

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie,
Psychosomatik und Psychotherapie
der Universität Regensburg

Familiäres Parkinson-Syndrom mit Pyramidenbahnzeichen im Allgäu

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt 2009

von Katrin Stangl, geb. Hulla

in Landau, a.d. Isar

Dekan: Prof. Dr. Bernhard Weber

1.Gutachter: PD Dr. Hans-Hermann Klünemann

2.Gutachter: Prof. Dr. Gerd Schmitz

Jahr der Promotion / Tag der mündlichen Prüfung: 2010 / 29.11.

Für meine Familie

Abkürzungsverzeichnis

CBD	Corticobasale Degeneration
(C) CT	(kranielle) Computertomographie
DAT	Dopamintransporter
DLBD	Diffuse Lewy-Körper Erkrankung
FTD	Frontotemporale Demenz
FTDP	Frontotemporale Demenz mit Parkinsonismus
H-Y-Stadium	Hoehn-Yahr-Stadium
IBZM	Iodobenzamid
L-Dopa	Levodopa
LRRK2	Leucin Rich Repeat Kinase 2
MPTP	1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridin
MRT	Magnetresonanztomographie
MSA	Multisystematrophie
MSA	Multisystematrophie
MSA-C	Multisystematrophie vom zerebellären Typ
MSA-P	Multisystematrophie vom Parkinson-Typ
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PINK1	PTEN-induced Putative Kinase 1
PSP	Progressive supranukleäre Parese
SCA	Spinozerebelläre Ataxie
SNCA	alpha-Synuclein
SNCAIP	Synuclein-alpha-interacting protein
SPECT	Single-Photonen-Emissions-Tomographie
UCHL-1	Ubiquitin-Carboxy-terminal Hydrolase L1

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	5
1 Einleitung.....	1
1.1 Historische Entwicklung.....	1
1.2 Pathologie und Pathophysiologie.....	2
1.3 Klinik und Einteilung.....	3
1.4 Diagnostik.....	4
1.5 Epidemiologie und Risikofaktoren.....	5
1.6 Genetische Faktoren.....	6
1.7 Fragestellung und Zielsetzung.....	11
2 Patienten und Methoden.....	13
2.1 Patienten und Probanden.....	13
2.1.1 Patienten mit Parkinson-Syndrom.....	13
2.1.2 Weitere Probanden aus den Familien.....	13
2.1.3 Kontrollpersonen.....	14
2.1.4 Einverständniserklärungen.....	14
2.2 Methoden.....	14
2.2.1 Untersuchung.....	14
2.2.2 Neuropsychologische Testung.....	15
2.2.3 Weitere Befunde.....	18
2.2.4 Bildgebung.....	18
2.2.5 Laborwerte.....	19
2.3 Stammbäume und Karten.....	19
2.3.1 Informationsgewinnung.....	19
2.3.2 Cyrillic Software.....	19
2.3.3 Top50 Bayern Süd – Amtliche Topographische Karten.....	20
3 Ergebnisse.....	21
3.1 Stammbäume.....	21
3.2 Patienten und Probanden.....	37
3.2.1 Übersicht.....	37
3.2.2 Symptomkonstellation.....	41
3.2.3 Riechtestung.....	45
3.2.4 Neuropsychologische Testung.....	46
3.2.5 Laborwerte.....	53
3.2.6 Einzelbeschreibungen.....	56
4 Diskussion.....	68
5 Zusammenfassung.....	81
6 Anlagen.....	83
6.1 Flyer zum Projekt.....	83
6.2 Neuropsychologische Tests.....	84
7 Literaturverzeichnis.....	89
8 Danksagung.....	104
9 Lebenslauf.....	105

1 Einleitung

1.1 Historische Entwicklung

In seinem Werk „An Essay on the Shaking Palsy“ (1817) berichtet James Parkinson (1755-1824) von einer Krankheit, die er als „Schüttellähmung“ (lat.: Paralysis agitans) bezeichnet. Er beschrieb „Involuntary tremulous motion, with lessened muscular power (...); with a propensity to bend forward, and to pass from a walking to a running pace: the senses and intellects being uninjured“.¹

Ätiologie und Pathogenese des Morbus Parkinson wurden erst im 20. Jahrhundert genauer erforscht. Nach der Entdeckung der Bedeutung von Dopamin durch den späteren Nobelpreisträger Carlsson gelang Ehringer und Hornykiewicz die entscheidende Beobachtung, dass ein Mangel an Dopamin beim Morbus Parkinson ausschlaggebend ist und zu einer exzessiven Hemmung des Thalamus führt.² Einen wesentlichen Beitrag zum Verständnis der Pathogenese der Krankheit stellte das MPTP-Modell dar. Im Jahr 1982 entwickelten kalifornische Drogenabhängige nach der intravenösen Injektion von mit MPTP verunreinigtem Heroin ein schweres Parkinson-Syndrom. Es wurde gezeigt, dass MPTP selektiv Nervenzellen in der Substantia nigra zerstört. Dieses Modell stützte außerdem die Ansicht, dass Umweltfaktoren für die Entstehung des Parkinson-Syndroms verantwortlich sind.

Während Parkinson-Patienten in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts nur von der anticholinergen Wirkung von Atropin profitieren konnten, bestand mit besserem Verständnis der Pathophysiologie die Möglichkeit systematisch Antiparkinson-Medikamente zu entwickeln. Basierend auf den Erkenntnissen von Ehringer und Hornykiewicz konnte mit der Einführung von L-Dopa ein großer Fortschritt in der Therapie des Parkinson-Syndroms erfolgen.³

Obwohl in der Literatur ein familiäres Parkinson-Syndrom seit 1880 bekannt ist, glaubte man lange Zeit, dass Parkinson nicht erblich ist und altersbedingt auftritt. Bell und Clark (1926) sowie Allan (1937) beschrieben Stammbäume von Familien aus den USA, in denen gehäuft Parkinson vorkam.⁴ In der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts versuchte man anhand von Zwillingsstudien genauere Erkenntnisse zu erlangen. Kissel und Andre fanden 1976 einen Zusammenhang zwischen früh auftretendem Parkinson und Anosmie. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass es eine kausale Rolle genetisch bedingter Anomalien im Dopamin-Stoffwechsel geben müsse. Besonders nach der Entdeckung der ersten genetischen Mutation

durch Polymeropoulos und Kollegen im Jahr 1997 rückte die Genetik der Erkrankung immer mehr in das Interesse von Forschern.

1.2 Pathologie und Pathophysiologie

Pathologisches Korrelat für den Dopaminmangel beim Parkinson-Syndrom ist ein Verlust der Neuromelanin-Pigmentation vor allem in der Substantia nigra und dem Locus coeruleus. Dieser Verlust basiert histologisch auf dem Untergang dopaminerger Neurone in der Pars compacta der Substantia nigra, vor allem im ventrolateralen Anteil, mit begleitender Astrozytose und mikroglialer Aktivierung.^{5, 6} Es kommt es zu einem fortschreitenden Absterben verschiedener Zellpopulationen inklusive katecholaminerger und serotonerger Zellen im Hirnstamm, cholinergischer Neurone im Nucleus basalis Meynert, hypothalamischer Neurone, kleiner kortikaler Neurone (v. a. Gyrus cingularis und entorhinaler Kortex), von Neuronen des Bulbus olfactorius, der sympathischen Ganglien und parasymphatischen Neuronen im Verdauungstrakt.⁷ Dieses Muster ist relativ spezifisch für den Morbus Parkinson und stellt die Grundlage vieler nicht-motorischer Symptome in dessen Rahmen dar.^{5, 8}

Braak und Kollegen erarbeiteten ein Konzept zur Einordnung der mit dem sporadischen Parkinson-Syndrom zusammenhängenden pathologischen Veränderungen in sechs Stadien. So treten erste pathologische Veränderungen mit Läsionen im dorsalen motorischen Nucleus des neunten und zehnten Hirnnerven und / oder der intermediären Zona reticularis in der Medulla oblongata auf. Damit befinden sich die führenden Prädilektionsstellen pathologischer Prozesse im unteren Hirnstamm. In den weiteren Stadien kommen zusätzlich Läsionen im pontinen Tegment (Stadium II; kaudaler Raphekern, Coeruleus-subcoeruleus-Komplex, gigantozelluläre retikuläre Kerne), im Mittelhirn (vor allem Pars compacta der Substantia nigra), im basalen Prosencephalon und Mesocortex ohne Neokortex (Stadium IV; unter anderem transentorhinale Region) und schließlich im Neokortex in den Stadien V (inklusive präfrontaler Neokortex) und VI (inklusive prämotorische Gebiete) hinzu.⁹

Charakteristisch jedoch nicht spezifisch für den Morbus Parkinson ist das Auftreten von Lewy-Körpern vor allem in der Pars compacta der Substantia nigra. Diese eosinophilen intrazytoplasmatischen Einschlusskörper können auch in anderen vom Parkinson betroffenen Gehirnregionen vorkommen. Sie beinhalten verschiedene Proteine von Neurofilamenten, Ubiquitin, α -Synuclein und Synphilin-1 sowie Komponenten des Ubiquitin-Proteasom-Systems und HSPs (heat shock proteins).¹⁰ Der Nachweis von Lewy-Körpern spielt vor allem quantitativ eine Rolle.

Das Dopamin-Defizit an striatären Rezeptoren bewirkt in Kombination mit einer erhöhten Aktivität der gabaergen Ausgangskerne der Basalganglien eine gesteigerte Hemmung thalamischer Neurone und damit eine reduzierte Erregung des Kortex. Aufgrund der hohen kompensatorischen Kapazität und der Fähigkeit zur Adaptation des neuronalen Systems treten klinische Symptome erst dann auf, wenn der Anteil an funktionsuntüchtigen Dopamin produzierenden Neuronen 60 – 70 Prozent erreicht.^{11, 12} Daher ist von einer präklinischen Phase auszugehen, deren Dauer schwer abzuschätzen ist und mit etwa fünf bis 30 Jahren angegeben wird.¹³

Die Ursache der Neuronendegeneration beim Morbus Parkinson ist noch unbekannt. Hypothesen zur Ätiopathogenese des komplexen Krankheitsbildes beschäftigen sich mit der Rolle von oxidativem Stress und möglichen Auslösern davon. Eine zentrale Rolle wird Störungen im mitochondrialen Energiestoffwechsel (Inhibition des Komplex 1 der Atmungskette) zugeschrieben. Zudem kommt es über eine Inhibition des Ubiquitin-Proteasom-Systems zur Akkumulation potentiell zytotoxischer Proteine und damit zu Defekten in zellulären Entgiftungsmechanismen.¹⁴

1.3 Klinik und Einteilung

Parkinson-Syndrome sind durch die Existenz von Akinese in Kombination mit einem weiteren Kardinalsymptom (Rigor, Ruhetremor oder posturale Instabilität) definiert. Als fakultative Begleitsymptome gelten sensorische, vegetative, psychische und kognitive Störungen. So können neben den Kardinalsymptomen Dysästhesien und Schmerzen, Störungen von Blutdruck, Temperaturregulation, Harnblasenfunktion und sexueller Funktion vorliegen. Auch psychische Auffälligkeiten, vor allem Depressionen, sowie kognitive Störungen kommen vor. Dabei handelt es sich vornehmlich um frontale Störungen, in fortgeschrittenen Stadien auch um Demenz.¹⁵

Bei den Parkinson-Syndromen unterscheidet man idiopathische, sekundäre und atypische Syndrome.

