| Striatum rechts | -0,63 | 0,78 |
| Nucleus caudatus mit höherem BP_{FP-CIT} | 0,30 | 0,18 |
| Nucleus caudatus mit geringerem BP_{FP-CIT} | 0,18 | 0,43 |
| Putamen mit höherem BP_{FP-CIT} | 0,03 | 0,89 |
| Putamen mit geringerem BP_{FP-CIT} | 0,19 | 0,39 |
| Striatum mit höherem BP_{FP-CIT} | 0,21 | 0,35 |
| Striatum mit geringerem BP_{FP-CIT} | 0,17 | 0,46 |

Um eine Vermehrung der Fallzahl zu erhalten, unterließen wir die Trennung der Areale nach ihrer hemisphärischen Lage. Dadurch erhielten wir 44 5IA- und FP-CIT-Bindungspotentiale je Hirnregion (Nucleus caudatus, Putamen und Striatum). Trotz verdoppelter Wertezahl zeigte sich keine signifikante Korrelation, wie Tabelle 24 zeigt.

Tabelle 24: Vergleich der FP-CIT- mit 5IA-Bindungspotentiale je Hirnareal ohne Berücksichtigung der hemisphärischen Lage

| | Areal des Vergleichs | Korrelationskoeffizient | p-Wert |
|------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------|
| n=44=22x2 Hemisphären | Nucleus caudatus | 0,24 | 0,12 |
| | Putamen | 0,17 | 0,28 |
| | Striatum | 0,15 | 0,34 |

3.6.2 Gruppen hinsichtlich Levodopa-induzierter Dyskinesie

Wie im gesamten Studienkollektiv wurden auch in den beiden Gruppen hinsichtlich LID separat die spezifischen FP-CIT-Bindungspotentiale mit den unspezifischen 5IA-Bindungspotentialen verglichen.

Hier fand sich ebenfalls in keiner Basalganglienregion eine signifikante Korrelation zwischen den Tracern. Jedoch zeigten sich in der nicht-dyskinetischen Gruppe (LID-) in fünf der sechs Basalganglienregionen größere Korrelationen zwischen FP-CIT- und 5IA-

Bindungspotentialen als in der dyskinetischen Gruppe (LID+) bzw. in allen sechs Regionen bei der Unterscheidung nach BP_{FP-CIT}, sichtbar in Tabelle 25.

Tabelle 25: Vergleich der FP-CIT- mit 5IA-Bindungspotentiale je Hirnarealen in den Gruppen gemäß LID

| | Areal des Vergleichs | Korrelationskoeffizient | p-Wert |
|--|--|--------------------------------|---------------|
| LID+ n=13 | Nucleus caudatus links | 0,02 | 0,95 |
| | Nucleus caudatus rechts | 0,07 | 0,83 |
| | Putamen links | 0,24 | 0,46 |
| | Putamen rechts | <0,001 | >0,99 |
| | Striatum links | <0,001 | >0,99 |
| | Striatum rechts | 0,06 | 0,86 |
| | Nucleus caudatus mit höherem BP_{FP-CIT} | -0,01 | 0,97 |
| | Nucleus caudatus mit geringerem BP_{FP-CIT} | -0,06 | 0,84 |
| | Putamen mit höherem BP_{FP-CIT} | -0,10 | 0,73 |
| | Putamen mit geringerem BP_{FP-CIT} | -0,21 | 0,49 |
| | Striatum mit höherem BP_{FP-CIT} | -0,14 | 0,64 |
| | Striatum mit geringerem BP_{FP-CIT} | -0,07 | 0,82 |
| | LID- n=9 | Nucleus caudatus links | 0,53 |
| Nucleus caudatus rechts | | 0,50 | 0,17 |
| Putamen links | | 0,57 | 0,11 |
| Putamen rechts | | -0,02 | 0,97 |
| Striatum links | | 0,28 | 0,46 |
| Striatum rechts | | 0,57 | 0,11 |
| Nucleus caudatus mit höherem BP_{FP-CIT} | | 0,60 | 0,08 |
| Nucleus caudatus mit geringerem BP_{FP-CIT} | | 0,23 | 0,55 |
| Putamen mit höherem BP_{FP-CIT} | | 0,12 | 0,77 |
| Putamen mit geringerem BP_{FP-CIT} | | 0,68 | 0,04 |
| Striatum mit höherem BP_{FP-CIT} | | 0,62 | 0,07 |
| Striatum mit geringerem BP_{FP-CIT} | | 0,53 | 0,14 |

Um eine Vermehrung der Fallzahl zu erhalten, unterließen wir die Trennung der Areale nach ihrer hemisphärischen Lage. Dadurch erhielten wir der dyskinetischen Gruppe 26 5IA- und FP-CIT-Bindungspotentiale je Hirnregion (Nucleus caudatus, Putamen und Striatum) und 18 in der Gruppe LID-. Durch die verdoppelte Wertezahl wurde die Korrelation in der nicht-dyskinetischen Gruppe nochmals deutlicher und es zeigte sich eine signifikante Korrelation der Bindungspotentiale in den Nuclei caudati (n=18, Korrelationskoeffizient 0,57, p=0,01) und Striata (n=18, Korrelationskoeffizient 0,48, p=0,04), wie Tabelle 26 zeigt.

Tabelle 26: Vergleich der FP-CIT- mit 5IA-Bindungspotentiale je Hirnareal in den Gruppen gemäß LID ohne Berücksichtigung der hemisphärischen Lage

| | Areal des Vergleichs | Korrelationskoeffizient | p-Wert |
|--------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|---------------|
| LID+ n=26=13x2 Hemisphären | Nucleus caudatus | -0,07 | 0,75 |
| | Putamen | -0,04 | 0,83 |
| | Striatum | -0,10 | 0,62 |
| LID- n=18=9x2 Hemisphären | Nucleus caudatus | 0,57 | 0,01 |
| | Putamen | 0,38 | 0,12 |
| | Striatum | 0,48 | 0,04 |

4 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden Patienten mit IPS mittels SPECT auf das Vorkommen des nikotineren Acetylcholinrezeptors untersucht. Hierbei wurde das Studienkollektiv hinsichtlich des Auftretens von Levodopa-induzierter Dyskinesie in zwei Gruppen eingeteilt und durch weitere klinische Aspekte näher charakterisiert. Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse des Gruppenvergleichs LID+ zu LID- interpretiert. Anschließend werden weitere Studienergebnisse sowie die Methodik im wissenschaftlichen Kontext erörtert und die Limitationen der Arbeit formuliert.

4.1 Erhöhte cholinerge Aktivität bei Parkinson-Patienten mit Levodopa-induzierter Dyskinesie

4.1.1 Unterschiede der nAChR-Ausstattung

Als Ergebnis der primären Fragestellung konnte die vorliegende Studie eine Erhöhung der BP_{5IA} bei dyskinetischen Parkinson-Patienten im Nucleus caudatus nachweisen. Diese Erhöhung zeigte sich im linken bzw. nach Einteilung gemäß FP-IT-SPECT im Nucleus caudatus mit geringerem BP_{FP-CIT}.

Bei vergleichbarem Ausmaß an nigrostriataler Degeneration (s. Kap. 4.1.2) zeigten die dyskinetischen Patienten also im stärker dopaminerg degenerierten Nucleus caudatus eine höhere Dichte von nAChR.

Die nAChR sind pentamere, aus Untereinheiten zusammengesetzte Liganden-gesteuerte Ionenkanäle, wobei die $\alpha 4\beta 2^*$ -Rezeptorgruppe im Gehirn dominiert. Über diese können auch die cholinergen Innervationen im Striatum die Bewegung beeinflussen [157]. Der erstmalige *in vivo* Nachweis einer Erhöhung der $\beta 2$ -Rezeptoren mittels 5IA unterstützt die Hypothese einer vermehrten Fehleinsprossung cholinergischer Neurone bei dopaminergischer Degeneration [158]. Dies spricht auch für eine vermehrte cholinerge Aktivität im Striatum dyskinetischer Patienten, da entgegen der allgemeinen Regel einer Herunterregulation die nACh-Rezeptoren durch das Vorhandensein von Acetylcholin und Agonisten wie Nikotin vermehrt exprimiert werden [159].

Acetylcholin vermag wiederum eine Dopamin-Ausschüttung im Striatum auszulösen, sei es über Wirkung an präterminalen nAChR dopaminergem Neurone oder der verstärkten Umwandlung von Levodopa zu Dopamin über serotonerge Neurone (s. Kapitel 1.5.2 und 1.7). Der daraus resultierende dopaminerge Überschuss könnte die Überbeweglichkeit der Patienten gut erklären.

Diese Idee einer vermehrten Expression von nAChR auf serotonergem, nicht-dopaminergem Neuronen wird durch die Betrachtung der Korrelationskoeffizienten zwischen den BP_{5IA} und BP_{FP-CIT} gestützt. Bei nicht-dyskinetischen Patienten zeigte sich dieser deutlich positiv, was ein Untergang cholinergem Innervation bei dopaminergem Degeneration bedeutet. Eine höhere Dichte an nAChR bei gleichem Verlust der dopaminergem Neurone (s. Kapitel 4.1.2) bei Patienten mit Dyskinesien könnte also bedeuten, dass die durch 5IA dargestellten Rezeptoren zu einem größeren Teil auf Strukturen sitzen, die nicht durch die Degeneration betroffen sind. $\alpha 6\beta 2^*$ -Rezeptoren werden fast ausschließlich auf den dopaminergem Terminalen exprimiert und korrelieren stärker mit der Dichte dopaminergem Transporter als die ebenfalls von 5IA dargestellten $\alpha 4\beta 2$ -Rezeptoren [76, 79]. Diese wiederum scheinen in Mausmodellen relevant bei der Therapie der LID durch Nikotin [160, 161]. So ist therapeutisch bekannt, dass sowohl Nikotin als auch Nikotin-Antagonisten (Mecamylamin) eine Verbesserung der Dyskinesie bewirken [162]. Eine mögliche Erklärung ist, dass Agonisten am Rezeptor diese zwar zunächst aktivieren, daraufhin aber ähnlich wie Antagonisten eine Desensibilisierung und funktionelle Blockade bewirken [162-165]. Darüber hinaus wurde bei einer Langzeittherapie mit Nikotin eine verminderte Expression der $\alpha 6\beta 2^*$ -nAChR im Striatum von Ratten beobachtet [166, 167], die mit einer konsekutiven Abnahme der Dopamin-Ausschüttung einherging. Bei $\alpha 4\beta 2$ -Rezeptoren wurden bei Ratten keine veränderten Expressionslevel beobachtet, aber eine vergleichbare Reduktion der Dopamin-Ausschüttung um ca. 50%, was für eine Desensibilisierung spricht [167]. Bei Primaten ist dieser Effekt zwar nicht so stark ausgeprägt [166, 168], doch scheint es schlüssig, dass, wenn der therapeutische anti-dyskinetische Effekt durch Nikotin zumindest zum Teil durch verminderte Expression des nAChR erklärt werden kann, eine Überexpression von nAChR wiederum mit LID im Zusammenhang steht. Hier stützen unsere Ergebnisse die Hypothese, dass bei Parkinson-Patienten eine erhöhte

cholinerge Aktivität mit erhöhter Expression von nAChR im Nucleus caudatus eine Überbeweglichkeit bewirkt.

Dennoch gibt es auch weitere mögliche Erklärungen für den Unterschied in der cholinergen Bildgebung. So könnten anstatt einer Überexpression auch lediglich physiologische Spiegel trotz neuronaler Degeneration erhalten werden. Hier kann eventuell ein künftiger Vergleich mit einem gesunden Kollektiv mehr Klarheit bringen. Auch veränderte endogene Acetylcholinspiegel könnten einen Unterschied in der nuklearmedizinischen Darstellung der Rezeptoren begründen. Eine Bildgebungsstudie konnte zeigen, dass dyskinetische Patienten unabhängig von der Krankheitsdauer eine Stunde nach der Levodopa-Einnahme einen stärkeren Anstieg des Dopaminspiegels im Striatum aufwiesen als nicht-dyskinetische Patienten [118]. Dopamin wiederum hat auch Auswirkungen auf die Acetylcholin-Konzentration [42]. Durch die veränderten endogenen Acetylcholinspiegel in dyskinetischen Patienten könnte auch die Bindung des Tracers unterschiedlich ausfallen. Allerdings zeigte sich der Dopaminspiegel vier Stunden nach Medikationseinnahme wieder vergleichbar mit dem nicht-dyskinetischer Patienten [118], so dass dieser Effekt womöglich nicht so stark ins Gewicht fällt. Generell scheinen Dyskinesien zudem mit einem hohen Dopamin-Turnover in Zusammenhang zu stehen [118], so dass diese Acetylcholin-Dopamin-Wechselwirkung vielleicht auch gar nicht derart in bildgebenden Studien festgehalten werden kann. Eine in Hinsicht auf die Medikationseinnahme zeitlich kontrollierte Bildgebungsstudie kann zur Evaluation dieses Effektes neue Erkenntnisse bringen. Ein wesentlicher medikamentöser Einfluss konnte in der vorliegenden Studie ausgeschlossen werden, da kein signifikanter Unterschied zumindest der täglichen L-Dopa-Äquivalent-Dosis bestand (s. Kapitel 4.2.1).