Das idiopathische Parkinson-Syndrom entspricht dem Morbus Parkinson. Es stellt den Großteil der Parkinson-Syndrome dar. Die Einteilung erfolgt je nach Verlauf in einen akinetisch-rigiden, einen Äquivalenz- und einen Tremordominanz-Typ. Die Symptome beginnen in der Regel asymmetrisch und können sich mit Fortschreiten der Erkrankung auf beide Seiten ausweiten.¹⁶ Die Gabe von L-Dopa führt in über 90 % der Fälle zu einer eindeutigen Symptombesserung.¹⁷

Symptomatische oder sekundäre Parkinson-Syndrome treten toxin- oder medikamenteninduziert, bei Normdruck-Hydrozephalus, Raumforderungen, entzündlichen Prozessen, Depression, vaskulär oder metabolisch bedingt oder posttraumatisch auf. Atypische Parkinson-Syndrome finden sich im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen. Dazu gehören die MSA-P oder MSA-C, PSP, CBD, DLBD, FTDP und die SCA-2, SCA-3 (Machado-Joseph Krankheit) und SCA-17.^{18, 19}

Untypische Symptome zu Krankheitsbeginn oder früh im Verlauf weisen auf atypische Parkinson-Syndrome hin. Dazu gehören posturale Instabilität, motorische Blockaden („freezing“) in den ersten drei Jahren, Halluzinationen unabhängig von der Medikamenteneinnahme, Demenz innerhalb eines Jahres, supranukleäre Blickparese, ausgeprägte symptomatische vegetative Störungen sowie Hinweise auf eine andersartige Genese eines Parkinson-Syndroms.²⁰

Die Diagnose eines definitiven Morbus Parkinson kann nur in Verbindung mit histopathologischer Bestätigung gestellt werden. Ansonsten muss bei Vorliegen von zwei aus vier Kardinalsymptomen in der Abwesenheit von atypischen Symptomen von einem möglichen oder wahrscheinlichen Morbus Parkinson ausgegangen werden. Dies erfolgt je nachdem, ob ein ausreichendes Ansprechen auf eine Therapie mit Levodopa oder Dopamin vorliegt.²¹

Die Schwere der Erkrankung kann je nach Beeinträchtigung in fünf Grade eingeteilt werden.²²

Für die Verlaufsbeobachtung eignet sich die Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS), von der eine neue Auflage entworfen wird.^{23, 24}

1.4 Diagnostik

Die Diagnose eines idiopathischen Parkinson-Syndroms wird im Allgemeinen in einer vollständigen klinisch-neurologischen Untersuchung gestellt. Diagnostische Schwierigkeiten bereiten eine milde Parkinson-Symptomatik und die differentialdiagnostische Abgrenzung atypischer Parkinson-Syndrome in frühen Stadien.

Hier kann die zerebrale Bildgebung wertvolle Erkenntnisse beisteuern. Die zur Routine-Diagnostik gehörenden CCT- und MR-Untersuchungen liefern beim Morbus Parkinson im Frühstadium in der Regel unauffällige Befunde. Sie dienen der Ausschlussdiagnostik.

Zur In-vivo-Untersuchung von Stoffwechsel- und Rezeptorsystemveränderungen eignen sich die PET und die günstigere und weiter verbreitete SPECT.

Mit der [¹⁸F]F-Dopa-PET-Untersuchung wird die Aktivität der Dopa-Decarboxylase in den Nervenendigungen nigrostriataler Neurone gezeigt. Aufgrund der oben genannten Pathologie

zeigen [¹⁸F]F-Dopa-PET-Untersuchungen bei Parkinson eine progressive Reduktion der striatalen F-Dopa-Aufnahme, die proportional zur Schwere der Erkrankung ist. PET-Untersuchungen mit [¹⁸F]Fluorodeoxyglucose (FDG) zur Darstellung des Glukosestoffwechsels ergeben beim Morbus Parkinson üblicherweise einen Normalbefund. Liegt jedoch eine Parkinson-Demenz vor kann sich ein temporoparietaler Hypometabolismus zeigen.²⁵

Die striatale β -CIT-Bindung am präsynaptischen DAT im SPECT ist beim idiopathischen Parkinson-Syndrom ebenfalls reduziert. Die üblichen Antiparkinson-Medikamente haben darauf nur einen geringen Einfluss. Es besteht eine negative Korrelation zwischen striataler DAT-Bindung und Schwere der Symptome Bradykinese und Rigor. In der Regel liegt eine klinische Asymmetrie mit stärkerer Reduktion kontralateral zur betroffenen Körperseite vor. Diese Beobachtungen sind bereits vor dem Sichtbarwerden klinischer Symptome möglich.²⁵

Bei der IBZM-SPECT wird [¹²³I]Iodobenzamid als postsynaptischer D2-Rezeptorligand eingesetzt. Patienten mit Morbus Parkinson weisen bei dieser Untersuchung einen Normalbefund oder - vor Therapiebeginn - eine kompensatorische Steigerung der IBZM-Bindung kontralateral zur klinisch stärker betroffenen Seite. Bei MSA, PSP und CBD hingegen findet sich großenteils eine Reduktion der striatalen IBZM-Bindung. Daher kann die IBZM-SPECT zur Differentialdiagnose Morbus Parkinson versus MSA verwendet werden.²⁵

L-Dopa- und Apomorphin-Test können bei positivem Ausfall die Diagnose eines idiopathischen Parkinson-Syndroms unterstützen.²⁶ Beim Verdacht auf eine MSA sollte die autonome Blutdruckregulation beispielsweise mit einem Schellong-Test geprüft werden. Je nach Fragestellung können zusätzlich folgende Untersuchungen sinnvoll sein: urodynamische Untersuchung, Sphinkter-Elektromyographie, Tremormessung, Untersuchung der Habituation von Blink-, auditorischem Schreck- oder Long-latency-Reflexe der Handmuskulatur, sympathische Hautantwort, Riechtest oder transkranielle Sonographie.¹⁵

1.5 Epidemiologie und Risikofaktoren

Die Prävalenz des Parkinson-Syndroms in Europa liegt bei 0,3 Prozent der Gesamtbevölkerung und ca. 1,0 Prozent in der Gruppe der über 60-Jährigen.²⁷ Dieser Anteil steigt mit zunehmendem Alter bis auf 2,6 Prozent bei den 85-89 Jährigen.²⁸ Die Inzidenzrate beträgt 8 – 18 pro 100 000 Personenjahre.

Nach einer Prognose die auf Prävalenzdaten basiert, wird sich die Anzahl der an Parkinson erkrankten Personen in den zehn bevölkerungsreichsten Staaten der Welt und den fünf bevölkerungsreichsten westeuropäischen Staaten bis ins Jahr 2030 verdoppeln. Für

Deutschland ergäbe sich ein Anstieg von 0,11 Millionen im Jahr 2005 auf 0,15 Millionen im Jahr 2030.²⁹

Eine höhere Prävalenz des Parkinson-Syndroms bei Männern wurde in einigen Studien dokumentiert, in anderen jedoch widerlegt.^{28, 30}

Weitere diskutierte Risikofaktoren sind verschiedene Umweltfaktoren. Für viele von diesen liegen jedoch keine eindeutigen Beweise vor.³¹ Eine positive Assoziation mit der Diagnose idiopathisches Parkinson-Syndrom wurde mehrfach für Personen beschrieben, die im ländlichen Raum leben. Dabei ging jedoch nicht klar hervor, ob die Exposition mit Pestiziden ausschlaggebend für diese positive Assoziation war.³²⁻³⁸ Kaffeegenuss und Rauchen werden mit einem niedrigerem Risiko für die Entstehung eines idiopathischen Parkinson-Syndroms assoziiert.³⁹⁻⁴² Dem Rauchen wird eine neuroprotektive Wirkung auf dopaminerge Zellen des nigrostriatalen Systems zugesprochen.⁴³

Ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Parkinson-Syndroms besteht neben oben genannten Aspekten bei erstgradig Verwandten von Parkinson-Patienten oder von Patienten mit essentiellen Tremor.⁴⁴ Eine positive Familienanamnese liegt bei 15 – 20 Prozent der Parkinson-Patienten vor.⁴⁵ In einer isländischen Studie wurde ein relatives Risiko für die Entstehung des Morbus Parkinson auf 6,7 für Geschwister, 3,2 für Nachkommen und 2,7 für Nichten und Neffen von Patienten mit spät beginnendem Parkinson ermittelt. Das Konfidenzintervall lag jeweils bei 95 Prozent.⁴⁶ Auch hier kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass in der Ätiologie des idiopathischen Parkinson-Syndroms sowohl genetische als auch familiäre Risikofaktoren eine Rolle spielen.

1.6 Genetische Faktoren

Mit der Hilfe von Zwillingsstudien sollte die Rolle genetischer Faktoren bei der Entstehung des Morbus Parkinson erforscht werden. In einer Studie mit 193 Zwillingen in 172 Zwillingspaaren, die über das National Academy of Sciences/National Research Council World War II Veterans Twin Registry identifiziert wurden, fand sich insgesamt kein wesentlicher Unterschied in der Konkordanz zwischen monozygoten und dizygoten Zwillingspaaren. Bei Betrachtung der Untergruppe mit Krankheitsbeginn bei mindestens einem Zwilling vor dem 52. Lebensjahr jedoch betrug die Konkordanz 1,00 bei monozygoten und 0,167 bei dizygoten Paaren.⁴⁷ Daraus lässt sich auf eine primär genetische Ursache bei früh beginnendem Parkinson-Syndrom schließen.

Eine Studie, die Daten aus der Positronen-Emissions-Tomographie mit einschließt und somit auch Probanden in präklinischen Stadien richtig erfasst, untersuchte Parkinson-Patienten und

ihre asymptomatischen Zwillinge. Das mittlere Alter der monozygoten Paare lag bei 59,8 Jahren, das der dizygoten Paare bei 56,7 Jahren. Die Krankheitsdauer betrug im Mittel 5,6 beziehungsweise 5,4 Jahre. Die Konkordanz bei 18 monozygoten und 16 dizygoten Zwillingspaaren für subklinische striatale dopaminerge Dysfunktion betrug 55 Prozent beziehungsweise 18 Prozent. Nach einem Intervall von durchschnittlich vier Jahren vergrößerte sich der Abstand auf 75 Prozent bei zwölf monozygoten und 22 Prozent bei neun dizygoten Paaren. Vier weitere Probanden aus den monozygoten Paaren hatten nach 7 Jahren klinisch ein Parkinson-Syndrom entwickelt.⁴⁸ Dies bestätigt ebenfalls die entscheidende Rolle vererbter Faktoren beim sporadischen Parkinson-Syndrom, schließt jedoch nicht aus, dass auch Umwelteinflüsse in frühester Kindheit von großer Bedeutung sein können.⁴⁹

Andere Zwillingsstudien ließen auf primär nicht genetische Ursachen des Parkinson-Syndroms schließen.^{50, 51}

Marder und Kollegen ermittelten für 447 Verwandte ersten Grades von Parkinson-Patienten im Vergleich zu denjenigen von Kontrollprobanden ein ähnliches erhöhtes relatives Risiko von 2,7 bis 2,9. Das relative Risiko für Geschwister war bei frühem Krankheitsbeginn (vor dem 52. Lebensjahr) mit 7,9 im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich höher als bei spätem Krankheitsbeginn. Daraus wurde geschlossen, dass genetische Faktoren sowohl bei Patienten mit frühem Krankheitsbeginn als auch bei denjenigen mit spätem Erkrankungsbeginn ähnlich wichtig sind. Allerdings finden sich Unterschiede bei Vererbungsmodus und beteiligten Genen.⁵²

Beim Parkinson handelt es sich um eine heterogen vererbte Erkrankung. Dies wurde bereits bald nach der Entdeckung des ersten autosomal dominant vererbten Parkinson-Gens, des α -Synuclein-Gens, im Jahr 1997 klar, als die Erkrankung in 94 anderen europäischen Familien mit 213 betroffenen Verwandten nicht mit Mutationen in diesem Gen in Verbindung gebracht werden konnte.⁵³

Bis heute sind mehrere Gene bekannt, die bei der Entstehung des Parkinson-Syndroms eine Rolle spielen. Sie werden autosomal dominant (Tabelle 1) oder rezessiv (Tabelle 2) vererbt und können mehrere krankheitsassoziierte Mutationen aufweisen.

<u>Genort</u>	<u>Genort</u>	<u>Gen</u>	<u>Mutation</u>	<u>Familien</u>	<u>Erstbeschreibung Gen / Familie</u>
PARK 1	4q21-23	SNCA	A53T	1 Italien (Contursi)	Polymeropoulous et al. 1997 / <i>Golbe et al. 1990</i>
			A30P	1 Deutschland	Krüger et al. 1998
			E64K	1 Spanien	Zaranz et al. 2004
			Dupl.	2 Frankreich, 1 Italien	Ibanez et al. 2004 Chartier-Hartlin et al. 2004
			Tripl.	1 USA (Iowa)	Singleton et al. 2003 / <i>Waters, Miller 1994</i>
PARK 3	2p13			2 dänisch-deutsch	Gasser et al. 1998
PARK 4	4q21			1 USA (Iowa)	Farrer et al. 1999 / <i>Waters, Miller 1994</i>
PARK 5	4p14	UCH-L1	I93M	1 Deutschland	Leroy et al. 1998
PARK 8	2q12	LRRK2	I2020T	1 Japan	Funayama et al. 2002,2005 / <i>Hasegawa, Kowa 1997</i>
			G2019S	2 Italien, 1 Portugal, 1 Brasilien	Di Fonzo et al. 2005
			R1441G	4 Spanien	Paisan-Ruiz et al. 2004
			Y1699C	1 UK	Paisan-Ruiz et al. 2004
			R1441C	1 deutsch-kanadisch	Zimprich et al. 2004 / <i>Wszolek et al. 1997</i>
			I1122V	1	Zimprich et al. 2004
R1441H	1 Taiwan	Mata et al. 2005			

Tabelle 1: Autosomal dominant vererbte Parkinson-Gene mit ausgewählten pathogenetischen Mutationen;
Dupl. = Duplikation; Tripl. = Triplikation;

Im α -Synuclein-Gen kann die A53T-Mutation zu einem Parkinson-Syndrom führen, dessen Klinik einem idiopathischen Parkinson-Syndrom ähnelt jedoch einen relativ frühen Krankheitsbeginn (Mitte 30 bis Mitte 50 Jahre) und deutliche autonome Symptome aufweisen kann. Neuropathologisch zeigt sich ein typisches Bild neuronaler Degeneration mit Lewy-Körpern.⁵⁴ Dagegen führt die von Zarranz und Kollegen beschriebene E64K-Mutation zur Demenz mit Lewy-Körpern.⁵⁵ Das durch Genduplikation hervorgerufene Parkinson-Syndrom gleicht klinisch dem idiopathischen Parkinson-Syndrom. Der Krankheitsbeginn liegt etwa zwischen 39 und 65 Jahren.^{56, 57} Bei Triplikation des α -Synuclein-Gens besteht eine rasche Progression der Erkrankung mit schweren kognitiven Defiziten bis zur Demenz. Kennzeichnend ist eine weite Verbreitung von Lewy Körpern auch in kortikalen Arealen.^{58, 59} In Deutschland entdeckten Leroy und Kollegen bei einem Geschwisterpaar mit typischen Parkinson-Symptomen eine Missense-Mutation im PARK5, dem Gen für die Ubiquitin

Carboxy-terminal Hydrolase L1 (UCH-L1).⁶⁰ Pathogenetische Mutation in diesem Gen wurden seitdem von keiner anderen Forschergruppe nachgewiesen. Daher wird davon ausgegangen, dass es sich um eine sehr seltene Mutation handelt.⁶¹

Im Gegensatz dazu sind Veränderungen im PARK 8, dem LRRK2-Gen (Leucin Rich Repeat Kinase 2), mit 5,0 Prozent der familiären und etwa 1,6 Prozent der sporadischen Fälle häufig vertreten.^{62, 63} Heterozygote Träger der Mutation G2019S machen mit 5,1 Prozent beim familiären und 0,9 Prozent beim sporadischen Parkinson-Syndrom den größten Anteil aus.⁶⁴ In bestimmten Populationen kann diese Mutation in bis zu 20 – 40 Prozent auftreten.⁶⁵ Der assoziierte Phänotyp ist sehr breit, der Krankheitsbeginn variabel (40 bis > 70 Jahre) und die Penetranz altersabhängig.^{66, 67} Interfamiliäre und intrafamiliäre Unterschiede sind häufig zu beobachten.⁶⁸ Histopathologische Veränderungen beinhalten eine typische Degeneration dopaminerger Neurone in der Substantia nigra sowie nicht obligat vorhandene Lewy-Körper, aber auch tau- und ubiquitin-positive Einschlüsse. Darüber hinaus können verschiedene andere Abnormalitäten vorliegen, die mit Lewy-Körper Parkinsonismus, Diffuser Lewy Körper-Krankheit, Nigraler Degeneration ohne spezielle Histopathologie und Progressiver Supranukleärer Parese vereinbar sind.⁶⁹

<u>Genort</u>	<u>Gen</u>	<u>Herkunft der Familien</u>	<u>Erstbeschreibung Gen / Familie</u>	
PARK2	6q25.5-27	Parkin	Japan Europa, Nordafrika, Isreal, Türkei	Kitada et al.1998 / Matsumine et al. 1997
PARK 6	1p35-36	PINK1	Italien, Spanien Japan, Israel, Philippinen, Taiwan Saudi-Arabien, Sudan, Deutschland	Valente et al. 2001
PARK 7	1p36	DJ1	Niederlande Italien	van Duijn et al. 2001

Tabelle 2: Autosomal rezessiv vererbte Parkinson-Gene

Deletionen und Mutationen im autosomal rezessiv vererbten Parkin-Gen (PARK2) können zum juvenilen Parkinson-Syndrom mit Krankheitsbeginn vor dem 40. Lebensjahr führen. 80 Prozent der vor dem 20. Lebensjahr beginnenden Parkinson-Syndrome sind auf Mutationen im Parkin zurückzuführen im Gegensatz zu 28 Prozent in der Gruppe der 46 – 55-Jährigen.⁷⁰ Es kommt wie beim idiopathischen Parkinson-Syndrom zur Degeneration pigmentierter Neurone in der Substantia nigra. Lewy-Körper wurden jedoch in der Regel nicht gefunden.⁷¹ Abgesehen von klassischen Parkinson-Symptomen wurden Dystonie, Fluktuationen, Hyperreflexie, Neuropathie, Pyramidenbahn- und Kleinhirnzeichen sowie frühes Auftreten von Levodopa-induzierten Dyskinesien beobachtet. Auch psychiatrische Auffälligkeiten, unter anderem Psychosen, Depressionen und Panik-Attacken, kamen vor.^{71, 72} In den Südtiroler

Alpen fanden Klein und Kollegen eine große Familie mit scheinbar autosomal dominant vererbtem, spät auftretendem, klinisch typischem Parkinson-Syndrom und Parkin-Mutationen. Anhand dieser Familie konnte einerseits der Phänotyp von Parkin-Mutationen erweitert werden, andererseits wurde gefolgert, dass heterozygote Parkin-Mutationen auch zum idiopathischen Parkinson-Syndrom beitragen können.^{73, 74}

Autosomal rezessiv vererbten juvenilen Parkinson-Syndromen können auch Mutationen im PINK1-Gen (PTEN-induced Putative Kinase 1, PARK6) oder in etwa ein Prozent der Fälle DJ1-Gen (PARK7) zugrunde liegen.⁷⁵⁻⁷⁸

<u>Genort</u>	<u>Gen</u>	<u>Herkunft der Probanden</u>	<u>Erstbeschreibung Gen / Familie</u>
PARK 9 1p36	ATP13A2	Jordanien	Hampshire et al. 2001 / Najim Al-Din et al. 1994
PARK 10 1p32		Island	Hicks et al. 2002
PARK 11 2q36-37		USA	Pankratz et al. 2003
----- 2q22-23	NR4A2	Europa	Le et al. 2003
----- 5q23.1-q23.3	Synphilin-1	Deutschland	Marx et al. 2003
PARK 13 2p12	Omi/HtrA2	Deutschland	Strauss et al. 2005

Tabelle 3: Suszeptibilitätsgene

Mutationen im PARK9 führen zum Kufor-Rakeb Syndrom mit Symptomen eines idiopathischen Parkinson-Syndroms mit pallidopyramidalem Syndrom, das klinisch eine eigene Entität darstellt.⁷⁹

Weitere Genorte beziehungsweise Gene die mit Parkinson assoziiert werden sind PARK10, PARK11 sowie NR4A2 und SNCAIP und PARK13 (Omi/HtrA2), die allerdings zum Teil nur bei sehr wenigen Probanden nachgewiesen wurden.⁸⁰⁻⁸³ Vor kurzem wurden bei französischen und italienischen Familien mit L-Dopa-positivem Parkinson-Syndrom Mutationen im GIGYF2-Gen am PARK11 Locus beschrieben. Die heterozygoten Mutationen wurden autosomal dominant mit reduzierter oder altersabhängiger Penetranz vererbt.⁸⁴

Die Entdeckung dieser Gene führte zu zwei bereits genannten wichtigen Hypothesen im Bezug auf die Ätiopathogenese der Neuronendegeneration beim Parkinson-Syndrom. Störungen im Ubiquitin-Proteasom-System können durch Defekte der E3-Ubiquitin-Ligase Parkin, durch akkumuliertes α -Synuclein, das toxisch wirkt, oder durch Defekte der Ubiquitin-Ligase-Aktivität von UCHL-1 verursacht werden. DJ-1, PINK1 und Omi/HtrA2 sollen eine Rolle beim Schutz von Neuronen vor oxidativem Stress und mitochondrialer Dysfunktion spielen.^{85, 86} Die genaue Rolle von LRRK2 ist noch nicht bekannt. Aufgrund seiner Struktur und seiner Verteilung innerhalb von Neuronen könnte es verschiedene Funktionen von der Aufrechterhaltung mikrotubulärer Strukturen bis hin zum Vesikeltransport besitzen.⁸⁷

1.7 Fragestellung und Zielsetzung

Nach der Entdeckung des α -Synuclein-Gens in einer italienischen Großfamilie wurden auch bei deutschstämmigen Familien mit Parkinson-Syndrom neue bis dahin unbeschriebene genetische Veränderungen gefunden.

Krüger und Kollegen untersuchten 1998 eine norddeutsche Familie mit fünf Fällen von Parkinson in autosomal dominanter Vererbung. Sie fanden eine neue Mutation im α -Synuclein-Gen (A30P). Der Phänotyp entsprach einem idiopathischen Parkinson-Syndrom mit Krankheitsbeginn durchschnittlich mit 59,7 Jahren und kognitiver Beeinträchtigung als frühes und häufiges Symptom. Damit bestand ein deutlicher Unterschied zu den Familien, bei denen eine A53T-Mutation nachgewiesen wurde.⁸⁸

Ein deutsches Geschwisterpaar mit typischen Parkinson-Symptomen im Alter von 49 beziehungsweise 51 Jahren zeigte eine Mutation im UCHL-1-Gen. Weitere nicht untersuchte Verwandte sollen betroffen gewesen sein.⁸⁹

Bei einer amerikanischen Familie mit spät beginnendem, autosomal dominant vererbtem Parkinson-Syndrom stellten Gasser und Kollegen eine Assoziation zu Chromosom 2p13, dem PARK3-Lokus, fest. Es handelte sich um die so genannte Familie C, deren Vorfahren aus Niedersachsen stammten. Klinisch sowie pathologisch entsprach das Krankheitsbild in dieser Familie einem idiopathischen Parkinson-Syndrom.⁹⁰ Das dazugehörige Gen ist noch nicht bekannt.

Eine weitere amerikanische Familie mit deutschen Wurzeln, die so genannte Familie A, zeigte eine Y1699C-Mutation im LRRK2. Klinisch fanden sich zusätzlich zu den typischen Symptomen fakultativ eine Amyotrophie, Demenz und Dystonie. Auch bei der deutschen Familie 32 lag mit der I2020T eine Mutation im LRRK2 vor.⁹¹

Mutationen in autosomal rezessiv vererbten Genen, z.B. in Parkin, wurden ebenfalls bei deutschstämmigen Familien nachgewiesen.⁹²

In der vorliegenden Arbeit soll das Parkinson-Syndrom bei einer aus dem Allgäu stammenden süddeutschen Großfamilie charakterisiert werden. Dabei sollen mögliche Übereinstimmungen mit dem Phänotyp bereits beschriebener Familien untersucht werden. Ziel ist ebenfalls die Anfertigung eines Familienstammbaums zur Identifikation weiterer Angehöriger. Unter den Verwandten der Parkinson-Patienten sollen diejenigen ausfindig gemacht werden, die noch nicht die Diagnose Parkinson tragen, aber klinisch erste Anzeichen aufweisen.

Darüber hinaus sollen weitere aus dem Allgäu stammende Personen mit familiärem Parkinson-Syndrom identifiziert und im Hinblick auf eine ähnliche Symptomatik und / oder gemeinsame Vorfahren mit der oben genannten Familie untersucht werden.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten und Probanden

2.1.1 Patienten mit Parkinson-Syndrom

Folgende allgemeine Einschlusskriterien wurden für die Einstufung eines Probanden als Patient gefordert:

- Diagnose wahrscheinlicher M. Parkinson oder Parkinson-Syndrom (basierend auf Bradykinese und mindestens einem weiteren Kardinalsymptom)
- Ansässigkeit der Familie im Allgäuer Raum (i.e. Geburtsort von mindestens einem Großelternanteil im Allgäu)

Als Ausschlusskriterium fungierte:

- Alter unter 18 Jahren

Zu den Patienten und Familien wurde auf unterschiedliche Weise Kontakt aufgenommen. Die Patienten aus der größten untersuchten Familie (Familie E) stammen zum Teil aus dem Krankengut des Bezirksklinikums Regensburg. Zur Identifizierung weiterer Patienten mit möglicherweise familiärem Parkinson-Syndrom im Allgäu wurden die Parkinson-Selbsthilfegruppen (SHG A und SHG B) aus der Heimatregion der Familie E kontaktiert. Den Mitgliedern dieser Gruppen wurde der Forschungsstand zur Parkinsongenetik in einem Vortrag erläutert. Sie erhielten eine Informationsbroschüre und einen aktuellen Artikel⁹³ und wurden insbesondere über die hier vorliegende Studie unterrichtet. Sieben Patienten der SHG A und fünf Patienten der SHG B gaben ihre Zustimmung zur Teilnahme an der Studie. Eine weitere Parkinson-Patientin wurde über Verwandte der oben genannten Familie auf diese Studie aufmerksam.