Die genaue Pathophysiologie hinter der unterschiedlichen Expression von nikotinergen Acetylcholinrezeptoren bei dyskinetischen Parkinsonpatienten im Vergleich zu nicht-dyskinetischen kann mit der vorliegenden Studie nicht erklärt werden. Jedoch bietet sie erstmals den Nachweis unterschiedlicher nAChR-Dichte im Nucleus caudatus, einem Teil der Basalganglien *in vivo*. Weitere Studien müssen folgen, um die Rolle des cholinergen Systems im Zusammenhang mit dem bedeutenden Symptom der Dyskinesie zu beleuchten.

4.1.2 Lokalisation der Unterschiede cholinerges Innervation hinsichtlich dopaminerges Degeneration

Der DAT-Verlust spiegelt den Verlust dopaminerges Neurone mit fortschreitender Krankheitsdauer wider [34]. Diese unterschied sich wiederum in unserer Studie nicht signifikant zwischen den dyskinetischen und nicht-d dyskinetischen Patienten (s. Kapitel 4.2.2 **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**). Passend zu dieser klinischen Beobachtung traten auch keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der FP-CIT-Bindungspotentiale auf.

Die Ausstattung an DAT scheint also nicht ausschlaggebend für das Auftreten von Dyskinesien, was auch schon in anderen präklinischen [116] und klinischen [169] bildgebenden Studien vermutet wurde und was die These einer Beteiligung anderer aminergen Beteiligung stärkt.

Dennoch scheint die dopaminerge Degeneration Voraussetzung und Risikofaktor für LID in Tiermodellen zu sein [115, 117, 170]. Dies geht mit den Daten einer retrospektiven Patientenstudie einher, bei der sich neben jungem Alter bei Primärdiagnose und hoher LEDD die präsynaptische DAT-Reduktion im Putamen, gemessen mit ¹⁸F-FP-CIT-PET bei Krankheitsbeginn, als Prädiktor späterer Dyskinesien erwies [171]. Eine PET-Studie zeigte bei Patienten mit LID einen stärker ausgeprägten Verlust an Dopamintransportern je Synapse im Putamen im Vergleich zu Patienten ohne LID [172]. Diese unterschiedliche Expression wurde auch durch Unterschiede im DAT-exprimierenden Gen (SLC6A3) zwischen dyskinetischen und nicht-d dyskinetischen Patienten bestätigt, ohne dass Unterschiede im FP-CIT-SPECT nachweisbar waren [173].

Während diese Studien auf das Putamen als Hauptort der striatalen dopaminergen Degeneration fokussierten, waren die oben beschriebenen signifikanten cholinergen Unterschiede zwischen den dyskinetischen Gruppen wiederum nur im Nucleus caudatus nachzuweisen. In jenem kommt es ebenfalls zu einer Degeneration der Dopamin-Transporter, wenn auch in geringerem Ausmaß [33, 34], was auch in der FP-CIT-SPECT der vorliegenden Arbeit bestätigt werden konnte (s. Kap. 3.4.1). Eine gesteigerte cholinerge Aktivität scheint hier über wenige noch verbliebene serotonergen Neurone eine Dopaminausschüttung

auszulösen, was über die im Vergleich zum Putamen noch gut erhaltenen dopaminergen Synapsen klinisch zu Dyskinesien führt [126, 174, 175].

Diese aktuelle Hypothese, in der dem Nucleus caudatus eine Schlüsselposition in der Genese der LID zukommt, ist gut passend zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit.

4.1.3 Verteilung der cholinergen Innervation im Gesamtkollektiv

In unserem Studienkollektiv zeigten sich die 5IA-Bindungspotentiale in beiden Hemisphären in den Putamina signifikant größer als in den Nuclei caudati. Dies steht im Einklang mit Ergebnissen einer bildgebenden *in vivo* Studie gleicher Methodik bei Parkinsonpatienten mit einer Krankheitsdauer unter sieben Jahren [41]. Eine *in vivo* PET-Studie mit einem Akquisitionszeitpunkt 90 Minuten nach Injektion von 2-¹⁸F-A-85380 zeigte hingegen keinen signifikanten Unterschied [86]. Eine *post mortem* Studie [81] beobachtete sogar eine signifikant stärkere Reduktion der 2-¹⁸F-A-85380-Bindungspotentiale im Putamen als im Nucleus caudatus. Diese Unterschiede zu unseren Ergebnissen könnten durch den unterschiedlichen Aufnahmezeitpunkt, die bessere Auflösung oder die Messung einer spezifischen Bindung *in vitro* im Gegensatz zu dem von uns gemessenen unspezifisches Verhältnis *in vivo* bedingt sein.

Die Feststellung höherer cholinergischer Bindungspotentiale im Putamen, das jedoch stärker als der Nucleus caudatus degeneriert [176, 177], geht mit einer fehlenden Korrelation zwischen Nucleus caudatus und Putamen derselben Hemisphäre einher. Beides weist auf eine unterschiedliche Regulation der nAChR sogar in stark vernetzten, benachbarten Arealen hin. Im Rahmen der Hypothese verschiedener Erregungsschleifen, die durch die Basalganglien laufen, könnte dies eine unterschiedliche nikotinerge Modulation bedeuten, wie schon für Teile des Nucleus subthalamicus gezeigt wurde [178]. Höhere Acetylcholin-Konzentrationen im Nucleus caudatus oder eine höhere Dichte an $\alpha 4\beta 2$ -Rezeptorsubtypen im Putamen wäre bei unseren Daten denkbar, jedoch bedarf es weiterer Studien mit selektiveren Methoden um zur Klärung beizutragen.

Auf die unterschiedliche striatale cholinerge Innervation zwischen den LID-Gruppen wurde bereits in Kapitel 4.1.2 eingegangen.

Interhemisphärisch konnte *Kas et al. [86]* in einem Parkinsonkollektiv *in vivo* keine signifikanten Unterschiede der nAChR-Dichte nachweisen. In unserem Studienkollektiv wiederum zeigte sich diese im linken Nucleus caudatus signifikant geringer als auf der rechten Seite. Diese Differenzen können methodisch bedingt sein, da uns durch die SPECT-Technik eine geringere Auflösung als in der PET zur Verfügung stand. In den übrigen Arealen (Putamen, Striatum) fand sich auch in der vorliegenden Studie kein signifikanter Unterschied zur Höhe der Bindungspotentiale der Gegenseite. Zudem korrelierte das BP_{5IA} in allen Arealen positiv mit den Werten der gegenseitigen Areale, auch in den Nuclei caudati, die sich als Gruppe signifikant unterschieden. Diese Korrelation spricht für eine Pathophysiologie, welche nicht nur auf eine Hemisphäre beschränkt ist.

Grundsätzlich muss davon ausgegangen werden, dass die cholinerge Innervation bei Parkinson-Patienten im Striatum nur in Zusammenschau mit der wesentlichen Pathologie der dopaminergen Degeneration zu betrachten ist. Anstatt absolute cholinerge Innervation zu interpretieren, beurteilten wir daher die 5IA-SPECT im Vergleich zur FP-CIT-SPECT.

4.1.4 Vergleich der dopaminergen und cholinergen Bildgebung im Gesamtkollektiv

Bei Messung der Dopamintransporter-Dichte im FP-CIT-SPECT bestätigte sich das erwartete Bild einer seitenbetonten nigrostriatalen Degeneration mit stärker degenerierten Putamina als Nuclei caudati [176, 177]. Jedoch zeigte sich in keinem der untersuchten Areale eine signifikante Korrelation der dopaminergen Degeneration mit den 5IA-Bindungspotentialen. In einigen *post mortem* Studien zeigte sich eine signifikante Reduktion von nAChR von dementen und nicht-dementen Parkinsonpatienten, die mit der Degeneration dopaminergener Neurone einherging [179, 180]. *Post mortem* Studien unterliegen jedoch immer methodischen Limitationen, da sie nicht unbedingt die physiologischen Zustände abbilden. Eine *in vivo* Untersuchung mit cholinergem und dopaminergem Bildgebung bei Parkinsonpatienten wurde von *Kas et al. [86]* durchgeführt. Hier zeigte sich vergleichbar zu unseren Ergebnissen keine Korrelation zwischen dopaminergem Funktion im 6-¹⁸F-fluoro-L-DOPA-PET im Putamen und Nucleus caudatus und der Dichte der nAChR, gemessen mit 2-¹⁸F-A-85380 in den Basalganglien.

Dies lässt mehrere Interpretationen zu: Einerseits ist es möglich, dass die durch 5IA dargestellten Rezeptoren auf weiteren Strukturen als der dopaminergen Terminale exprimiert werden und somit nicht der Degeneration unterworfen sind. Zum anderen kann die Dichte durch eine pathophysiologische kompensatorische Überexpression der Rezeptoren verändert sein und trotz der Degeneration auf einem normalen Level gehalten werden.

Auch in der Literatur wurde ein Vorkommen der $\alpha 4\beta 2$ -Rezeptoren, für die 5IA eine hohe selektive Bindungsfähigkeit aufweist, auf anderen Zellen wie z.B. striatalen Interneuronen und kortikalen Afferenzen beschrieben [42]. Aufgrund von Studien, nach denen 5IA lediglich spezifisch für die Gruppe der $\beta 2^*$ -nAChR angesehen werden kann [78], muss von einem noch breiterem Verteilungsmuster ausgegangen werden. *Post mortem* Studien an Nagetieren [80, 81] und menschlichen Gewebeproben [81] beschrieben ein Vorkommen der $\beta 2^*$ -nAChR auch abseits der dopaminergen Neurone. Ein Erhalt der nAChR trotz nigrostriataler Degeneration ist also gut erklärbar.

Die unterschiedliche cholinerge Innervation und Aktivität in den Gruppen hinsichtlich Levodopa-induzierter Dyskinesie, deren Verteilung im Hinblick auf striatale Degeneration und deren mögliche Hintergründe wurde bereits in Kapitel 4.1.1 und 4.1.2 erläutert.

4.1.5 Ein- und Ausschlusskriterien sowie beeinflussende Faktoren

Zahlreiche Studien zeigten bei Rauchern eine größere nAChR-Dichte sowohl *post mortem* [181-183] als auch *in vivo* in allen Regionen außer dem Thalamus [70, 83, 184]. Die Arbeitsgruppe um *Cosgrove et al.* [72] konnte diesen Effekt nur bei Männern nachweisen, während die Bindungspotentiale bei Frauen stark durch Progesteronspiegel beeinflusst waren. Die Entwicklung der $\alpha 4\beta 2$ -nAChR-Dichte nach Beendigung des Rauchens scheint sich jedoch nach vorübergehender Erhöhung der Werte [65] nach etwa einem Monat zu normalisieren [66, 70, 83] und dann auch *in vitro* mit 5IA [180] und ^3H -Nikotin [181] einem gesunden Kollektiv zu entsprechen. In der Zusammenschau dieser Studien entschieden wir uns für einen Einschluss von Patienten mit einer mindestens zwei Jahre andauernden Tabak-Abstinenz.

Auch bei neuropsychiatrischen Erkrankungen (Depression, MCI) ist das dopaminerge und cholinerge System beeinträchtigt. Bei dementen Patienten zeigte sich in mehreren *post mortem*

Studien ein Verlust an nAChR im Vergleich zu nicht-dementen Kontrollen [38, 179]. Zahlreiche Liganden am $\alpha 4\beta 2$ -nAChR wirken zudem antidepressiv, ohne dass bislang der genaue Wirkmechanismus verstanden ist [185]. Zur Minimierung einer Beeinflussung unserer Ergebnisauswertung schlossen wir daher bekanntermaßen demente oder depressive Patienten aus. Zusätzlich zeigten die durchgeführten Screeninguntersuchungen auf ein kognitives Defizit oder eine Depression zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich LID keine signifikanten Unterschiede.

Die weiteren Ein- und Ausschlusskriterien wurden gewählt, um eine Aussage über die Pathophysiologie explizit des IPS treffen zu können und der Arzneimittelsicherheit gegenüber Schwangeren zu entsprechen.

Zudem wurden zahlreiche klinische Faktoren erfasst, um eine mögliche Beeinflussung der primären Fragestellung zu erkennen. Bei nahezu allen erfassten klinischen Daten unterschieden sich die Gruppen hinsichtlich Levodopa-induzierter Dyskinesie nicht signifikant.

Der einzige signifikante Unterschied zwischen den Gruppen zeigte sich darin, dass die 15 Patienten mit einer Levodopa-induzierten Dyskinesie ein signifikant geringeres Alter bei Primärdiagnose aufwiesen. Auch in der Literatur treten motorische Komplikationen bei Patienten mit frühem Erkrankungsbeginn (jünger als 40-50 Jahre) früher auf [96, 186] und das Risiko für eine Dyskinesie nimmt mit zunehmendem Alter bei Primärdiagnose ab [187, 188]. Genetische Prädispositionsfaktoren scheinen hier modulierend auf diesen Zusammenhang einzuwirken [99, 189]. Bekannte genetische Mutationen in einem Parkinson-Gen führten jedoch in der vorliegenden Studie zum Ausschluss. Einen direkten Zusammenhang mit dem Auftreten von Dyskinesien fand *Cilia et al.* [99] jedoch nur bei einer längeren Erkrankungsdauer, einem geringeren Dopaminlevel und hohen Levodopa-Dosen. All diese Faktoren zeigten in unserem Kollektiv keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich LID. Mögliche Effekte dieser Variablen auf die SPECT führten daher nicht zu einer Verzerrung des 5IA-SPECT-Vergleichs der Gruppen hinsichtlich LID. Ob das jüngere Alter bei Diagnosestellung überhaupt eine Begründung für die höhere cholinerge Innervation bietet ist fraglich und bislang noch nicht untersucht. In der vorliegenden Studie

konnte nach Sortierung der Nuclei caudati nach ihrer dopaminergen Degeneration keine signifikante Korrelation gezeigt werden (s. Kap. 4.2.2).

Zusammenfassend ist eine Beeinflussung durch externe klinische und weitere Faktoren daher unwahrscheinlich.

4.2 Weitere Studienergebnisse im wissenschaftlichen Kontext

4.2.1 Anthropometrische Daten

Alterseffekte auf nikotinerge Bindungsstellen im Gehirn wurden in *post mortem* Studien je nach untersuchter Region uneinheitlich beschrieben [190]. Studien der mRNA-Expression von nAChR-Untereinheiten im menschlichen Gehirn zeigten bei regionalen Unterschieden eine mit dem Alter einhergehende Reduktion von $\alpha 4$ - und $\beta 2$ -Untereinheit-mRNA-Expression im frontalen Kortex, Hippocampus und Putamen [191, 192]. *In vivo* zeigte Mitsis *et al.* [68] eine altersabhängige Reduktion der 5IA-Bindungspotentiale in der SPECT, unter anderem im Striatum.

Auch in unserer Studie korrelierte das Alter der Patienten signifikant negativ mit den nikotinergen Bindungswerten im linken und rechten Nucleus caudatus. Ohne einen Unterschied im Geschlecht bedeutete ein höheres Alter in unserem Kollektiv also eine verminderte nAChR-Dichte.

Nach Einteilung der Hemisphären gemäß ihrem FP-CIT-Bindungspotential zeigte sich diese Korrelation jedoch nur noch im Nucleus caudatus mit höherer DAT-Dichte signifikant. Bei einer stärkeren nigrostriatalen Degeneration sind eventuell nicht mehr genügend an Terminalen exprimierte nAChR für eine Korrelation vorhanden. Dies könnte auch erklären, warum Oishi *et al.* [67] bei Parkinsonpatienten keine Korrelation des Lebensalters mit der 5IA-SPECT nachweisen konnte.

Da sich die Gruppen hinsichtlich LID trendwertig im Alter unterschieden, wurde dem altersbedingten cholinergen Innervationsverlust in unseren Messungen ein besonderes Augenmerk gewidmet. Die Unterschiede der cholinergen Innervation im stärker dopaminerg

degenerierten Nucleus caudatus kann ein Altersunterschied in Zusammenschau jedoch nicht begründen.

4.2.2 **Klinische Symptomatik**

Wie das Lebensalter korrelierte auch das Alter bei Primärdiagnose signifikant negativ mit der gemessenen nikotineren Rezeptordichte im linken Nucleus caudatus, was derartig erstmals beschrieben wurde. Eine Bildgebungsstudie an Patienten mit unterschiedlichem Alter bei Primärdiagnose konnte zeigen, dass jüngere Patienten bessere prä- und postsynaptische Kompensationsmechanismen zur Erhaltung eines normalen Dopaminspiegels aufwiesen [193]. Dank ihrer neuronalen Modulation präsentierten sich junge Patienten trotz größerer dopaminerger Degeneration mit einem vergleichbaren Grad an motorischen Symptomen wie Patienten mit höherem Alter bei Primärdiagnose. Auch das cholinerge System wirkt modulatorisch durch unterschiedliche Beeinflussung des direkten und indirekten Weges der Erregungsschleife der Basalganglien [42, 49]. Eine stärker ausgeprägte cholinerge Modulation bei jungen Parkinsonpatienten ist also gut vorstellbar und bietet eine pathophysiologische Erklärung der klinischen Beobachtung. Eventuell spiegelt die Korrelation des Alters bei Primärdiagnose mit der Rezeptordichte jedoch auch nur den altersabhängigen Verlust nikotinerger Bindungsstellen wider. Dafür sprechen die im Vergleich zur Alterskorrelation schwächer ausgeprägten Korrelationskoeffizienten, die nach Aufteilung der Gebiete nach ihrem FP-CIT-Bindungspotential in beiden Nuclei caudati unter das Signifikanzlevel fielen.

Zudem zeigte die Erkrankungsdauer in keinem Areal eine Korrelation mit der nAChR-Dichte, was sich mit weiteren *in vivo* Bildgebungsstudien bei Parkinsonpatienten [67, 86] deckt. *Isaias et al.* [41] beschrieb zwar eine positive Korrelation mit dem 5IA-Bindungspotential im Putamen ipsilateral, jedoch nicht kontralateral der klinisch stärker beeinträchtigten Seite. Möglicherweise zeigt sich in jener Studie durch die Auswahl von Patienten in einer frühen Phase der Erkrankung ohne kognitive Einschränkung ein Effekt, welcher im Laufe der Erkrankung durch die Degeneration der dopaminergen Neurone und Komorbidität mit Demenzen untergeht. Eine Studie an Parkinsonpatienten, die *in vivo* mittels PET die thalamische Acetylcholinesterase bestimmten, zeigten eine negative Korrelation mit längerer Erkrankungsdauer [54]. Ein Rückschluss auf die Rezeptoren ist hierbei jedoch nicht möglich.

Die klinischen Daten LEDD, UPDRS-III und H&Y-Stadium korrelierten in unserem Studienkollektiv nicht signifikant mit den nikotineren Bindungspotentialen. Dies deckt sich mit den Ergebnissen früherer PET- [86] und SPECT-Studien [64, 67]. Lediglich hohe Dosen von Dopaminagonisten zeigten eine signifikant negative Korrelation mit den Bindungspotentialen im Zerebellum sowie temporalen, parietalen und okzipitalen Kortex [67]. Eine Auswirkung auf die Bindungspotentiale in den Basalganglien ließ sich jedoch auch hier nicht zeigen.

Beide von uns kategorisch erfassten Symptome Sturzereignisse und RBD sowie deren Kombination wurden als beste Prädiktoren für eine Degeneration der thalamischen und kortikalen cholinergen Projektionen im ^{11}C -PMP-Acetylcholinesterase-PET identifiziert [194]. Ein pathophysiologischer Zusammenhang mit dem pedunkulopontinen Nucleus und dem Nucleus basalis Meynert wird auch durch eine weitere Bildgebungsstudie gestützt, die eine reduzierte thalamische und kortikale Acetylcholinesterase-Aktivität bei gestürzten Patienten beschrieb [54]. In unserer Studie konnte weder für RBD noch für Sturzereignisse ein Zusammenhang mit der nikotineren Rezeptordichte in den Basalganglien gezeigt werden. Auf eine Auswertung des kombinierten Auftretens beider Faktoren verzichteten wir bei lediglich einem betroffenen Patienten wegen geringer Aussagekraft.

Generell berichteten 61,5% der Patienten Symptome passend zu REM-Schlafstörungen. In der Literatur finden sich Häufigkeiten zwischen 20 und 72% [195]. Die recht hohe Prävalenz in unserer Umfrage lässt sich durch die Abfrage einer Lebenszeitprävalenz unserer Patienten begründen, da wir den Zeitraum des Auftretens nicht weiter einschränkten. Hierdurch versuchten wir, die Sensitivität der Abfrage eines schwierig zu erinnernden Symptoms zu erhöhen zu Lasten der Spezifität bei einem einfachen Abfragemodus. Eine höhere Spezifität bietet eine Untersuchung mittels Video-assistierter Polysomnographie, wie in der Arbeit von *Sixel-Döring et al.* [196], die eine etwas geringere RBD-Häufigkeit von 46% bei einem Beobachtungszeitraum von einer Nacht feststellte. Hier zeigte sich zudem einer Assoziation von RBD mit einer längeren Krankheitsdauer, vermehrtem Auftreten von Wirkfluktuationen und einer größeren Levodopa-Dosis. Dies sind Faktoren, die auch im Zusammenhang mit

Dyskinesien auftreten [99]. Die Häufigkeiten der RBD zwischen den LID-Gruppen unterschieden sich in unserer Kohorte jedoch nicht signifikant.

Prospektive Studien zu Sturzereignissen bei Parkinsonpatienten geben eine Häufigkeit von mindestens eines Sturzes pro Jahr mit bis zu 70% an [6]. Retrospektive Arbeiten [197] geben geringere Werte an, beschreiben aber auch das gehäufte Auftreten im Parkinson- gegenüber dem altersentsprechenden Normalkollektiv. In den prospektiven Studien zeigt sich zudem, dass die meisten Stürze im ON-Zustand geschehen, zum Teil durch zusätzlich auftretende Dyskinesien bedingt [6, 198]. In unserem Interview gaben 15,4% der Patienten mindestens einen Parkinson-bedingten Sturz im vergangenen Jahr an. Diese im Vergleich zur angegebenen Literatur geringe Jahresprävalenz mag zum einen an der retrospektiven Erhebungsmethode und der damit einhergehenden erinnerungsbedingten Verfälschung liegen. Zum anderen erfassten wir explizit nur Parkinson-bedingte Sturzereignisse. Mit Hinblick auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Stürzen und dem nikotinergeren Stoffwechsel versuchten wir extrinsische Faktoren wie Unfallereignisse, die in normalen Alterskollektiven die größte Sturzursache darstellen [198], auszuschließen. Eine Auswirkung der Dyskinesien zeigte sich in unserem Kollektiv nicht, da sich das Auftreten mindestens eines Sturzes in den Gruppen nicht signifikant unterschied, wobei auch die geringe Gruppengröße eine Abschwächung der Signifikanz bedingte.

Die Häufigkeit beider Symptome RBD und Sturzereignisse zeigte sich also in den Gruppen hinsichtlich LID gleich verteilt. Auch eine in unserem kleinen Kollektiv nicht nachgewiesene Beeinflussung der nAChR-Dichte durch die Symptome betreffe daher beide Gruppen gleichermaßen, weshalb eine Verzerrung der in den LID-Gruppen ermittelten Unterschiede ausgeschlossen werden kann.

Dyskinesien und motorische Fluktuationen beeinträchtigen die Lebensqualität [96, 199, 200] und Stimmungsschwankungen [201, 202]. In der vorliegenden Studie lieferte jedoch keiner der am Tag der Untersuchung durchgeführten neuropsychiatrischen Tests signifikant unterschiedliche Ergebnisse zwischen den Gruppen hinsichtlich Levodopa-induzierter Dyskinesie. Auch die Verteilung der Subgruppen hinsichtlich depressiver Stimmungslage und milder kognitiver Beeinträchtigung unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen

hinsichtlich LID. Eventuell liegt dies an einem insgesamt recht homogenen Patientenkollektiv, da diagnostizierte Depressionen und Demenzen zu einem Studienausschluss führten. Eine ungleiche Beeinflussung der 5IA-Bindungspotentiale in den Gruppen hinsichtlich LID durch die neuropsychiatrische Symptomatik kann daher ausgeschlossen werden.