Insgesamt ergab sich eine Zahl von 15 Patienten (2 Frauen, 13 Männer) im Alter von 57 bis 74 Jahren aus 12 Allgäuer Familien. In 3 Familien davon wurde von einem familiären Parkinson-Syndrom ausgegangen. Die Krankheitsdauer variierte von einem bis 25 Jahren seit Diagnosestellung.

2.1.2 Weitere Probanden aus den Familien

Aus Familie E nahmen zusätzlich mehrere Personen (n = 40) im Alter von 22 – 71 Jahren teil. Diese gehörten entweder der gleichen Generation wie der Indexpatient oder der

Methoden

nachfolgenden Generation an und trugen bisher nicht die Diagnose eines Parkinson-Syndroms. Unter ihnen wurde nach bisher nicht diagnostizierten Fällen sowie nach weiteren neurologischen und psychiatrischen Auffälligkeiten gesucht.

2.1.3 Kontrollpersonen

In den Familien aus den Selbsthilfegruppen stellten die Lebenspartner der Patienten Kontrollpersonen dar (n = 10). Dies erfolgte in der Annahme, dass sie über mehrere Jahrzehnte den gleichen Einflüssen wie die Patienten ausgesetzt waren. Dadurch sollten Umweltfaktoren, die immer wieder als mögliche Ursache des Parkinson-Syndroms diskutiert werden, ausgeschlossen werden.

2.1.4 Einverständniserklärungen

Alle Probanden wurden ausführlich über die Problematik und Durchführung der Studie sowie den für sie anfallenden Aufwand und Nutzen durch die Teilnahme aufgeklärt. Sie gaben schriftlich ihre Zustimmung zur Erstellung eines Familienstammbaums, zur Blutentnahme zu Forschungszwecken und zur Aufbewahrung und genetischen Analyse dieser Materialien. Die Einwilligungsfähigkeit der Probanden wurde fachärztlich bestätigt (PD Dr. med. H.-H. Klünemann). Für Videoaufnahmen zum Zweck der Dokumentation und Demonstration in Fachkreisen lagen ebenfalls schriftliche Einverständniserklärungen vor. Außerdem wurden behandelnde Ärzte von der Schweigepflicht entbunden.

2.2 Methoden

2.2.1 Untersuchung

Bei bereits verstorbenen oder nicht im Rahmen der Studie selbst untersuchten Patienten wurde auf Krankenakten aus dem Archiv des Bezirksklinikum Regensburg zurückgegriffen. Zur Ergänzung der erhaltenen Informationen wurde schriftlich Kontakt zu den jeweiligen niedergelassenen Neurologen oder Hausärzten oder den entsprechenden Kliniken aufgenommen. Diese Zusammenarbeit erstreckte sich ebenfalls auf die anderen Probanden.

Den Untersuchungsschwerpunkt bildeten Familienanamnese und neurologische Untersuchung. Diese wurden durch eine allgemeine Anamnese und internistische Untersuchung ergänzt. (Ausnahmen: Bei Proband E V:43. lagen Blutproben und Anamnese vor, wenige Probanden aus Familie E wurden nicht internistisch untersucht.)

Mit Hilfe der modifizierten Hoehn- in Erkrankungsschweregrade Methoden Jahr-Stadien wurde eine Einteilung vorgenommen. Dabei ergeben 42 Fragen aus den Teilbereichen I bis V (I: Geistige Aktivität, Verhalten, Stimmung. II: Aktivitäten des täglichen Lebens. III: Motorik. IV: Therapeutische Komplikationen) einen Summenwert von null (= keine Symptome) bis fünf (= Rollstuhl oder Bettlägerigkeit).

Schließlich erfolgte im Hinblick auf mögliche Differentialdiagnosen der Parkinson-Syndrome die Untersuchung der Funktion der autonomen Blutdruckregulation mit einem Schellong-Test. Dabei wurden zehn Minuten am liegenden und anschließend zehn Minuten am stehenden Probanden alle 60 Sekunden Blutdruck und Puls gemessen. Der Test wurde ab einem Blutdruckabfall von ≥ 20 mmHg systolisch bzw. ≥ 10 mmHg diastolisch als pathologisch gewertet.

Zur Aufdeckung motorisch unauffälliger Patienten im präklinischen Stadium wurde eine Riechtestung mit Riechstiften (Sniffin' Sticks von Burghart Medizintechnik) vorgenommen. Aus der Testbatterie für den Erweiterten Test wurden der Diskriminations- und der Identifikationstest verwendet. Bei der Testung der Diskriminationsfähigkeit werden dem verblindeten Probanden 16 Triplets mit je drei Stiften, von denen zwei einen identischen Riechstoff enthalten, angeboten. Der Proband muss aus jedem Triplet den Stift ermitteln, der anders riecht. Bei der Testung der Identifikationsleistung werden dem Probanden nacheinander 16 Stifte angeboten, deren Duftstoffe er benennen soll. Dazu steht ihm eine Multiple-Choice-Vorlage zur Verfügung, die 16 Listen mit je vier Begriffen enthält. Da bei den mitgelieferten Normwerte keine Unterscheidung zwischen Frauen und Männern sowie nur eine grobe Unterteilung in Altersgruppen vorgenommen werden konnte, wurden neue Normwerte aus den Daten einer groß angelegten Studie mit über 3000 Personen ermittelt.⁹⁴

2.2.2 Neuropsychologische Testung

Zur Prüfung der neuropsychologischen Funktionen wurden mehrere Tests mit verschiedenen Schwerpunkten zusammengestellt. Eine Darstellung der verwendeten Tests befindet sich im Anhang. Während die Probanden aus den Selbsthilfegruppen und 9 Probanden aus Familie E nur für einen Uhrentest und den Mini-Mental Status Test zur Verfügung standen, konnte bei 29 Personen eine Kombination aus Trail Making Test A und B, Ruff 2 & 7 Test, Rey Complex Figure Copy Test, Regensburger Wortflüssigkeitstest und Untertests des WIE (Wechsler Intelligenztest für Erwachsene) angewendet werden.

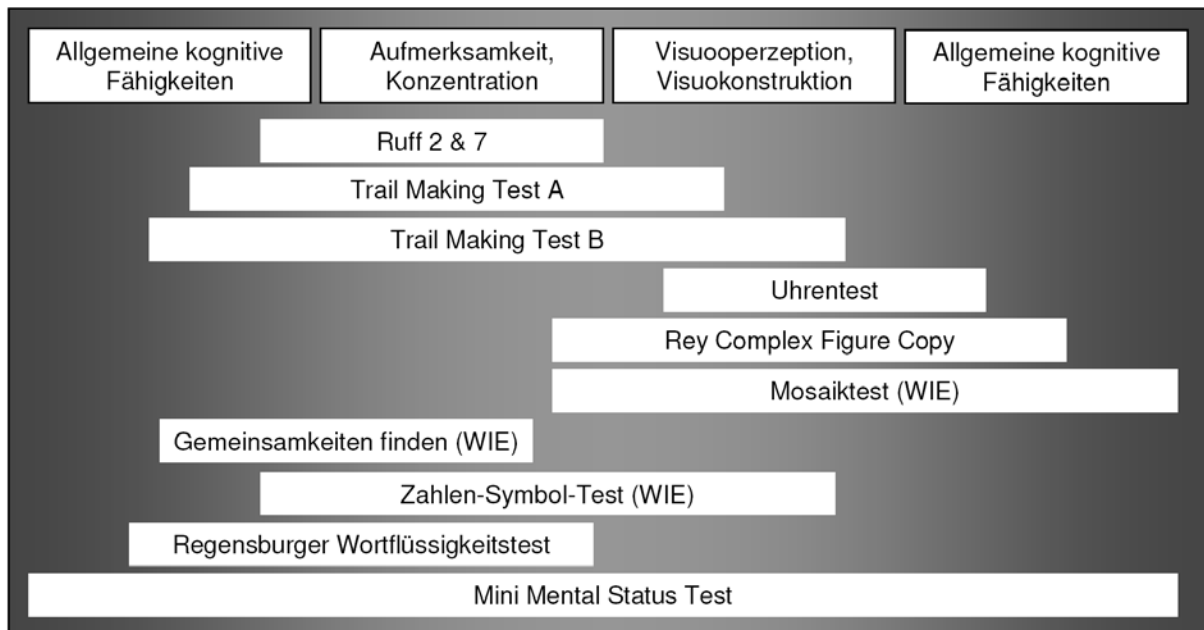


Abbildung 1: Schema zu den verwendeten neuropsychologischen Tests

Die Darstellung der visuo-konstruktorischen Funktionen sowie des abstrakten Denkens erfolgte mit dem Uhrentest (modifiziert nach Shulman).⁹⁵ Auf einer Skala von eins (= „perfekt“) bis sechs (= keinerlei Darstellung einer Uhr) wurde ein Wert von größer gleich drei als kognitive Beeinträchtigung im Sinne einer eventuell vorliegenden Demenz eingeschätzt. Der Wert drei entspricht einer visuell-räumlich erhaltenen Darstellung der Uhr, jedoch mit fehlerhafter Angabe der Uhrzeit.

Eine kurze quantitative Einschätzung von kognitiven Defiziten geschah mit dem Mini-Mental-Status-Test (modifiziert nach Folstein 1975). Mit elf Aufgaben werden Orientierung, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit, Rechenfähigkeit, Erinnerungsfähigkeit bzw. Gedächtnis, Lesen, spontanes Schreiben und visuokonstruktorische Fähigkeiten getestet. Bei einer maximal erreichbaren Zahl von 30 Punkten wird die Grenze zwischen Normalbefund und pathologischem kognitiven Defizit von verschiedenen Autoren mit 24 - 26 Punkten angegeben. Keine richtig gelöste Aufgabe liefert die Punktzahl null und entspricht einer schweren kognitiven Störung.⁹⁶

Der Trail Making Test dient sowohl der Untersuchung von Aufmerksamkeit und Konzentration als auch von visuooperzeptiven und visuokonstruktorischen Fähigkeiten. Der Proband soll dabei die auf einem Blatt Papier verteilten aufeinander folgenden Nummern in der richtigen Reihenfolge möglichst schnell miteinander verbinden (Teil A). Im Teil B muss dabei zwischen Zahlen und Buchstaben wie folgt gewechselt werden: 1 – A – 2 – B – 3 – C – etc. Falls der Proband Fehler macht, wird er vom Prüfer darauf hingewiesen diese zu

korrigieren. Ausschlaggebend für die Bewertung ist die benötigte Zeit. Die individuellen Werte wurden mit einem nach Alter und Bildungsjahren gegliedertem veröffentlichten Kollektiv verglichen und in z-Werte transformiert.⁹⁷

Beim Ruff 2 & 7 Test, der vor allem Aufmerksamkeit und Konzentration testet, muss aus einer gemischten Zahlen- und Buchstabenreihe innerhalb von 5 Minuten jede „2“ und jede „7“ mit einem Stift markiert werden. Aus der Zahl der richtig erkannten Ziffern wird ein z-Wert ermittelt.

Aus dem Rey Complex Figure Test wurde der Teil „Abzeichnen“ gewählt. Dazu wird eine Testvorlage bereitgestellt, die ohne zeitliche Begrenzung vom Probanden mit einem Stift kopiert werden soll. Dabei werden jeweils die Teilbilder sowie deren Position innerhalb der Gestalt mit 0 bis 2 Punkten bewertet. Auch die angewendete Strategie des Probanden wird berücksichtigt. Die maximal erreichbare Punktzahl beträgt 36 Punkte. Werte von 36 bis 32 Punkten wurden als unauffällig betrachtet.

Die folgenden drei Tests wurden aus den Handlungs- beziehungsweise Verbaltests des Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE-R, revidierte Fassung) ausgewählt. Ihr Ergebnis wird jeweils in Wertpunkten angegeben, die wiederum in Prozentränge umgerechnet werden können.

Eine komplexe Aufgabe stellt der Mosaiktest dar, bei dem zweidimensionale Formen in ansteigendem Schwierigkeitsgrad mit neun rot-weiß bemalten Würfeln nachgelegt werden sollen. Nach drei Fehlversuchen infolge wird der Test abgebrochen.

Für den Zahlen-Symbol-Test müssen in 1,5 Minuten möglichst viele Zahlen von 1 bis 9 durch einen vorgegebenen Code in Symbole umgesetzt werden. Getestet werden neben der allgemein kognitiven Leistung Aufmerksamkeit und Konzentration.