Generell fand sich ein signifikanter Zusammenhang der nAChR-Dichte mit den neuropsychiatrischen Symptomen lediglich in einem Areal der Basalganglien. Im linken Nucleus caudatus wiesen kognitiv beeinträchtigte Patienten gegenüber im Test normwertigen Patienten ein geringeres Bindungspotential auf. *Terriere et al.* [71] fand bei Verwendung des gleichen Tracers lediglich Veränderungen im medialen temporalen Kortex bei Patienten mit MCI. Auch weitere Studien mit anderer Methodik zeigten in den Basalganglien keine Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne MCI *in vivo* [69, 85] und *in vitro* [180]. Bei Patienten mit stärker ausgeprägten Alzheimer- oder Lewy-Körperchen-Demenz zeigten mehrere Studien hingegen eine stärkere Reduktion der nAChR vor allem in kortikalen Arealen, aber auch im Striatum [38, 179, 203]. Patienten mit bekannter Demenz schlossen wir von unserer Studie aus, doch die Übergänge sind fließend. *Sabri et al.* [84] zeigte auch bei Patienten mit milder kognitiver Beeinträchtigung, die später eine Alzheimer-Demenz entwickelten, eine signifikante Reduktion der nAChR-Dichte, unter anderem im Nucleus caudatus. MCI bei Parkinsonpatienten ist jedoch häufiger die Vorstufe einer Parkinson- oder Lewy-Body- als einer Alzheimer-Demenz [2]. Zudem erfolgte in der vorliegenden Studie lediglich ein Vergleich zwischen Parkinsonpatienten, die generell eine verminderte nAChR-Dichte aufweisen [38, 81, 180]. Im Vergleich von MCI-Subgruppen eines Parkinsonkollektivs zeigte eine $2\text{-}^{18}\text{F-A-85380-PET}$ -Studie lediglich im rechten Mittelhirn eine signifikante Reduktion bei kognitiv beeinträchtigten Patienten [87]. In den von uns beobachteten Basalganglien zeigte auch diese Studie mit besserer Auflösung keine signifikanten Unterschiede zwischen MCI- Parkinson-Subgruppen.

Die Subgruppen DEP+ und DEP- zeigten in der vorliegenden Studie keinen signifikanten Unterschied in ihren 5IA-Bindungspotentialen. Andere bildgebende Studien mit 5IA-85380 bei Patienten mit einer bipolaren Störung [204] oder familiären früh-auftretenden Depression [205] zeigten signifikant geringere Rezeptordichten in allen untersuchten Gehirnregionen,

auch dem Striatum, gegenüber gesunden Kontrollen. Da sich die Bindungspotentiale zwischen den Gruppen *post mortem* jedoch nicht unterschieden, wurde am ehesten von einem höheren Level an endogenem Acetylcholin ausgegangen, das den Tracer kompetitiv von Bindungsstellen verdrängt [204, 205]. Die Differenz zur vorliegenden Studie lässt sich durch die Patientenauswahl erklären, da wir Patienten mit einer diagnostizierten Depression ausschlossen und lediglich Subgruppen mit und ohne depressiver Stimmungslage am Tag des Scans evaluierten. Unsere Ergebnisse lassen sich daher eher mit der Studie von *Meyer et al.* [87] vergleichen, die ebenfalls Parkinson-Subgruppen untersuchte. Signifikante Unterschiede in der $2\text{-}^{18}\text{F}\text{-A-85380}$ -Dichte fanden sich hier lediglich im linken anterioren und rechten posterioren cingulären Kortex. In den Basalganglien war hier ebenso wie bei uns keine Differenz festzustellen.

4.2.3 **Medikation**

Es stellt sich natürlich die Frage, ob die Medikationseinnahme unsere Ergebnisse beeinflusste. *Quik et al.* [206] beschrieb signifikant geringere 5IA-Bindungspotentiale im Striatum von Totenkopffaffen, welche mit Levodopa therapiert wurden. Allerdings zeigten sich keine Auswirkungen bei den Primaten, die nach Behandlung mit MPTP eine beinahe komplette Reduktion der dopaminergen Synapsen zeigten. Alle Patienten der vorliegenden Studie zeigten motorische Symptome, was zum Zeitpunkt der Primärdiagnose für eine mindestens 30-prozentige Reduktion der dopaminergen Neurone, in höherem Alter sogar von bis zu 50-70% spricht [207, 208]. Sie wiesen eine Erkrankungsdauer von neun Jahren im Median auf, in der die dopaminergen Neurone einer weiteren Degeneration unterworfen waren, sichtbar in der FP-CIT-SPECT. Daher kann die Veränderung der nikotinergen Acetylcholinrezeptoren im Analogschluss zum Tierexperiment [206] eher auf die Parkinson-Pathologie als auf die Levodopa-Therapie zurückgeführt werden.

4.3 **Methodik und Studiendesign**

4.3.1 **SPECT**

Der in der vorliegenden Studie verwendete Tracer 5IA stellt die Gruppe der $\beta 2^*\text{-nAChR}$ dar, wobei * für eine weitere Untereinheit steht [78]. Diese Rezeptoren zeigen ein diverses

Vorkommen auf verschiedenen neuronalen Strukturen, unter anderem auf dopaminergen Neuronen. Veränderungen der nikotineren Rezeptordichte können neben dys-regulatorischen also auch patho-anatomische Gründe haben, da bei schwerer nigrostriataler Degeneration bei der Parkinsonerkrankung auch die cholinergen Bindungsstellen im Striatum betroffen sind [77, 160].

Die 5IA-SPECT erfolgte bei laufender Medikation, um eine größtmögliche Homogenität zwischen den verschiedenen Scans zu erreichen, da auch bei der klinisch indizierten FP-CIT-SPECT keine Pausierung der Medikation erfolgt war. Einige Patienten hatten diese zweite, klinische SPECT nicht erhalten, jedoch entschieden wir uns, alle Aufnahmen generell bei normaler Einnahme der Medikation durchzuführen. Eine 5IA-SPECT bei Parkinsonpatienten wurde auch von *Fujita et al.* [64] derart durchgeführt, andere Arbeitsgruppen entschieden sich für Aufnahmen im Medikamentenentzug von mindestens 12 Stunden [41, 67, 73].

4.4 Limitationen der Arbeit

Die vorliegende Studie weist einige Limitationen auf: (A) Durch zahlreiche Ausschlusskriterien ließ sich nur eine begrenzte Aussage über die Auswirkung von Depression und MCI treffen, zumal (B) beeinflussende Parameter wie die Dauer der Ausbildung nicht abgefragt wurden. (C) Die dopaminerge Medikation wurde nicht abgesetzt, jedoch auch nicht genormt eingenommen, so dass Unterschiede in der UPDRS-III und den SPECT-Untersuchungen auch durch unterschiedliche Medikationsdosen bedingt sein könnten. Zudem unterliegt die SPECT-Methodik einigen Einschränkungen, so (D) die geringe Auflösung im Vergleich zu PET-Studien. Zum anderen wurde (E) die Bindung lediglich unspezifisch gemessen und ohne Input-Funktion semiquantitativ ausgewertet. Hinzu kommt (F) die Verwendung von standardisierten VOI anstelle von individuellen MRT-basierten, was insbesondere bei einer Patientin mit großen Liquorräumen die Werte verfälscht haben könnte.

4.5 Ausblick

Die vorliegende Arbeit zeigt einen Zusammenhang der nikotineren Modulation mit dem häufigen Symptom der Levodopa-induzierten Dyskinesie.

Zukünftige Studien können durch einen Vergleich mit einem gesunden Kollektiv klären, ob es zu einer relativen oder absoluten Überexpression bei dyskinetischen Parkinson-Patienten kommt. Hierbei muss der Beeinflussung durch die laufende Medikation besondere Beachtung geschenkt werden. Dies macht eventuell eine Pausierung der Medikation wie bei *Isaias et al.* [41] nötig. Andererseits sind LID durch die Medikamenteneinnahme gekennzeichnet, so dass pathophysiologische Vorgänge eventuell nur hierunter beobachtet werden können. Die Aussagekraft zukünftiger Studien kann zudem durch die Messung der Radioaktivität im Blut und Berechnung einer spezifischen Bindung erhöht werden. Neue bildgebende Modalitäten werden durch Verwendung von PET-Tracern und individuellen MRT-basierten VOI die Auflösung und Aussagekraft verbessern. Das Zusammenspiel der Neurotransmittersysteme muss außerdem durch weitere Tracer, welche z.B. die endogenen Acetylcholinpiegel darstellen, und in weiteren Gehirnarealen betrachtet werden, um die Pathogenese umfassender zu verstehen.

Die Kenntnis der pathophysiologischen Mechanismen ermöglicht eine Anpassung bestehender Therapieschemata und die Entwicklung neuer Therapieoptionen, bspw. eine Desensibilisierung der nAChR durch Nikotinplaster oder die Korrektur nikotinerger Rezeptorproteine durch Chaperone. Eine klinisch eingesetzte nuklearmedizinische Untersuchung könnte dann Risikopatienten schon vor dem Auftreten der LID identifizieren und ihnen diese schwerwiegende Komplikation ersparen.

5 Zusammenfassung

Neben der nigrostriatalen Degeneration kommt es beim idiopathischen Parkinsonsyndrom zu einer Veränderung weiterer Neurotransmittersysteme. Nikotinerge Acetylcholinrezeptoren zeigten in Tierexperimenten einen Zusammenhang mit dem häufigen Symptom der Levodopa-induzierten Dyskinesie (LID).

In der vorliegenden Studie wurde nun *in vivo* die nikotinerge Rezeptordichte von 15 Parkinson-Patienten mit LID und elf ohne LID mittels 5IA-SPECT gemessen und verglichen. Zudem erfolgte eine Zusammenschau mit klinischen Daten und der Degeneration dopaminerg Neurone im FP-CIT-SPECT. Die dyskinetischen Patienten zeigten signifikant höhere 5IA-Bindungspotentiale im stärker degenerierten Nucleus caudatus ($1,03 \pm 0,19$ vs. $0,80 \pm 0,26$, $p=0,03$). In der nicht-dyskinetischen Gruppe zeigte sich hingegen eine stärker ausgeprägte Korrelation der 5IA- und FP-CIT-Bindungspotentiale ($\rho=0,57$ vs. $-0,07$).

Zusammengefasst stützen unsere Ergebnisse die Hypothese, dass Dyskinesien, die durch die wiederholte Levodopa-Gabe entstehen, eine erhöhte cholinerge Erregbarkeit im dopaminerg degenerierten Striatum als Ursache haben könnten.

Der cholinerge Signalweg könnte daher eine Schlüsselrolle in der Therapie oder Verhinderung der LID sein. Weitere *in vivo* Studien dieses Systems einschließlich verschiedener Rezeptortypen werden bis zur Entwicklung medikamentöser Optionen nötig sein.

6 Anhang

6.1 Literaturverzeichnis

1. Pringsheim, T., et al., *The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis*. *Mov Disord*, 2014. **29**(13): p. 1583-90.
2. Eggert, K., et al., *Leitlinie Parkinson-Syndrome: Diagnostik und Therapie*. 2012: Thieme.
3. de Rijk, M.C., et al., *Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study*. *European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997. **62**(1): p. 10-5.
4. Ross, G.W. and R.D. Abbott, *Living and dying with Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2014. **29**(13): p. 1571-3.
5. Goetz, C.G., *The History of Parkinson's Disease: Early Clinical Descriptions and Neurological Therapies*. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2011. **1**(1).
6. Bloem, B.R., J.A. Steijns, and B.C. Smits-Engelsman, *An update on falls*. *Curr Opin Neurol*, 2003. **16**(1): p. 15-26.
7. Chapuis, S., et al., *Impact of the motor complications of Parkinson's disease on the quality of life*. *Mov Disord*, 2005. **20**(2): p. 224-30.
8. Martinez-Martin, P., et al., *Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients*. *Mov Disord*, 2007. **22**(11): p. 1623-9.
9. Barone, P., et al., *The PRIAMO study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease*. *Movement Disorders*, 2009. **24**(11): p. 1641-1649.
10. Chaudhuri, K.R. and A.H. Schapira, *Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment*. *Lancet Neurol*, 2009. **8**(5): p. 464-74.