Beim Gemeinsamkeiten Finden werden dem Probanden zwei Begriffe gegeben, die eine logische Verbindung besitzen. Der Proband soll zusammenhängende Begriffe übergeordneten Gruppen zuordnen und diese gegebenenfalls erläutern.

Mit dem Regensburger Wortflüssigkeitstest werden formallexikalische Fähigkeiten geprüft. Im ersten Teil soll der Proband innerhalb von 2 Minuten möglichst viele Wörter mit dem Anfangsbuchstaben K nennen. Im zweiten Teil wird ein Kategorienwechsel eingeführt, so dass abwechselnd Wörter mit den Anfangsbuchstaben G und R genannt werden sollen. Aus der Anzahl der richtig genannten Begriffe wird ein Prozentrang ermittelt.⁹⁸

Ein Prozentrang von null bis eins wurde als defizitär, ein Prozentrang von zwei bis acht als grenzwertig und ein Prozentrang von neun bis 24 als schwach normal gewertet. Ab einem Prozentrang von 25 lag eine durchschnittliche, ab 75 ein überdurchschnittliche Leistung vor.

2.2.3 Weitere Befunde

Bei einigen Patienten lagen zusätzlich verschiedene Befunde aus den Bereichen Testpsychologie, Innere Medizin (Doppler-Sonographie) oder Neurologie (EEG, SEP oder Neurographie des N. facialis) vor.

2.2.4 Bildgebung

Zur Untersuchung der Integrität des präsynaptischen Teils des dopaminergen Systems wurde eine Single-Photonen-Emissions-Tomographie (SPECT) durchgeführt. Dazu wurde 240 MBq J-123 Ioflupan (Patient E V:8) bzw. 116 MBq J-123 Ioflupan (Patient E V:18) verwendet, welches nach der Blockade der thyreoidalen Jodidaufnahme durch 50 Tropfen Irenat intravenös injiziert wurde. Die Aufnahmen wurden drei Stunden nach der Injektion mit einer Multispect-3-Kamera (Siemens, Deutschland) in der low energy high resolution Technik angefertigt. Dabei wurden 90 Bilder (30 pro Kamera, 45s pro Bild) erstellt. Nach gefilterten Rückprojektion (Butterworth 0,4; 3.Ordnung) und Abschwächungskorrektur wurden transaxiale Tomogramme rekonstruiert.

Die Darstellung der postsynaptischen D2-Rezeptoren erfolgte mit einer Rezeptorzintigraphie mit 155 MBq J-123-IBZM. Das Vorgehen dabei entsprach dem oben genannten. Die Aufnahmen wurden 90 Minuten p.i. gemacht. Die Rekonstruktion sagittaler und koronarer Schnitte geschah nach Abschwächungskorrektur. Mit Hilfe der Region-of-Interest-Technik war eine semiquantitative Auswertung möglich.

Zur Aufdeckung von Glukoseutilisationsstörungen wurde bei zwei Patienten eine Positronenemissionstomographie (PET) mit 171 MBq F-18-FDG durchgeführt. Dafür wurde den Patienten nach 15-minütiger Ruhephase die Deoxyglukose i.v. injiziert. Etwa 35 Minuten p.i. wurden die Aufnahmen des Gehirns gemacht. Rekonstruktionen der axialen Schnittbilder wurden unter automatisierter Abschwächungskorrektur erstellt.

Außerdem wurden zur Ausschlussdiagnostik bei einigen Patienten ein CCT oder ein MRT durchgeführt, deren Befunde ebenfalls vorlagen.

2.2.5 Laborwerte

Die Blutproben wurden am Institut für klinische Chemie der Universität Regensburg im Bezug auf gängige Laborparameter in der Demenzdiagnostik untersucht. Aus den gewonnenen Serum- und EDTA-Blutproben wurden folgende Parameter untersucht: HbA1c, basaler TSH-Spiegel, Vitamin B12, Folsäure, Kreatinin, Glukose, GOT, GPT, Gamma-GT, Gesamtbilirubin, CRP, hämatologische Parameter und Lipide / Lipoproteine.

Von besonderem Interesse war die Gruppe der Lipide / Lipoproteine mit Cholesterin, HDL- und LDL-Cholesterin, Triglyzeriden, Lipoprotein a, Apolipoprotein A-I, Apolipoprotein B, Apolipoprotein E und der Apo E –Genpolymorphismus.

Die Untersuchung der DNA auf Mutationen in Parkinson-Genen am Institut für Humangenetik der Technischen Universität München und der GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit in der Helmholtz Gesellschaft steht noch aus.

2.3 Stammbäume und Karten

2.3.1 Informationsgewinnung

Die für die Erstellung der Familienstammbäume benötigten Informationen wurden bei der Erhebung der Familienanamnese gewonnen und konnten durch persönliche Aufzeichnungen einiger Studienteilnehmer sowie durch Sterbebilder und Trauungsurkunden ergänzt werden. Darüber hinaus standen bei Familie E Auszüge aus Geburts-, Trau- und Sterberegistern von drei Pfarreien und Standesämtern zur Verfügung. Auf diese Weise konnten bei dieser Familie genealogische Daten von über 150 Individuen, die bis ins 17. Jahrhundert zurückreichen, berücksichtigt werden. Für spezielle Fragestellungen erfolgte eine Zusammenarbeit mit dem bischöflichen Archiv in Augsburg.

2.3.2 Cyrillic Software

Zur Erstellung der Stammbäume der Familien wurde CyrillicSoftware Version 2.3.1, von der 1990 gegründeten CyrillicSoftware Company mit dem Sitz bei Oxford, verwendet. Dieses Programm erlaubt es dem Anwender persönliche und familiäre Daten zu sammeln, zu bearbeiten und auszuwerten. Des Weiteren können die Familienstammbäume graphisch dargestellt werden.

2.3.3 Top50 Bayern Süd – Amtliche Topographische Karten

Die gezeigten Karten wurden mit dem Programm Top50 Bayern Süd – Amtliche Topographische Karten – Version 3.0 erstellt. Diese Software des Bayerischen Vermessungsamts macht eine elektronische Darstellung von Kartenwerken auf der Grundlage von Rasterdaten topographischer Karten sowie digitaler Höhendaten möglich. Es können eigene Objektdatenbanken erstellt und mit Hilfe von Graphik-Anwendungen die Karten individuell modifiziert werden.

3 Ergebnisse

3.1 Stammbäume

Die Großeltern der Parkinson-Patienten stammen größtenteils aus dem Ostallgäu.

Aus Datenschutzgründen wurden die Karten aus der Druckversion entfernt.

Familie E

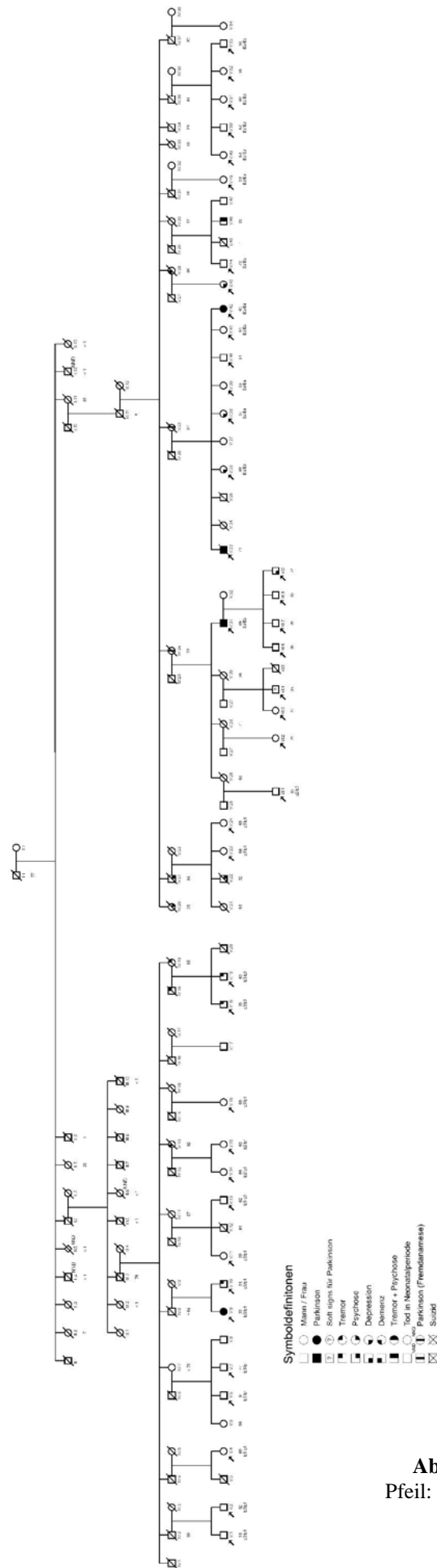
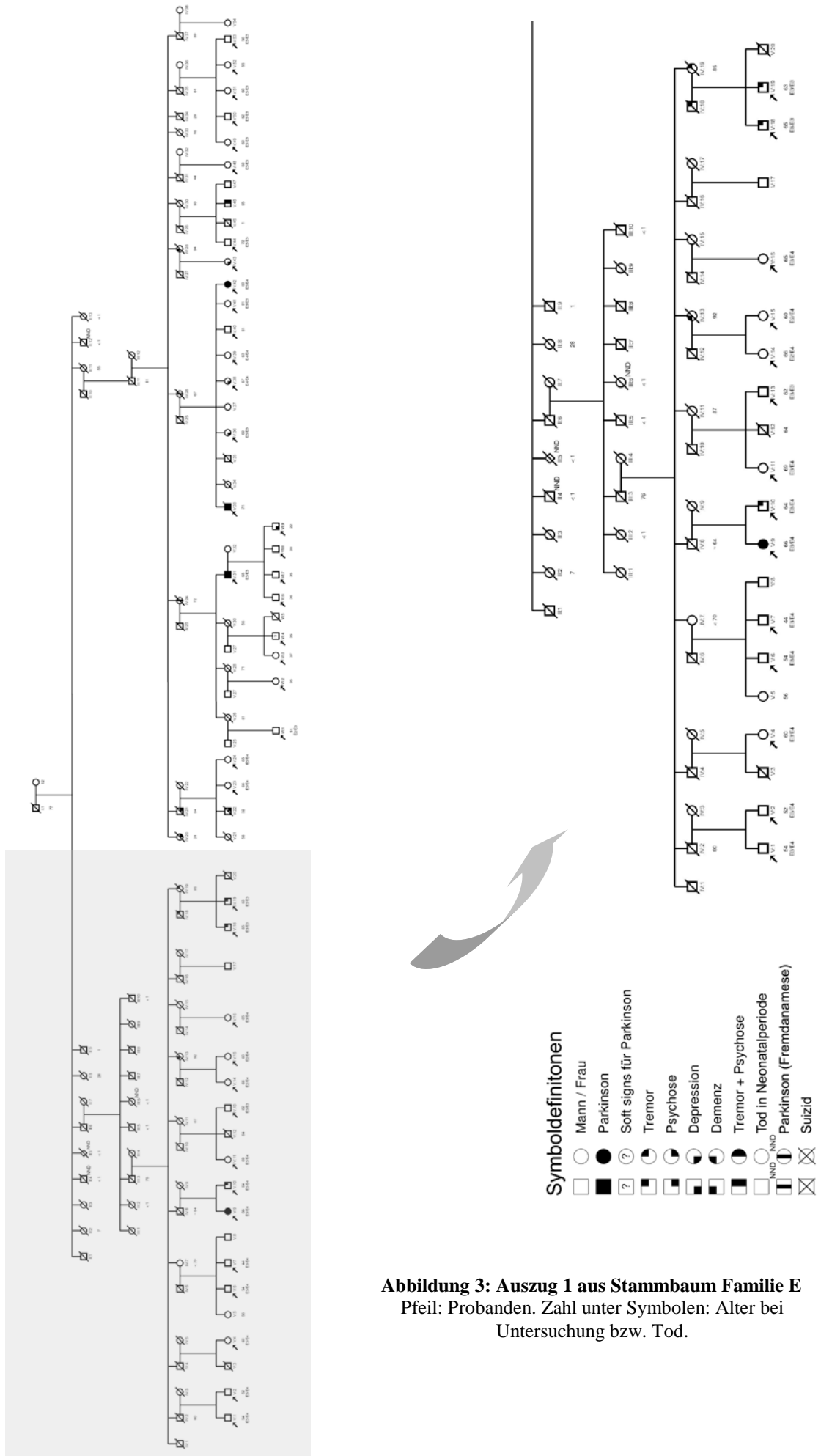


Abbildung 2: Stammbaum Familie E
 Pfeil: Probanden. Zahl unter Symbolen: Alter bei Untersuchung bzw. Tod.

Bei Familie E handelt es sich um eine Allgäuer Großfamilie, in der gehäuft Parkinson auftritt. Ausgehend vom Indexpatienten (V:31) wurden drei weitere Familienmitglieder mit Parkinson-Syndrom identifiziert. Es handelte sich um zwei Cousins (V:33, V:42) und eine weitere Verwandte (V:9) aus einem anderen Zweig der Familie. Auch die Mütter der drei Cousins (IV:24, IV:26) sollen betroffen gewesen sein. Von deren neun Geschwistern starben vier (IV:20, IV:21, IV:31, IV:34) vor dem 50. Lebensjahr. Bei ihnen kann eine mögliche Erkrankung nicht ausgeschlossen werden.

Aus Krankenakten war zu entnehmen, dass ein Onkel (IV:21), eine Tante (IV:20), sowie zwei Cousins (V:22, V:46) des Indexpatienten unter Psychosen litten. Eine Cousine (V:21) trug die Diagnose einer multiplen Sklerose und entwickelte vor ihrem Tod mit 58 Jahren zusätzliche Symptome, die an Parkinson erinnern.

Von den Cousins der Patientin V:9 wiesen zwei Brüder (V:18, V:19) einen essentiellen Tremor auf. Ihre Eltern und eine Tochter sollen ebenfalls betroffen sein, so dass die Diagnose familiärer essentieller Tremor gestellt wurde. Beim Bruder (V:10) der Patientin V:9 besteht der Verdacht auf ein Parkinson-Syndrom. Aus der Generation der Eltern dieser Probanden waren keine auf Parkinson hinweisenden Symptome bekannt.



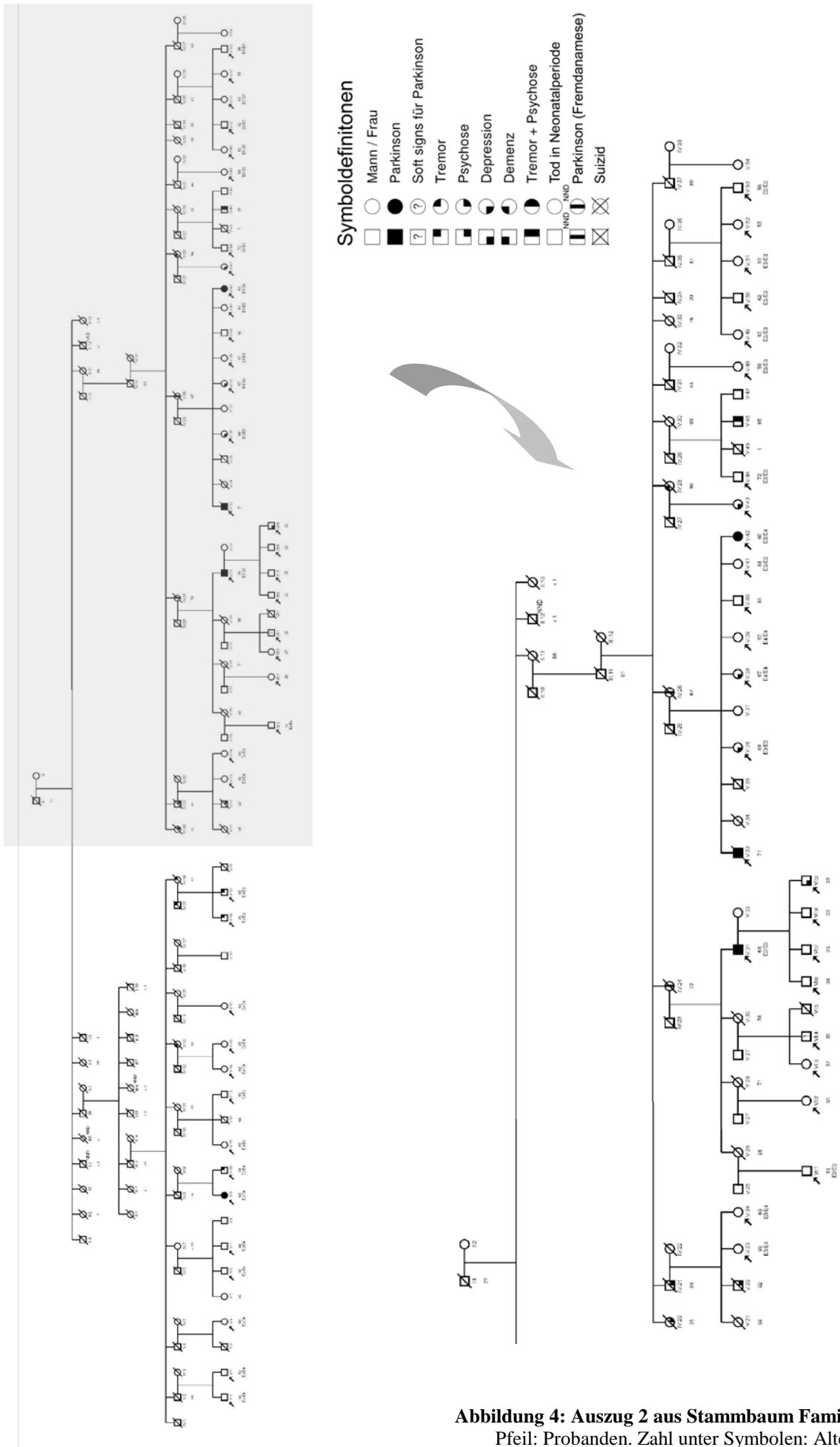


Abbildung 4: Auszug 2 aus Stammbaum Familie E
 Pfeil: Probanden. Zahl unter Symbolen: Alter bei Untersuchung bzw. Tod.

Familie F

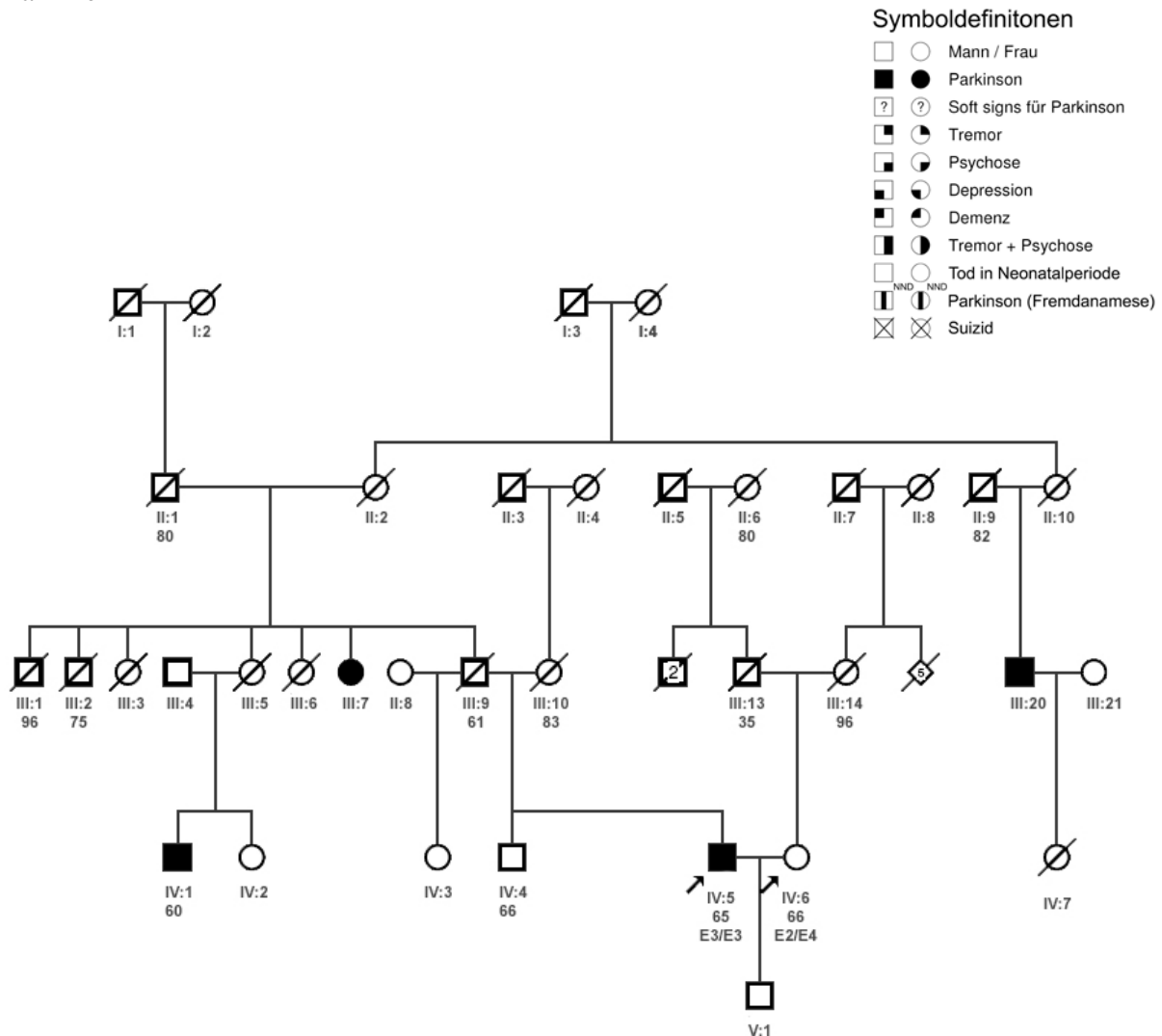


Abbildung 5: Stammbaum Familie F

Pfeil: Probanden. Zahl unter Symbolen: Alter bei Untersuchung bzw. Tod.

In Familie F (Abb. 7) sollen drei Verwandte des Indexpatienten ebenfalls an Parkinson erkrankt sein. Die Erkrankung tritt in der väterlichen Linie auf. Da der Vater des Indexpatienten im Alter von 61 Jahren verstorben ist, kann eine mögliche Erkrankung nicht ausgeschlossen werden. In der Elterngeneration (III) soll eine Tante (III:7) und ein Neffe der Großmutter (III:20) des Indexpatienten betroffen sein. Zwei Onkel (III:1, III:2) sind ohne Parkinsonzeichen in höherem Alter gestorben. Während der Bruder des Indexpatienten mit 66 Jahren klinisch gesund sein soll, bestehe bei einem Cousin (IV:1) ebenfalls die Diagnose Parkinson. Aus der Generation der Großeltern sind keine Anzeichen von Parkinson bekannt.

In der Familie der Kontrollperson (IV:6) soll eine Tante Symptome eines Parkinson-Syndroms aufweisen. Es liege allerdings keine Diagnose Parkinson vor.