11. Schenck, C.H. and M.W. Mahowald, *REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP*. Sleep, 2002. **25**(2): p. 120-38.
12. Boeve, B.F., et al., *Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease*. Brain, 2007. **130**(Pt 11): p. 2770-88.
13. Howell, M.J. and C.H. Schenck, *Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder and Neurodegenerative Disease*. JAMA neurology, 2015.
14. Wishart, S. and G.J. Macphee, *Evaluation and management of the non-motor features of Parkinson's disease*. Ther Adv Chronic Dis, 2011. **2**(2): p. 69-85.
15. Gallagher, D.A. and A. Schrag, *Psychosis, apathy, depression and anxiety in Parkinson's disease*. Neurobiol Dis, 2012. **46**(3): p. 581-9.
16. Torbey, E., N.A. Pachana, and N.N. Dissanayaka, *Depression rating scales in Parkinson's disease: A critical review updating recent literature*. J Affect Disord, 2015. **184**: p. 216-24.
17. Chaudhuri, K.R. and Y. Naidu, *Early Parkinson's disease and non-motor issues*. Journal of Neurology, 2008. **255**(5): p. 33-38.
18. Duncan, G.W., et al., *Health-related quality of life in early Parkinson's disease: The impact of nonmotor symptoms*. Movement Disorders, 2014. **29**(2): p. 195-202.
19. Aarsland, D., et al., *Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study*. Arch Neurol, 2003. **60**(3): p. 387-92.
20. Hughes, A.J., et al., *Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1992. **55**(3): p. 181-4.
21. Fahn, S., R. Elton, and C. MotuD, *Unified Parkinson's disease rating scale*, in *Recent Developments in Parkinson's Disease*, S. Fahn, et al., Editors. 1987, Macmillan Healthcare Information: Florham Park, NJ. p. 153–163.
22. Hoehn, M.M. and M.D. Yahr, *Parkinsonism: onset, progression and mortality*. Neurology, 1967. **17**(5): p. 427-42.

23. Goetz, C.G., et al., *Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations*. *Mov Disord*, 2004. **19**(9): p. 1020-8.
24. Cotzias, G.C., *L-Dopa for Parkinsonism*. *N Engl J Med*, 1968. **278**(11): p. 630.
25. Pollak, P., et al., *Effets de la stimulation du noyau sous-thalamique dans la maladie de Parkinson*. *Rev Neurol (Paris)*, 1993. **149**(3): p. 175-6.
26. Steigerwald, F. and J. Volkmann, *Tiefe Hirnstimulation bei Bewegungsstörungen*. *Nervenarzt*, 2012. **83**(8): p. 988-93.
27. Tretiakoff, C., *Contribution à l'étude de l'anatomie pathologique du locus niger de Soemmering avec quelques déductions relatives à la pathogénie des troubles du tonus musculaire et de la maladie de Parkinson*, in *University of Paris*. 1919.
28. Goedert, M., et al., *100 years of Lewy pathology*. *Nature Reviews Neurology*, 2012. **9**(1): p. 13-24.
29. Alexander, G.E., M.R. DeLong, and P.L. Strick, *Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex*. *Annu Rev Neurosci*, 1986. **9**: p. 357-81.
30. Middleton, F.A. and P.L. Strick, *Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits*. *Brain Res Brain Res Rev*, 2000. **31**(2-3): p. 236-50.
31. DeLong, M.R. and T. Wichmann, *Circuits and circuit disorders of the basal ganglia*. *Arch Neurol*, 2007. **64**(1): p. 20-4.
32. DeLong, M. and T. Wichmann, *Changing views of basal ganglia circuits and circuit disorders*. *Clin EEG Neurosci*, 2010. **41**(2): p. 61-7.
33. Isaias, I.U. and A. Antonini, *Single-photon emission computed tomography in diagnosis and differential diagnosis of Parkinson's disease*. *Neurodegener Dis*, 2010. **7**(5): p. 319-29.
34. Benamer, H.T., et al., *Correlation of Parkinson's disease severity and duration with 123I-FP-CIT SPECT striatal uptake*. *Mov Disord*, 2000. **15**(4): p. 692-8.

35. Gotti, C. and F. Clementi, *Neuronal nicotinic receptors: from structure to pathology*. Prog Neurobiol, 2004. **74**(6): p. 363-96.
36. Jellinger, K.A., *Pathology of Parkinson's disease. Changes other than the nigrostriatal pathway*. Mol Chem Neuropathol, 1991. **14**(3): p. 153-97.
37. Gotti, C., D. Fornasari, and F. Clementi, *Human neuronal nicotinic receptors*. Prog Neurobiol, 1997. **53**(2): p. 199-237.
38. Court, J.A., et al., *Nicotine binding in human striatum: elevation in schizophrenia and reductions in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Alzheimer's disease and in relation to neuroleptic medication*. Neuroscience, 2000. **98**(1): p. 79-87.
39. Court, J.A., et al., *Nicotinic receptors in human brain: topography and pathology*. J Chem Neuroanat, 2000. **20**(3-4): p. 281-98.
40. Posadas, I., B. Lopez-Hernandez, and V. Cena, *Nicotinic receptors in neurodegeneration*. Curr Neuropharmacol, 2013. **11**(3): p. 298-314.
41. Isaias, I.U., et al., *Nicotinic Acetylcholine Receptor Density in Cognitively Intact Subjects at an Early Stage of Parkinson's Disease*. Front Aging Neurosci, 2014. **6**.
42. Benarroch, E.E., *Effects of acetylcholine in the striatum. Recent insights and therapeutic implications*. Neurology, 2012. **79**(3): p. 274-81.
43. Brocks, D.R., *Anticholinergic drugs used in Parkinson's disease: An overlooked class of drugs from a pharmacokinetic perspective*. J Pharm Pharm Sci, 1999. **2**(2): p. 39-46.
44. Aosaki, T., et al., *Acetylcholine-dopamine balance hypothesis in the striatum: an update*. Geriatr Gerontol Int, 2010. **10 Suppl 1**: p. S148-57.
45. Millar, N.S. and C. Gotti, *Diversity of vertebrate nicotinic acetylcholine receptors*. Neuropharmacology, 2009. **56**(1): p. 237-46.
46. Quik, M. and S. Wonnacott, *alpha6beta2* and alpha4beta2* nicotinic acetylcholine receptors as drug targets for Parkinson's disease*. Pharmacol Rev, 2011. **63**(4): p. 938-66.

47. Wonnacott, S., *Presynaptic nicotinic ACh receptors*. Trends Neurosci, 1997. **20**(2): p. 92-8.
48. Picciotto, M.R., M.J. Higley, and Y.S. Mineur, *Acetylcholine as a neuromodulator: cholinergic signaling shapes nervous system function and behavior*. Neuron, 2012. **76**(1): p. 116-29.
49. Gerfen, C.R. and D.J. Surmeier, *Modulation of striatal projection systems by dopamine*. Annu Rev Neurosci, 2011. **34**: p. 441-66.
50. Aosaki, T., M. Kimura, and A.M. Graybiel, *Temporal and spatial characteristics of tonically active neurons of the primate's striatum*. J Neurophysiol, 1995. **73**(3): p. 1234-52.
51. Kreitzer, A.C. and R.C. Malenka, *Endocannabinoid-mediated rescue of striatal LTD and motor deficits in Parkinson's disease models*. Nature, 2007. **445**(7128): p. 643-7.
52. Threlfell, S., et al., *Striatal dopamine release is triggered by synchronized activity in cholinergic interneurons*. Neuron, 2012. **75**(1): p. 58-64.
53. Quirk, M., C. Campos, and S.R. Grady, *Multiple CNS nicotinic receptors mediate L-dopa-induced dyskinesias: studies with parkinsonian nicotinic receptor knockout mice*. Biochem Pharmacol, 2013. **86**(8): p. 1153-62.
54. Bohnen, N., et al., *History of falls in Parkinson disease is associated with reduced cholinergic activity*. Neurology, 2009. **73**(20): p. 1670-1676.
55. Innis, R.B., et al., *Consensus nomenclature for in vivo imaging of reversibly binding radioligands*. J Cereb Blood Flow Metab, 2007. **27**(9): p. 1533-9.
56. Ciliax, B.J., et al., *The dopamine transporter: immunochemical characterization and localization in brain*. The Journal of neuroscience, 1995. **15**(3): p. 1714-1723.
57. Piccini, P.P., *Dopamine transporter: basic aspects and neuroimaging*. Mov Disord, 2003. **18 Suppl 7**: p. S3-8.
58. Meyer, P.T. and S. Hellwig, *Update on SPECT and PET in parkinsonism - part I: imaging for differential diagnosis*. Curr Opin Neurol, 2014. **27**(4): p. 390-7.

59. Fujita, M., et al., *Measurement of alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptors with [123I]5-I-A-85380 SPECT*. J Nucl Med, 2000. **41**(9): p. 1552-60.
60. Fujita, M., et al., *Whole-body biodistribution, radiation absorbed dose, and brain SPET imaging with [123I]5-i-A-85380 in healthy human subjects*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2002. **29**(2): p. 183-90.
61. Mamede, M., et al., *Quantification of human nicotinic acetylcholine receptors with 123I-5IA SPECT*. J Nucl Med, 2004. **45**(9): p. 1458-70.
62. Ueda, M., et al., *5-[123I]Iodo-A-85380: assessment of pharmacological safety, radiation dosimetry and SPECT imaging of brain nicotinic receptors in healthy human subjects*. Ann Nucl Med, 2004. **18**(4): p. 337-44.
63. Staley, J.K., et al., *123I-5-IA-85380 SPECT measurement of nicotinic acetylcholine receptors in human brain by the constant infusion paradigm: feasibility and reproducibility*. J Nucl Med, 2005. **46**(9): p. 1466-72.
64. Fujita, M., et al., *Widespread decrease of nicotinic acetylcholine receptors in Parkinson's disease*. Ann Neurol, 2006. **59**(1): p. 174-7.
65. Staley, J.K., et al., *Human tobacco smokers in early abstinence have higher levels of beta2* nicotinic acetylcholine receptors than nonsmokers*. J Neurosci, 2006. **26**(34): p. 8707-14.
66. Mamede, M., et al., *Temporal change in human nicotinic acetylcholine receptor after smoking cessation: 5IA SPECT study*. J Nucl Med, 2007. **48**(11): p. 1829-35.
67. Oishi, N., et al., *Quantification of nicotinic acetylcholine receptors in Parkinson's disease with (123)I-5IA SPECT*. J Neurol Sci, 2007. **256**(1-2): p. 52-60.
68. Mitsis, E.M., et al., *Age-related decline in nicotinic receptor availability with [(123)I]5-IA-85380 SPECT*. Neurobiol Aging, 2009. **30**(9): p. 1490-7.
69. Mitsis, E.M., et al., *123I-5-IA-85380 SPECT imaging of nicotinic receptors in Alzheimer disease and mild cognitive impairment*. J Nucl Med, 2009. **50**(9): p. 1455-63.

70. Cosgrove, K.P., et al., *beta2-Nicotinic acetylcholine receptor availability during acute and prolonged abstinence from tobacco smoking*. Arch Gen Psychiatry, 2009. **66**(6): p. 666-76.
71. Terriere, E., et al., *5-(123)I-A-85380 binding to the alpha4beta2-nicotinic receptor in mild cognitive impairment*. Neurobiol Aging, 2010. **31**(11): p. 1885-93.
72. Cosgrove, K.P., et al., *Sex differences in availability of beta2*-nicotinic acetylcholine receptors in recently abstinent tobacco smokers*. Arch Gen Psychiatry, 2012. **69**(4): p. 418-27.
73. Lorenz, R., et al., *Nicotinic alpha4beta2 acetylcholine receptors and cognitive function in Parkinson's disease*. Acta Neurol Scand, 2014. **130**(3): p. 164-71.
74. Kulak, J.M., et al., *5-Iodo-A-85380 binds to alpha-conotoxin MII-sensitive nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs) as well as alpha4beta2* subtypes*. J Neurochem, 2002. **81**(2): p. 403-6.
75. Mukhin, A.G., et al., *5-Iodo-A-85380, an alpha4beta2 subtype-selective ligand for nicotinic acetylcholine receptors*. Mol Pharmacol, 2000. **57**(3): p. 642-9.
76. Quik, M., et al., *Differential declines in striatal nicotinic receptor subtype function after nigrostriatal damage in mice*. Mol Pharmacol, 2003. **63**(5): p. 1169-79.
77. Quik, M., et al., *Loss of alpha-conotoxinMII- and A85380-sensitive nicotinic receptors in Parkinson's disease striatum*. J Neurochem, 2004. **88**(3): p. 668-79.
78. Kulak, J.M., et al., *Declines in different beta2* nicotinic receptor populations in monkey striatum after nigrostriatal damage*. J Pharmacol Exp Ther, 2002. **303**(2): p. 633-9.
79. Bordia, T., et al., *Nigrostriatal damage preferentially decreases a subpopulation of alpha6beta2* nAChRs in mouse, monkey, and Parkinson's disease striatum*. Mol Pharmacol, 2007. **72**(1): p. 52-61.
80. Zoli, M., et al., *Identification of the nicotinic receptor subtypes expressed on dopaminergic terminals in the rat striatum*. J Neurosci, 2002. **22**(20): p. 8785-9.