Familie G

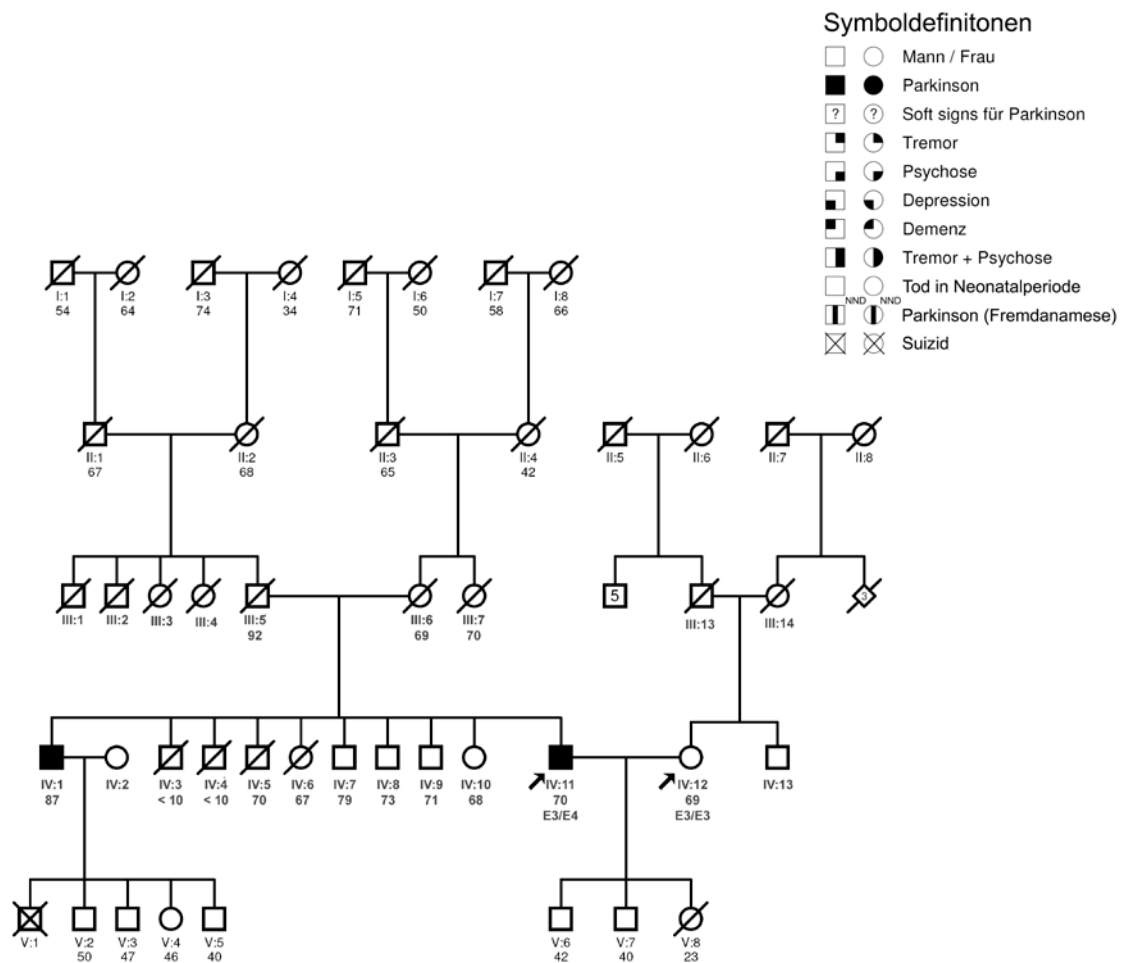


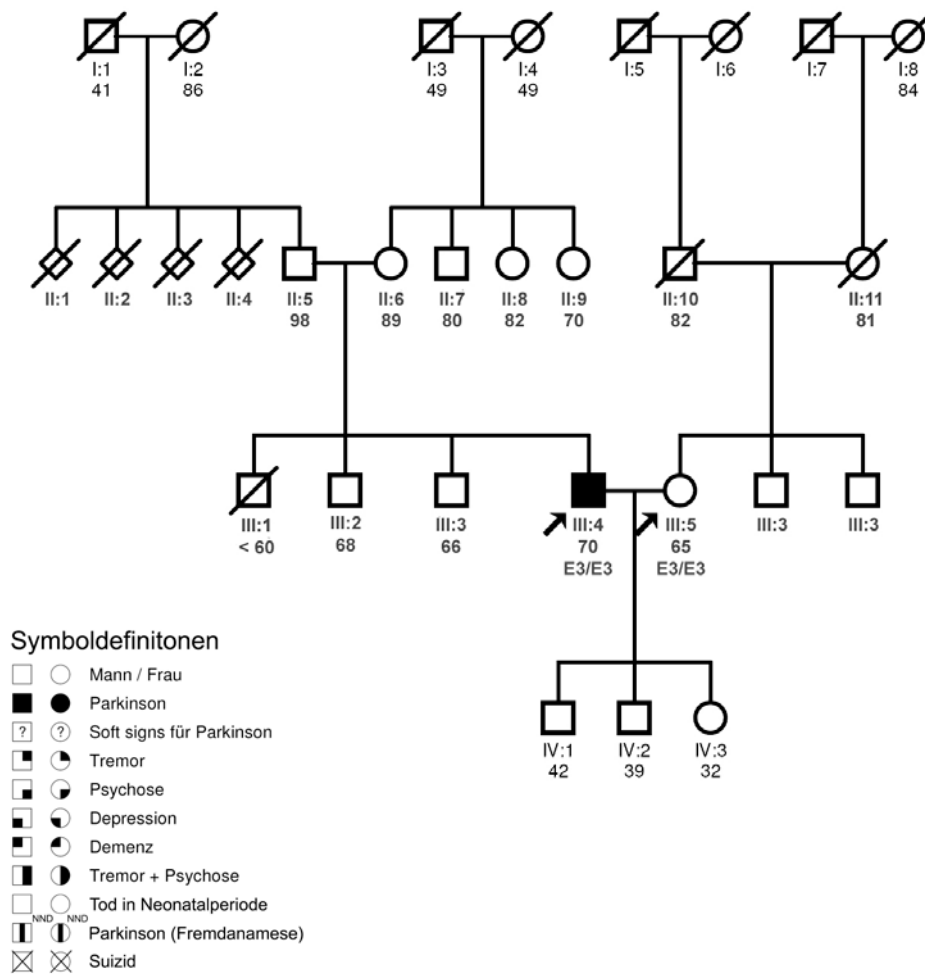
Abbildung 6: Stammbaum Familie G

Pfeil: Probanden. Zahl unter Symbolen: Alter bei Untersuchung bzw. Tod.

Zwei Brüder (IV:1, IV:11) in Familie G (Abb. 8) tragen die Diagnose Parkinson-Syndrom. Von den acht Geschwistern sind vier bereits verstorben, zwei davon im Kindesalter. Die übrigen Geschwister haben mit 67 bis 79 Jahren das übliche Erkrankungsalter bereits erreicht. Bei ihnen sollen keine Anzeichen von Parkinson vorliegen. Die beiden betroffenen Brüder haben insgesamt sechs Kinder im Alter von 40 bis 50 Jahren, die klinisch gesund sein sollen. Jeweils eines ihrer Kinder ist vor Erreichen dieses Alters durch Suizid (V:1) beziehungsweise ein Karzinom (V:8) gestorben. Aus der Eltern- und Großelterngeneration sind trotz Erreichen des entsprechenden Alters keine Fälle von Parkinson oder Gangstörung bekannt.

Dies trifft auch auf die Familie der Kontrollperson (IV:12) zu.

Familie H

**Abbildung 7: Stammbaum Familie H**

Pfeil: Probanden. Zahl unter Symbolen: Alter bei Untersuchung bzw. Tod.

Der Indexpatient (III:4) der Familie H (Abb. 9) hat keine positive Familienanamnese für Parkinson. Einer seiner Brüder (III:1) ist vor Erreichen des 60. Lebensjahres verstorben, die anderen haben diese Grenze bereits überschritten. Während drei Großeltern relativ früh gestorben sind, sind die Eltern weit über 80 Jahre alt und zeigen keine Parkinson-Symptomatik.

Die Familienanamnese der Kontrollperson (III:5) ist im Bezug auf Parkinson ebenfalls leer.

Familie I

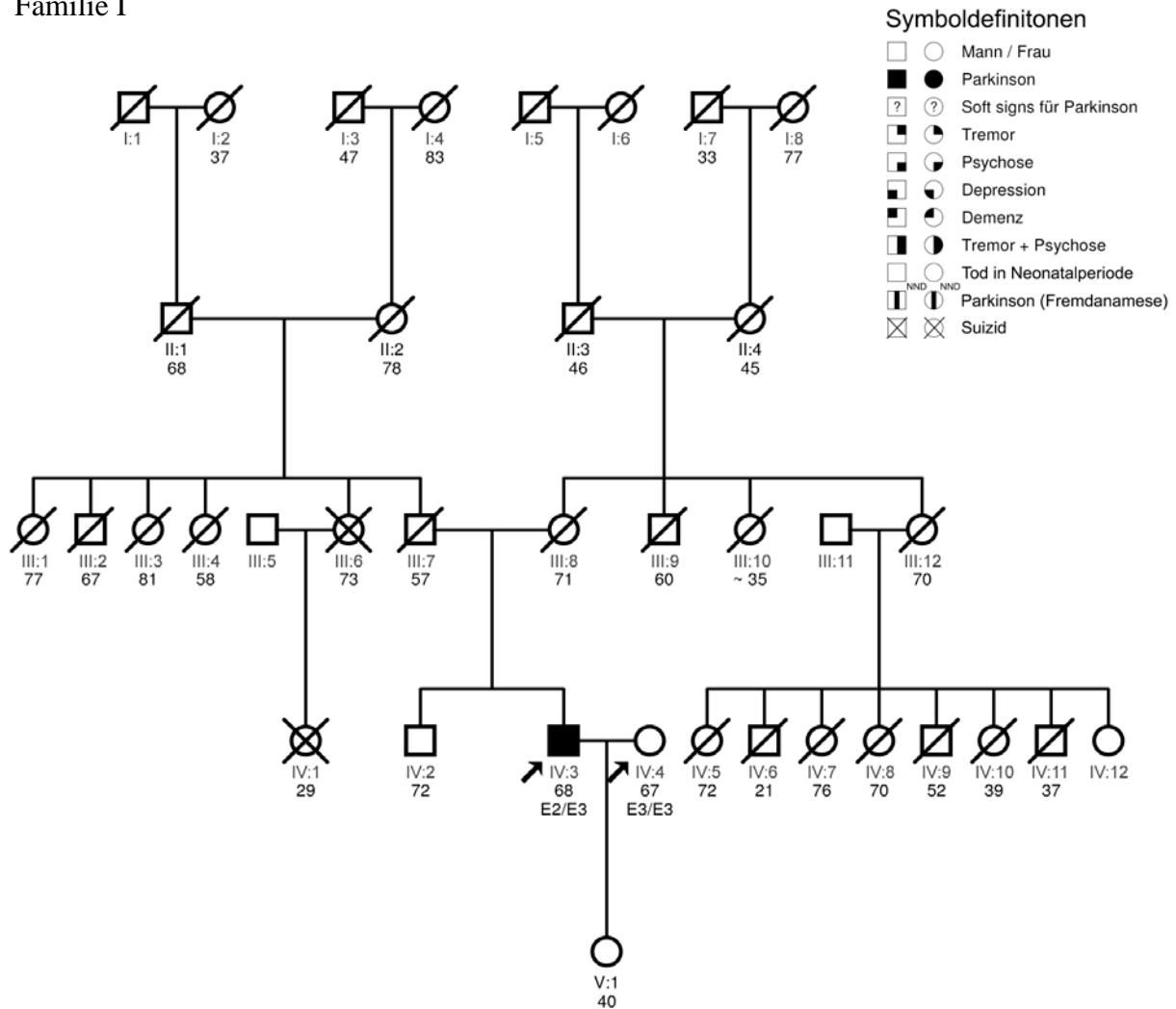


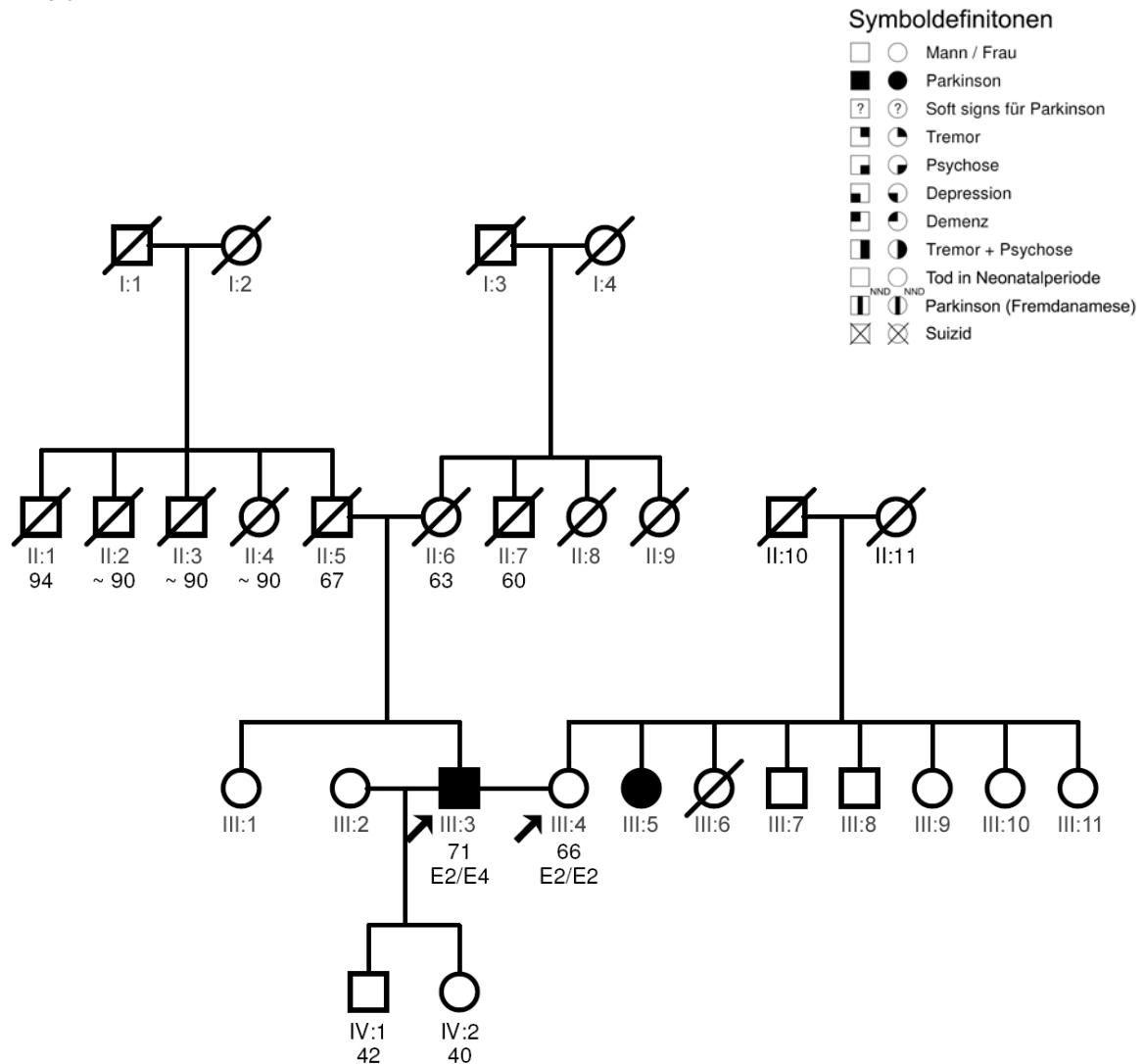
Abbildung 8: Stammbaum Familie I

Pfeil: Probanden. Zahl unter Symbolen: Alter bei Untersuchung bzw. Tod.