81. Schmaljohann, J., et al., *In vitro evaluation of nicotinic acetylcholine receptors with 2-[18 F] F-A85380 in Parkinson's disease*. Nuclear medicine and biology, 2006. **33**(3): p. 305-309.
82. Kimes, A.S., et al., *Quantification of nicotinic acetylcholine receptors in the human brain with PET: bolus plus infusion administration of 2-[18F]F-A85380*. Neuroimage, 2008. **39**(2): p. 717-27.
83. Mukhin, A.G., et al., *Greater nicotinic acetylcholine receptor density in smokers than in nonsmokers: a PET study with 2-18F-FA-85380*. J Nucl Med, 2008. **49**(10): p. 1628-35.
84. Sabri, O., et al., *Acetylcholine receptors in dementia and mild cognitive impairment*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2008. **35 Suppl 1**: p. S30-45.
85. Ellis, J.R., et al., *Relationship between nicotinic receptors and cognitive function in early Alzheimer's disease: a 2-[18F]fluoro-A-85380 PET study*. Neurobiol Learn Mem, 2008. **90**(2): p. 404-12.
86. Kas, A., et al., *Decrease of nicotinic receptors in the nigrostriatal system in Parkinson's disease*. J Cereb Blood Flow Metab, 2009. **29**(9): p. 1601-8.
87. Meyer, P.M., et al., *Reduced alpha4beta2*-nicotinic acetylcholine receptor binding and its relationship to mild cognitive and depressive symptoms in Parkinson disease*. Arch Gen Psychiatry, 2009. **66**(8): p. 866-77.
88. Kendziorra, K., et al., *Decreased cerebral alpha4beta2* nicotinic acetylcholine receptor availability in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease assessed with positron emission tomography*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2011. **38**(3): p. 515-25.
89. Horti, A.G., et al., *Development of radioligands with optimized imaging properties for quantification of nicotinic acetylcholine receptors by positron emission tomography*. Life Sci, 2010. **86**(15-16): p. 575-84.
90. Horti, A.G., et al., *Recent PET radioligands with optimal brain kinetics for imaging nicotinic acetylcholine receptors*. J Labelled Comp Radiopharm, 2013. **56**(3-4): p. 159-66.

91. Ahlskog, J.E. and M.D. Muentner, *Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature*. *Mov Disord*, 2001. **16**(3): p. 448-58.
92. Schaeffer, E., A. Pilotto, and D. Berg, *Pharmacological strategies for the management of levodopa-induced dyskinesia in patients with Parkinson's disease*. *CNS Drugs*, 2014. **28**(12): p. 1155-84.
93. Cenci, M.A., *Presynaptic Mechanisms of l-DOPA-Induced Dyskinesia: The Findings, the Debate, and the Therapeutic Implications*. *Front Neurol*, 2014. **5**: p. 242.
94. Miyawaki, E., et al., *Motor complications of chronic levodopa therapy in Parkinson's disease*. *Clin Neuropharmacol*, 1997. **20**(6): p. 523-30.
95. Grandas, F., M.L. Galiano, and C. Tabernerero, *Risk factors for levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease*. *J Neurol*, 1999. **246**(12): p. 1127-33.
96. Schrag, A. and N. Quinn, *Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study*. *Brain*, 2000. **123** (Pt 11): p. 2297-305.
97. Fahn, S., *Parkinson disease, the effect of levodopa, and the ELLDOPA trial. Earlier vs Later L-DOPA*. *Arch Neurol*, 1999. **56**(5): p. 529-35.
98. Fahn, S., et al., *Levodopa and the progression of Parkinson's disease*. *N Engl J Med*, 2004. **351**(24): p. 2498-508.
99. Cilia, R., et al., *The modern pre-levodopa era of Parkinson's disease: insights into motor complications from sub-Saharan Africa*. *Brain*, 2014. **137**(Pt 10): p. 2731-42.
100. Diamond, S.G., et al., *Multi-center study of Parkinson mortality with early versus later dopa treatment*. *Ann Neurol*, 1987. **22**(1): p. 8-12.
101. Fasano, A., A. Daniele, and A. Albanese, *Treatment of motor and non-motor features of Parkinson's disease with deep brain stimulation*. *Lancet Neurol*, 2012. **11**(5): p. 429-42.
102. Snow, B.J., et al., *The effect of amantadine on levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study*. *Clin Neuropharmacol*, 2000. **23**(2): p. 82-5.

103. Luginer, E., et al., *Beneficial effects of amantadine on L-dopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2000. **15**(5): p. 873-8.
104. Crosby, N.J., K.H. Deane, and C.E. Clarke, *Amantadine for dyskinesia in Parkinson's disease*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003(2): p. Cd003467.
105. Thomas, A., et al., *Duration of amantadine benefit on dyskinesia of severe Parkinson's disease*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004. **75**(1): p. 141-3.
106. Metman, L.V., et al., *Amantadine for levodopa-induced dyskinesias: a 1-year follow-up study*. *Arch Neurol*, 1999. **56**(11): p. 1383-6.
107. Durif, F., et al., *Low-dose clozapine improves dyskinesias in Parkinson's disease*. *Neurology*, 1997. **48**(3): p. 658-62.
108. Bennett, J.P., Jr., E.R. Landow, and L.A. Schuh, *Suppression of dyskinesias in advanced Parkinson's disease. II. Increasing daily clozapine doses suppress dyskinesias and improve parkinsonism symptoms*. *Neurology*, 1993. **43**(8): p. 1551-5.
109. Westin, J.E., et al., *Endothelial proliferation and increased blood-brain barrier permeability in the basal ganglia in a rat model of 3,4-dihydroxyphenyl-L-alanine-induced dyskinesia*. *J Neurosci*, 2006. **26**(37): p. 9448-61.
110. Ohlin, K.E., et al., *Vascular endothelial growth factor is upregulated by L-dopa in the parkinsonian brain: implications for the development of dyskinesia*. *Brain*, 2011. **134**(Pt 8): p. 2339-57.
111. Ohlin, K.E., et al., *Impact of L-DOPA treatment on regional cerebral blood flow and metabolism in the basal ganglia in a rat model of Parkinson's disease*. *Neuroimage*, 2012. **61**(1): p. 228-39.
112. Barnum, C.J., et al., *Exogenous corticosterone reduces L-DOPA-induced dyskinesia in the hemi-parkinsonian rat: role for interleukin-1beta*. *Neuroscience*, 2008. **156**(1): p. 30-41.
113. Aron Badin, R., et al., *IRC-082451, a novel multitargeting molecule, reduces L-DOPA-induced dyskinesias in MPTP Parkinsonian primates*. *PLoS One*, 2013. **8**(1): p. e52680.
114. Munoz, A., et al., *Angiotensin type 1 receptor blockage reduces l-dopa-induced dyskinesia in the 6-OHDA model of Parkinson's disease. Involvement of*

- vascular endothelial growth factor and interleukin-1beta*. *Exp Neurol*, 2014. **261**: p. 720-32.
115. Boyce, S., et al., *Nigrostriatal damage is required for induction of dyskinesias by L-DOPA in squirrel monkeys*. *Clin Neuropharmacol*, 1990. **13**(5): p. 448-58.
116. Guigoni, C., et al., *Levodopa-induced dyskinesia in MPTP-treated macaques is not dependent on the extent and pattern of nigrostriatal lesioning*. *Eur J Neurosci*, 2005. **22**(1): p. 283-7.
117. Jenner, P., *Molecular mechanisms of L-DOPA-induced dyskinesia*. *Nat Rev Neurosci*, 2008. **9**(9): p. 665-77.
118. de la Fuente-Fernandez, R., et al., *Levodopa-induced changes in synaptic dopamine levels increase with progression of Parkinson's disease: implications for dyskinesias*. *Brain*, 2004. **127**(Pt 12): p. 2747-54.
119. Storch, A., et al., *Effects of dopaminergic treatment on striatal dopamine turnover in de novo Parkinson disease*. *Neurology*, 2013. **80**(19): p. 1754-61.
120. Tanaka, H., et al., *Role of serotonergic neurons in L-DOPA-derived extracellular dopamine in the striatum of 6-OHDA-lesioned rats*. *Neuroreport*, 1999. **10**(3): p. 631-4.
121. Kannari, K., et al., *Activation of 5-HT(1A) but not 5-HT(1B) receptors attenuates an increase in extracellular dopamine derived from exogenously administered L-DOPA in the striatum with nigrostriatal denervation*. *J Neurochem*, 2001. **76**(5): p. 1346-53.
122. Munoz, A., et al., *Combined 5-HT1A and 5-HT1B receptor agonists for the treatment of L-DOPA-induced dyskinesia*. *Brain*, 2008. **131**(Pt 12): p. 3380-94.
123. Nahimi, A., et al., *Serotonergic modulation of receptor occupancy in rats treated with L-DOPA after unilateral 6-OHDA lesioning*. *J Neurochem*, 2012. **120**(5): p. 806-17.
124. Carta, M., et al., *Dopamine released from 5-HT terminals is the cause of L-DOPA-induced dyskinesia in parkinsonian rats*. *Brain*, 2007. **130**(Pt 7): p. 1819-33.

125. Navailles, S., et al., *Serotonergic neurons mediate ectopic release of dopamine induced by L-DOPA in a rat model of Parkinson's disease*. Neurobiol Dis, 2010. **38**(1): p. 136-43.
126. Lee, J.Y., et al., *Putaminal serotonergic innervation: Monitoring dyskinesia risk in Parkinson disease*. Neurology, 2015. **85**(10): p. 853-60.
127. Reuben, M. and P.B. Clarke, *Nicotine-evoked [3H]5-hydroxytryptamine release from rat striatal synaptosomes*. Neuropharmacology, 2000. **39**(2): p. 290-9.
128. Garduno, J., et al., *Presynaptic alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptors increase glutamate release and serotonin neuron excitability in the dorsal raphe nucleus*. J Neurosci, 2012. **32**(43): p. 15148-57.
129. Wang, Y., et al., *L-DOPA-induced dyskinesia in a rat model of Parkinson's disease is associated with the fluctuational release of norepinephrine in the sensorimotor striatum*. J Neurosci Res, 2014. **92**(12): p. 1733-45.
130. Henry, B., et al., *The alpha2-adrenergic receptor antagonist idazoxan reduces dyskinesia and enhances anti-parkinsonian actions of L-dopa in the MPTP-lesioned primate model of Parkinson's disease*. Mov Disord, 1999. **14**(5): p. 744-53.
131. Savola, J.M., et al., *Fipamezole (JP-1730) is a potent alpha2 adrenergic receptor antagonist that reduces levodopa-induced dyskinesia in the MPTP-lesioned primate model of Parkinson's disease*. Mov Disord, 2003. **18**(8): p. 872-83.
132. Ahmed, I., et al., *Glutamate NMDA receptor dysregulation in Parkinson's disease with dyskinesias*. Brain, 2011. **134**(Pt 4): p. 979-86.
133. Duty, S., *Targeting glutamate receptors to tackle the pathogenesis, clinical symptoms and levodopa-induced dyskinesia associated with Parkinson's disease*. CNS Drugs, 2012. **26**(12): p. 1017-32.
134. Sgambato-Faure, V. and M.A. Cenci, *Glutamatergic mechanisms in the dyskinesias induced by pharmacological dopamine replacement and deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease*. Prog Neurobiol, 2012. **96**(1): p. 69-86.
135. Cenci, M.A., *Glutamatergic pathways as a target for the treatment of dyskinesias in Parkinson's disease*. Biochem Soc Trans, 2014. **42**(2): p. 600-4.

136. Quik, M., et al., *Role for the nicotinic cholinergic system in movement disorders; therapeutic implications*. Pharmacol Ther, 2014. **144**(1): p. 50-9.
137. Zhang, D., et al., *Nicotinic receptor agonists reduce L-DOPA-induced dyskinesias in a monkey model of Parkinson's disease*. J Pharmacol Exp Ther, 2013. **347**(1): p. 225-34.
138. Quik, M., et al., *Nicotine-mediated improvement in L-dopa-induced dyskinesias in MPTP-lesioned monkeys is dependent on dopamine nerve terminal function*. Neurobiol Dis, 2013. **50**: p. 30-41.
139. Stayte, S. and B. Vissel, *Advances in non-dopaminergic treatments for Parkinson's disease*. Front Neurosci, 2014. **8**: p. 113.
140. Rascol, O., S. Perez-Lloret, and J.J. Ferreira, *New treatments for levodopa-induced motor complications*. Mov Disord, 2015.
141. Bastide, M.F., et al., *Pathophysiology of L-dopa-induced motor and non-motor complications in Parkinson's disease*. Prog Neurobiol, 2015.
142. Tomlinson, C.L., et al., *Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease*. Movement disorders, 2010. **25**(15): p. 2649-2653.
143. Mattis, S., *Dementia rating scale (DRS)*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources, 1988.
144. Hamilton, M., *A rating scale for depression*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1960. **23**: p. 56-62.
145. Dubois, B., et al., *The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside*. Neurology, 2000. **55**(11): p. 1621-6.
146. Reitan, R.M. and D. Wolfson, *Category Test and Trail Making Test as measures of frontal lobe functions*. The Clinical Neuropsychologist, 1995. **9**(1): p. 50-56.
147. Kulisevsky, J. and J. Pagonabarraga, *Cognitive impairment in Parkinson's disease: tools for diagnosis and assessment*. Mov Disord, 2009. **24**(8): p. 1103-10.
148. Kalbe, E., et al., *DemTect, PANDA, EASY, and MUSIC: cognitive screening tools with age correction and weighting of subtests according to their sensitivity and specificity*. J Alzheimers Dis, 2013. **34**(4): p. 813-34.

149. Pignatti, R., et al., *Italian version of the Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA): a useful instrument to detect cognitive impairments in Parkinson's Disease*. J Parkinsons Dis, 2014. **4**(2): p. 151-60.
150. Litvan, I., et al., *Diagnostic Criteria for Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Movement Disorder Society Task Force Guidelines*. Mov Disord, 2012. **27**(3): p. 349-56.
151. Leentjens, A.F., et al., *The validity of the Beck Depression Inventory as a screening and diagnostic instrument for depression in patients with Parkinson's disease*. Mov Disord, 2000. **15**(6): p. 1221-4.
152. Kalbe, E., et al., *Screening for cognitive deficits in Parkinson's disease with the Parkinson neuropsychometric dementia assessment (PANDA) instrument*. Parkinsonism Relat Disord, 2008. **14**(2): p. 93-101.
153. Winz, O.H., et al., *Image quality and data quantification in dopamine transporter SPECT: advantage of 3-dimensional OSEM reconstruction?*, in *Clin Nucl Med*. 2012: United States. p. 866-71.
154. Collins, D.L., et al., *Design and construction of a realistic digital brain phantom*. IEEE Trans Med Imaging, 1998. **17**(3): p. 463-8.
155. Tzourio-Mazoyer, N., et al., *Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain*. Neuroimage, 2002. **15**(1): p. 273-89.
156. Isaias, I.U., et al., *[123I]FP-CIT striatal binding in early Parkinson's disease patients with tremor vs. akinetic-rigid onset*. Neuroreport, 2007. **18**(14): p. 1499-502.
157. Calabresi, P., et al., *A convergent model for cognitive dysfunctions in Parkinson's disease: the critical dopamine-acetylcholine synaptic balance*. Lancet Neurol, 2006. **5**(11): p. 974-83.
158. Spehlmann, R. and S.M. Stahl, *Dopamine acetylcholine imbalance in Parkinson's disease. Possible regenerative overgrowth of cholinergic axon terminals*. Lancet, 1976. **1**(7962): p. 724-6.

159. Govind, A.P., P. Vezina, and W.N. Green, *Nicotine-induced upregulation of nicotinic receptors: underlying mechanisms and relevance to nicotine addiction*. *Biochem Pharmacol*, 2009. **78**(7): p. 756-65.
160. Quik, M., et al., *alpha4beta2 Nicotinic receptors play a role in the nAChR-mediated decline in L-dopa-induced dyskinesias in parkinsonian rats*. *Neuropharmacology*, 2013. **71**: p. 191-203.
161. Huang, L.Z., S.R. Grady, and M. Quik, *Nicotine reduces L-DOPA-induced dyskinesias by acting at beta2* nicotinic receptors*. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011. **338**(3): p. 932-41.
162. Bordia, T., et al., *Nicotinic receptor-mediated reduction in L-DOPA-induced dyskinesias may occur via desensitization*. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010. **333**(3): p. 929-38.
163. Corringier, P.J., J. Sallette, and J.P. Changeux, *Nicotine enhances intracellular nicotinic receptor maturation: a novel mechanism of neural plasticity?* *J Physiol Paris*, 2006. **99**(2-3): p. 162-71.
164. Picciotto, M.R., et al., *It is not "either/or": activation and desensitization of nicotinic acetylcholine receptors both contribute to behaviors related to nicotine addiction and mood*. *Prog Neurobiol*, 2008. **84**(4): p. 329-42.
165. Buccafusco, J.J., J.W. Beach, and A.V. Terry, Jr., *Desensitization of nicotinic acetylcholine receptors as a strategy for drug development*. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009. **328**(2): p. 364-70.
166. Lai, A., et al., *Long-term nicotine treatment decreases striatal alpha 6* nicotinic acetylcholine receptor sites and function in mice*. *Mol Pharmacol*, 2005. **67**(5): p. 1639-47.
167. Bordia, T., J.M. McIntosh, and M. Quik, *The nicotine-mediated decline in l-dopa-induced dyskinesias is associated with a decrease in striatal dopamine release*. *J Neurochem*, 2013. **125**(2): p. 291-302.
168. McCallum, S.E., et al., *Differential regulation of mesolimbic alpha 3/alpha 6 beta 2 and alpha 4 beta 2 nicotinic acetylcholine receptor sites and function after long-term oral nicotine to monkeys*. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006. **318**(1): p. 381-8.

169. Linazasoro, G., et al., *Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson disease are independent of the extent of striatal dopaminergic denervation: a pharmacological and SPECT study*. Clin Neuropharmacol, 2009. **32**(6): p. 326-9.
170. Putterman, D.B., et al., *Evaluation of levodopa dose and magnitude of dopamine depletion as risk factors for levodopa-induced dyskinesia in a rat model of Parkinson's disease*. J Pharmacol Exp Ther, 2007. **323**(1): p. 277-84.
171. Hong, J.Y., et al., *Presynaptic dopamine depletion predicts levodopa-induced dyskinesia in de novo Parkinson disease*. Neurology, 2014. **82**(18): p. 1597-604.
172. Troiano, A.R., et al., *PET demonstrates reduced dopamine transporter expression in PD with dyskinesias*. Neurology, 2009. **72**(14): p. 1211-6.
173. Contin, M., et al., *Dopamine transporter gene polymorphism, spect imaging, and levodopa response in patients with Parkinson disease*. Clin Neuropharmacol, 2004. **27**(3): p. 111-5.
174. Roussakis, A.A., et al., *Serotonin-to-dopamine transporter ratios in Parkinson disease: Relevance for dyskinesias*. Neurology, 2016. **86**(12): p. 1152-8.
175. Kish, S.J., et al., *Preferential loss of serotonin markers in caudate versus putamen in Parkinson's disease*. Brain, 2008. **131**(Pt 1): p. 120-31.
176. Garnett, E.S., et al., *A rostrocaudal gradient for aromatic acid decarboxylase in the human striatum*. Can J Neurol Sci, 1987. **14**(3 Suppl): p. 444-7.
177. Kish, S.J., K. Shannak, and O. Hornykiewicz, *Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications*. N Engl J Med, 1988. **318**(14): p. 876-80.
178. Xiao, C., et al., *Nicotinic receptor subtype-selective circuit patterns in the subthalamic nucleus*. J Neurosci, 2015. **35**(9): p. 3734-46.
179. Rinne, J.O., et al., *A postmortem study of brain nicotinic receptors in Parkinson's and Alzheimer's disease*. Brain Res, 1991. **547**(1): p. 167-70.
180. Pimlott, S., et al., *Nicotinic acetylcholine receptor distribution in Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease, and vascular dementia: in vitro binding study using 5-[(125) i]- α -85380*. Neuropsychopharmacology: official

- publication of the American College of Neuropsychopharmacology, 2004. **29**(1): p. 108-116.
181. Breese, C.R., et al., *Effect of smoking history on [3H]nicotine binding in human postmortem brain*. J Pharmacol Exp Ther, 1997. **282**(1): p. 7-13.
 182. Perry, D.C., et al., *Increased nicotinic receptors in brains from smokers: membrane binding and autoradiography studies*. J Pharmacol Exp Ther, 1999. **289**(3): p. 1545-52.
 183. Teaktong, T., et al., *Selective changes in nicotinic acetylcholine receptor subtypes related to tobacco smoking: an immunohistochemical study*. Neuropathol Appl Neurobiol, 2004. **30**(3): p. 243-54.
 184. Brody, A.L., et al., *Up-regulation of nicotinic acetylcholine receptors in menthol cigarette smokers*. International Journal of Neuropsychopharmacology, 2013. **16**(5): p. 957-966.
 185. Yu, L.F., et al., *Recent developments in novel antidepressants targeting alpha4beta2-nicotinic acetylcholine receptors*. J Med Chem, 2014. **57**(20): p. 8204-23.
 186. Kostic, V., et al., *Early development of levodopa-induced dyskinesias and response fluctuations in young-onset Parkinson's disease*. Neurology, 1991. **41**(2 (Pt 1)): p. 202-5.
 187. Schrag, A., et al., *Young-onset Parkinson's disease revisited--clinical features, natural history, and mortality*. Mov Disord, 1998. **13**(6): p. 885-94.
 188. Kumar, N., et al., *Levodopa-dyskinesia incidence by age of Parkinson's disease onset*. Mov Disord, 2005. **20**(3): p. 342-4.
 189. Manson, A., P. Stirpe, and A. Schrag, *Levodopa-induced-dyskinesias clinical features, incidence, risk factors, management and impact on quality of life*. J Parkinsons Dis, 2012. **2**(3): p. 189-98.
 190. Hellstrom-Lindahl, E. and J.A. Court, *Nicotinic acetylcholine receptors during prenatal development and brain pathology in human aging*. Behav Brain Res, 2000. **113**(1-2): p. 159-68.

191. Tohgi, H., et al., *Age-related changes in nicotinic acetylcholine receptor subunits alpha4 and beta2 messenger RNA expression in postmortem human frontal cortex and hippocampus*. *Neurosci Lett*, 1998. **245**(3): p. 139-42.
192. Tohgi, H., et al., *Alterations with aging and ischemia in nicotinic acetylcholine receptor subunits alpha4 and beta2 messenger RNA expression in postmortem human putamen. Implications for susceptibility to parkinsonism*. *Brain Res*, 1998. **791**(1-2): p. 186-90.
193. de la Fuente-Fernandez, R., et al., *Age-specific progression of nigrostriatal dysfunction in Parkinson's disease*. *Ann Neurol*, 2011. **69**(5): p. 803-10.
194. Müller, M.L., et al., *Clinical markers for identifying cholinergic deficits in Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2015. **30**(2): p. 269-73.
195. Kim, Y.E. and B.S. Jeon, *Clinical implication of REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease*. *J Parkinsons Dis*, 2014. **4**(2): p. 237-44.
196. Sixel-Döring, F., et al., *Associated factors for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease*. *Neurology*, 2011. **77**(11): p. 1048-54.
197. Stolze, H., et al., *Falls in frequent neurological diseases--prevalence, risk factors and aetiology*. *J Neurol*, 2004. **251**(1): p. 79-84.
198. Bloem, B.R., et al., *Prospective assessment of falls in Parkinson's disease*. *J Neurol*, 2001. **248**(11): p. 950-8.
199. Marras, C., et al., *Quality of life in early Parkinson's disease: impact of dyskinesias and motor fluctuations*. *Mov Disord*, 2004. **19**(1): p. 22-8.
200. Hechtner, M.C., et al., *Quality of life in Parkinson's disease patients with motor fluctuations and dyskinesias in five European countries*. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014. **20**(9): p. 969-74.
201. Nissenbaum, H., et al., *Mood swings associated with the 'on-off' phenomenon in Parkinson's disease*. *Psychol Med*, 1987. **17**(4): p. 899-904.
202. Menza, M.A., et al., *Mood changes and "on-off" phenomena in Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 1990. **5**(2): p. 148-51.

203. O'Brien, J.T., et al., *Alpha4beta2 nicotinic receptor status in Alzheimer's disease using 123I-5IA-85380 single-photon-emission computed tomography*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2007. **78**(4): p. 356-62.
204. Hannestad, J.O., et al., *Changes in the cholinergic system between bipolar depression and euthymia as measured with [123I]5IA single photon emission computed tomography*. Biol Psychiatry, 2013. **74**(10): p. 768-76.
205. Saricicek, A., et al., *Persistent beta2*-nicotinic acetylcholinergic receptor dysfunction in major depressive disorder*. Am J Psychiatry, 2012. **169**(8): p. 851-9.
206. Quirk, M., et al., *L-DOPA treatment modulates nicotinic receptors in monkey striatum*. Mol Pharmacol, 2003. **64**(3): p. 619-28.
207. Fearnley, J.M. and A.J. Lees, *Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity*. Brain, 1991. **114** (Pt 5): p. 2283-301.
208. Cheng, H.C., C.M. Ulane, and R.E. Burke, *Clinical Progression in Parkinson's Disease and the Neurobiology of Axons*. Ann Neurol, 2010. **67**(6): p. 715-25.

6.2 Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Biochemische Darstellung des Moleküls ^{123}I -FP-CIT | 7 |
| Abbildung 2: Schematische Darstellung der dopaminergen Synapse und möglicher prä- und postsynaptischer Zielstrukturen mit zugehörigen nuklearmedizinischen Tracern | 8 |
| Abbildung 3: Biochemische Darstellung des Moleküls 5IA-85380..... | 9 |
| Abbildung 4: Drei zusammenhängende Transversalschnitte einer 5IA-SPECT und anatomische Darstellung durch Fusion mit dem zugehörigen MRT-Datensatz.. | 19 |
| Abbildung 5: Drei zusammenhängende Transversalschnitte einer FP-CIT-SPECT und anatomische Darstellung durch Fusion mit zugehörigem MRT-Datensatz..... | 21 |
| Abbildung 6: 5IA-Bindungspotentiale in den Basalganglien im Studienkollektiv | 31 |
| Abbildung 7: Verteilung der $\text{BP}_{5\text{IA}}$ des linken Nucleus caudatus über das Alter (Korrelationskoeffizient $-0,61$, $p < 0,01$)..... | 33 |
| Abbildung 8: Verteilung der $\text{BP}_{5\text{IA}}$ des rechten Nucleus caudatus über das Alter (Korrelationskoeffizient $-0,40$, $p < 0,05$)..... | 33 |
| Abbildung 9: Verteilung der $\text{BP}_{5\text{IA}}$ des Nucleus caudatus mit höherem $\text{BP}_{\text{FP-CIT}}$ über das Alter (Korrelationskoeffizient $-0,51$, $p = 0,02$) | 34 |
| Abbildung 10: Verteilung der $\text{BP}_{5\text{IA}}$ des Nucleus caudatus mit geringerem $\text{BP}_{\text{FP-CIT}}$ über das Alter (Korrelationskoeffizient $-0,25$, $p = 0,25$) | 34 |
| Abbildung 11: Boxplots der $\text{BP}_{5\text{IA}}$ des linken Nucleus caudatus der Gruppen gemäß LID ($p = 0,02$) | 37 |
| Abbildung 12: Boxplots der $\text{BP}_{5\text{IA}}$ des rechten Nucleus caudatus der Gruppen gemäß LID ($p = 0,08$) | 37 |
| Abbildung 13: Boxplots der 5IA-Werte der Gruppen gemäß LID im Nucleus caudatus mit geringerem $\text{BP}_{\text{FP-CIT}}$ ($p = 0,03$) | 39 |

6.3 Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Kriterien zur Definition der LID-Subgruppen..... | 15 |
| Tabelle 2: Kriterien zur Definition der symptomatischen Subgruppen..... | 16 |
| Tabelle 3: Kriterien zur Definition der neuropsychiatrischen Subgruppen..... | 17 |
| Tabelle 4: Anthropometrische Daten der Gruppen gemäß LID | 25 |
| Tabelle 5: Klinische Daten des Studienkollektivs..... | 25 |
| Tabelle 6: Ergebnisse der neuropsychiatrischen Untersuchung des Studienkollektivs..... | 26 |
| Tabelle 7: Klinische Daten der Gruppen hinsichtlich Levodopa-induzierter Dyskinesie | 27 |
| Tabelle 8: Verteilung der klinischen Subgruppen in den Gruppen gemäß LID | 27 |
| Tabelle 9: Ergebnisse der neuropsychiatrischen Testung in den Gruppen gemäß LID | 28 |
| Tabelle 10: Verteilung der neuropsychiatrischen Subgruppen in den Gruppen gemäß LID .. | 28 |
| Tabelle 11: Spezifische FP-CIT-Bindungspotentiale im Studienkollektiv, hemisphärische Lage bzw. Lage im Verhältnis zur stärker betroffenen Körperhälfte | 29 |
| Tabelle 12: Spezifische FP-CIT-Bindungspotentiale der Basalganglien in den Gruppen gemäß LID | 30 |
| Tabelle 13: 5IA-Bindungspotentiale im Studienkollektiv (n=26)..... | 31 |
| Tabelle 14: Vergleich der 5IA-Bindungspotentiale der Basalganglien-VOI | 32 |
| Tabelle 15: Vergleich der 5IA-Bindungspotentiale mit dem Alter (n=26) | 32 |
| Tabelle 16: Vergleich der nach den BP_{FP-CIT} sortierten 5IA-Bindungspotentiale mit dem Alter (n=22) | 33 |
| Tabelle 17: Vergleich der 5IA-Bindungspotentiale mit dem Alter bei Primärdiagnose | 35 |
| Tabelle 18: 5IA-Bindungspotentiale in den Subgruppen gemäß RBD und Falls | 35 |
| Tabelle 19: 5IA-Bindungspotentiale in den neuropsychiatrischen Subgruppen | 36 |
| Tabelle 20: 5IA-Bindungspotentiale in den Subgruppen gemäß kognitiver Beeinträchtigung nach Einteilung gemäß BP_{FP-CIT} | 36 |
| Tabelle 21: 5IA-Bindungspotentiale in den Gruppen gemäß LID (n=26) | 37 |
| Tabelle 22: 5IA-Bindungspotentiale in den Gruppen gemäß LID, sortiert nach ihrem FP- CIT-Bindungspotential (n=22) | 38 |
| Tabelle 23: Vergleich der 5IA- mit FP-CIT-Bindungspotentiale je Areal bei n=22..... | 40 |

| | |
|---|----|
| Tabelle 24: Vergleich der FP-CIT- mit 5IA-Bindungspotentiale je Hirnareal ohne Berücksichtigung der hemisphärischen Lage | 40 |
| Tabelle 25: Vergleich der FP-CIT- mit 5IA-Bindungspotentiale je Hirnarealen in den Gruppen gemäß LID | 41 |
| Tabelle 26: Vergleich der FP-CIT- mit 5IA-Bindungspotentiale je Hirnareal in den Gruppen gemäß LID ohne Berücksichtigung der hemisphärischen Lage | 42 |

6.4 Nicht-parametrische Daten

Im Folgenden eine Auflistung der nicht-parametrischen Werte als Median (Interquartilbereich) je nach Tabelle:

Tabelle 7: Klinische Daten der Gruppen hinsichtlich Levodopa-induzierter Dyskinesie

| | | |
|------|--------------------------|-----------|
| LID+ | Erkrankungsdauer (Jahre) | 9 (8-15) |
| | H&Y-Stadium | 2 (2-2,5) |

Tabelle 12: Spezifische FP-CIT-Bindungspotentiale der Basalganglien in den Gruppen gemäß LID

| | | |
|------|-----------------------|------------------|
| LID+ | Putamen kontralateral | 1,04 (0,83-1,28) |
|------|-----------------------|------------------|

Tabelle 13: 5IA-Bindungspotentiale im Studienkollektiv (n=26)

| | | |
|-------------------|-------------------------|------------------|
| BP _{5IA} | Nucleus caudatus rechts | 0,99 (0,86-1,12) |
|-------------------|-------------------------|------------------|

Tabelle 18: 5IA-Bindungspotentiale in den Subgruppen gemäß RBD und Falls

| | | |
|--------|-------------------------|------------------|
| RBD+ | Nucleus caudatus rechts | 0,98 (0,88-1,10) |
| | Putamen rechts | 1,42 (1,27-1,50) |
| | Striatum links | 1,19 (1,05-1,30) |
| Falls+ | Putamen rechts | 1,33 (1,27-1,84) |
| | Striatum links | 1,15 (1,04-1,27) |

Tabelle 19: 5IA-Bindungspotentiale in den neuropsychiatrischen Subgruppen

| | | |
|------|----------------|------------------|
| DEP- | Striatum links | 1,15 (1,04-1,24) |
|------|----------------|------------------|

| | | |
|------|-------------------------|------------------|
| MCI- | Nucleus caudatus rechts | 1,02 (0,86-1,13) |
| | Striatum links | 1,16 (1,06-1,26) |

Tabelle 21: 5IA-Bindungspotentiale in den Gruppen gemäß LID (n=26)

| | | |
|------|-------------------------|------------------|
| LID+ | Nucleus caudatus rechts | 1,04 (0,92-1,22) |
| | Putamen rechts | 1,34 (1,17-1,51) |
| LID- | Striatum links | 1,20 (1,05-1,27) |

Tabelle 22: 5IA-Bindungspotentiale in den Gruppen gemäß LID, sortiert nach ihrem FP-CIT-Bindungspotential (n=22)

| | | |
|------|--|------------------|
| LID- | Striatum mit geringerem BP _{FP-CIT} | 1,20 (1,09-1,26) |
|------|--|------------------|

Tabelle 23: Vergleich der 5IA- mit FP-CIT-Bindungspotentiale je Areal bei n=22

| | | |
|-------------------|-------------------------|------------------|
| BP _{5IA} | Nucleus caudatus rechts | 0,99 (0,86-1,12) |
|-------------------|-------------------------|------------------|

6.5 Abkürzungsverzeichnis

Folgend in Reihenfolge des Auftretens:

| | |
|-------|---|
| IPS | Idiopathisches Parkinsonsyndrom |
| NMS | nicht-motorisches Symptom |
| REM | Rapid-eye-movement (engl.) |
| RBD | REM-sleep behaviour disorder (engl.); REM-Schlaf-Verhaltensstörung |
| UPDRS | United Parkinson Disease Rating Scale |
| H&Y | Hoehn & Yahr |
| ACh | Acetylcholin |
| mAChR | muskariner Acetylcholinrezeptor |
| nAChR | nikotinerger Acetylcholinrezeptor |
| ChI | cholinerge Interneurone |
| MSN | medium spiny neurons (engl.); mittelgroße Projektionsneurone |
| SPECT | single photon emission computed tomography (engl.); Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie |

| | |
|----------------------------|--|
| PET | Positronen-Emissionstomographie |
| BP | Bindungspotential |
| ¹²³ I-FP-CIT | ¹²³ I-N- ω -fluoropropyl-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl)nortropane |
| DAT | Dopamintransporter |
| ¹⁸ F-FDG | 2- ¹⁸ F-flouro-2-deoxy-D-Glukose |
| ¹²³ I-IBZM | ¹²³ I-Iodbenzamid |
| ¹¹ C-PMP | ¹¹ C-methyl-4-Piperidinylpropionate |
| ¹⁸ F-2FA-85380 | 2- ¹⁸ F-fluoro-3-[2(S)-2-azetidinylmethoxy]-pyridine |
| ¹²³ I-5IA-85380 | 5- ¹²³ I-iodo-3-[2(S)-2-azetidinylmethoxy]-pyridine |
| LID | Levodopa-induzierte Dyskinesie |
| MELP | medium-energy low penetration (engl.) |
| VOI | Volume of interest, definierte Hirnregion |
| Ct/Vx | Counts/Voxel (engl.); Zerfälle eines Radionuklids pro Voxel |
| LEDD | Levodopa-equivalent-daily-dose (engl.); tgl. Levodopa-Äquivalänz-Dosis |
| MDS | Mattis Demenz Skala |
| PANDA | Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (engl.) |
| BDI | Beck Depression Inventar |
| FAB | Frontal Assessment Battery |
| TM | Trail making Test (engl.) |
| MCI | mild cognitive impairment (engl.); milde kognitive Beeinträchtigung |

Danksagung

An dieser Stelle danke ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Dr. Ioannis Isaias für seine Unterstützung bei der Durchführung sowie Korrektur der Arbeit.

Herr Dr. med. Joachim Brumberg danke ich für die Organisation und Rekrutierung der Patienten und seiner sehr konstruktiven Kritik im Rahmen der Arbeit.

Vielen Dank an Herrn Prof. Dr. Andreas Buck für die freundliche Bereitschaft zur Übernahme des Zweitgutachtens, die Begeisterung für die Nuklearmedizin und Betreuung im Wahltertial meines Praktischen Jahres.

Dank auch an alle Patienten für ihre Zeit, Geduld und Teilnahme. Ohne Sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie, Freunden und allen voran bei Franziska bedanken für ihren Verzicht, ihren wertvollen Input und ihre ständige Motivation weiter zu machen.