Während es in Familie I (Abb. 10) abgesehen vom Indexpatienten (IV:3) keine Parkinson-Patienten gibt, fällt auf, dass eine Tante (III:6) sowie deren Tochter (IV:1) Suizid begangen haben. Der Vater und die Großeltern mütterlicherseits sind vor dem 50. Lebensjahr verstorben. Dies trifft auch auf drei Cousins und eine Tante zu. Die anderen Verwandten haben das für Parkinson kritische Alter bereits erreicht.

Auf die Darstellung der Familie der Ehefrau (IV:4) wird in diesem Stammbaum aus Gründen der Übersichtlichkeit verzichtet. Es liegen dort keine Fälle von Parkinson vor.

Familie J

**Abbildung 9: Stammbaum Familie J**

Pfeil: Probanden. Zahl unter Symbolen: Alter bei Untersuchung bzw. Tod.

Beim Indexpatienten (III:3) aus Familie J (Abb. 11) besteht keine positive Familienanamnese. Alle Verwandten der Elterngeneration sind bereits verstorben. Frühe Todesfälle sind nicht bekannt.

Eine Schwester (III:5) der zweiten Ehefrau des Indexpatienten soll die Diagnose Parkinson tragen. Alle anderen fünf lebenden Geschwister (III:6 – III:11) und auch eine bereits verstorbene Schwester sollen klinisch gesund sein. Auch aus der Elterngeneration sind keine Fälle von Parkinson bekannt.

Familie K

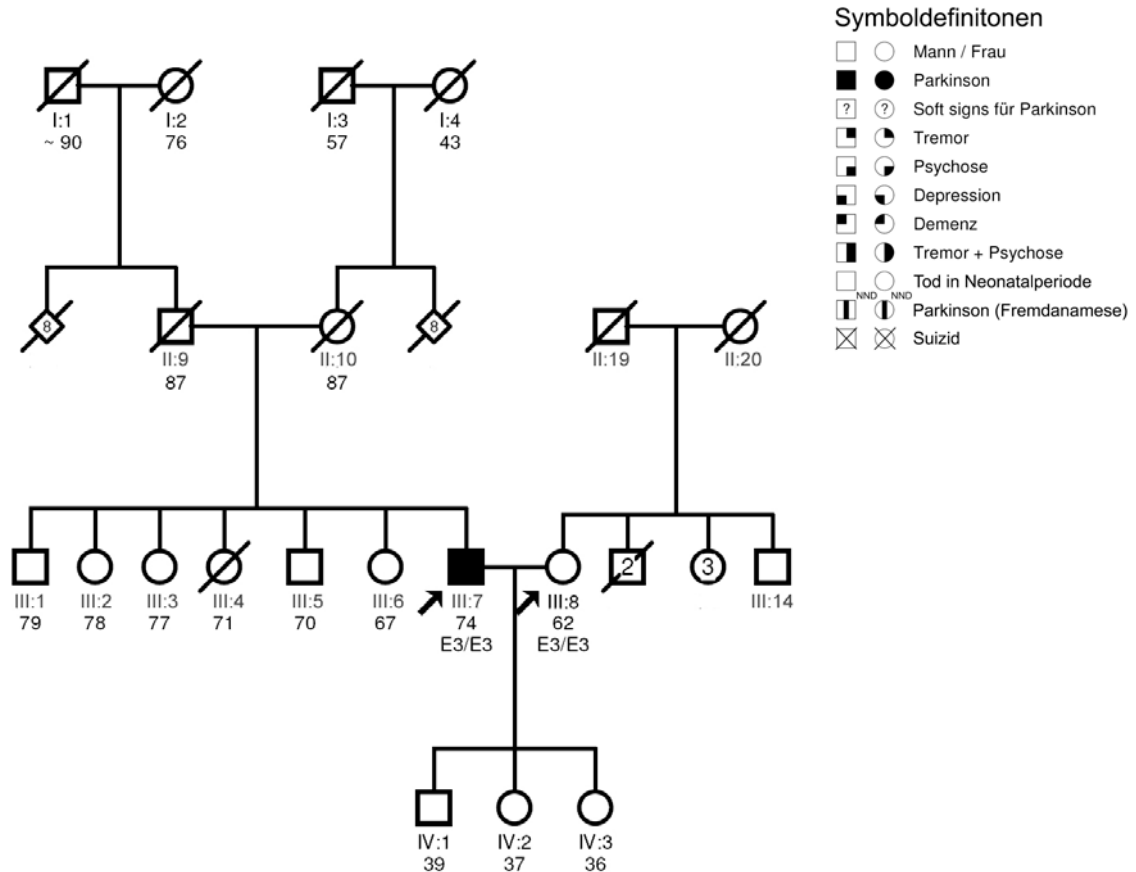


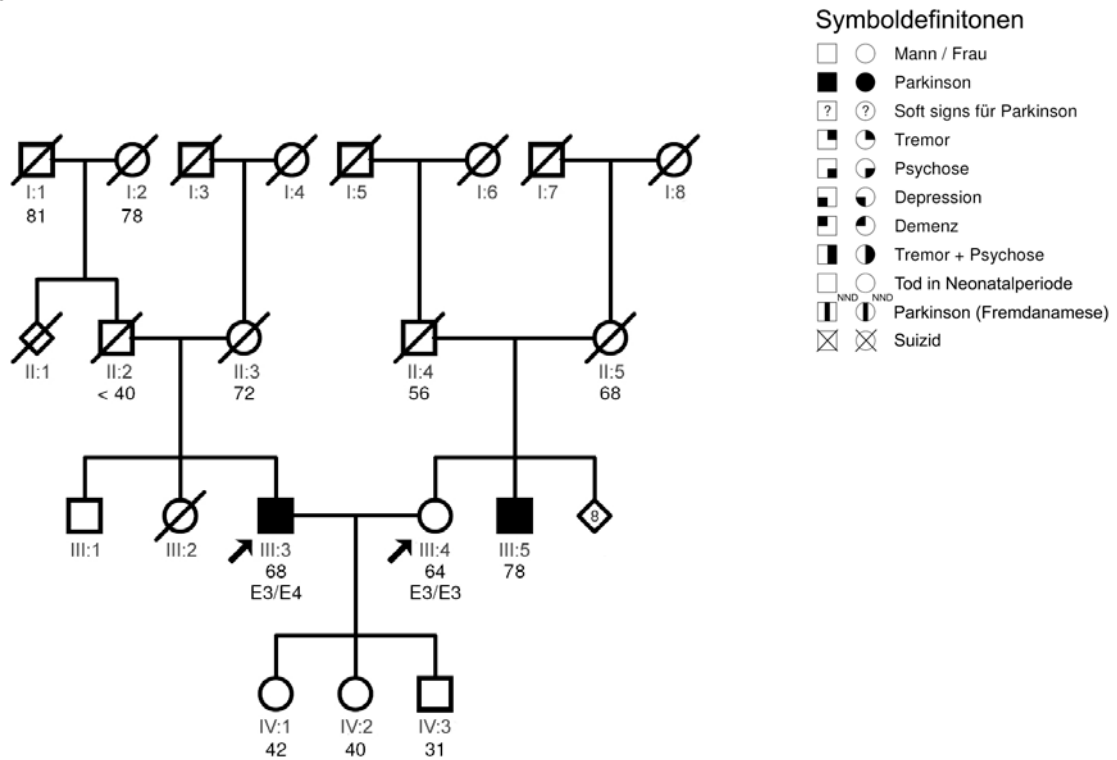
Abbildung 10: Stammbaum Familie K

Pfeil: Probanden. Zahl unter Symbolen: Alter bei Untersuchung bzw. Tod.

In Familie K (Abb. 12) ist der Indexpatient (III:7) der Einzige, der an einem Parkinson-Syndrom leidet. Seine sechs Geschwister (III:1 – III:6) haben alle das kritische Alter erreicht und sind klinisch gesund. Auch aus der Elterngeneration mit 16 Onkeln und Tanten und der Großelterngeneration sind keine Fälle von Parkinson bekannt.

Bei der Kontrollperson (III:8) ist die Familienanamnese ebenfalls leer.

Familie L

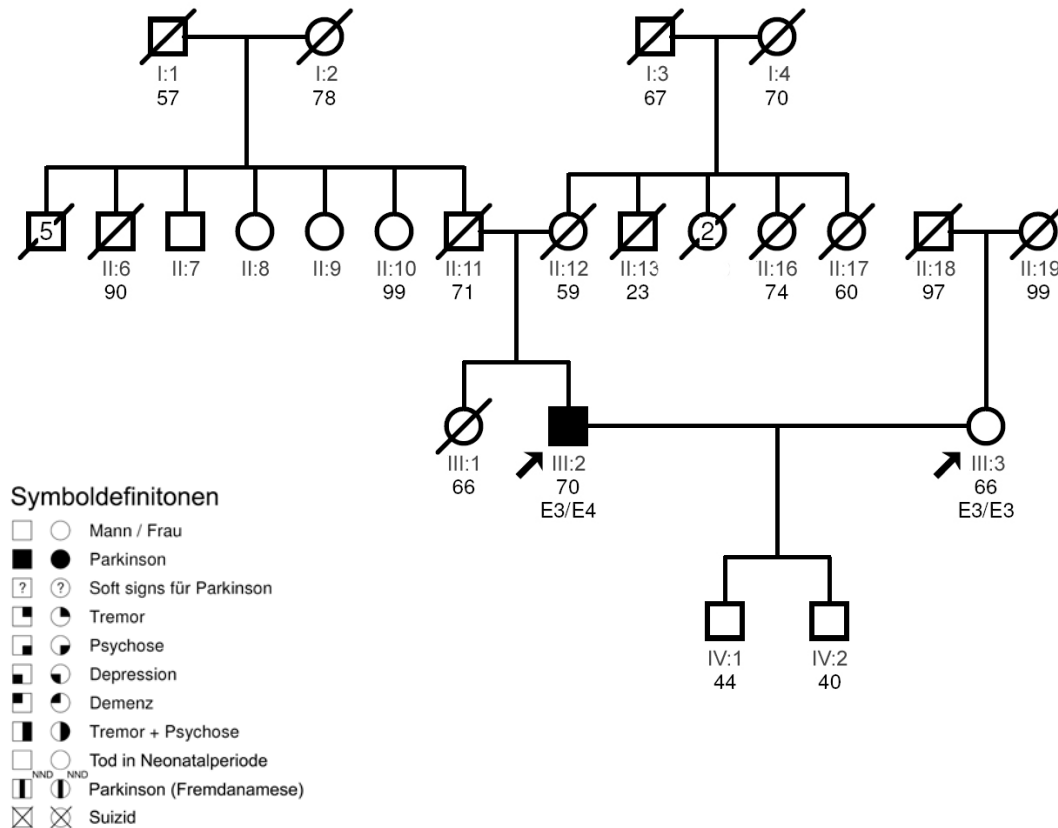
**Abbildung 11: Stammbaum Familie L**

Pfeil: Probanden. Zahl unter Symbolen: Alter bei Untersuchung bzw. Tod.

Der Indexpatient (VII:3) aus Familie L (Abb. 13) hat eine kleine Verwandtschaft ohne Familienanamnese für Parkinson. Der Vater des Patienten ist vor Erreichen des 40. Lebensjahres während des 2. Weltkriegs verstorben. Eine mögliche spätere Erkrankung kann somit nicht ausgeschlossen werden.

In der Familie der Kontrollperson (VII:4) soll ein Bruder (VII:5) betroffen sein. Die übrigen acht Geschwister sollen gesund sein.

Familie M

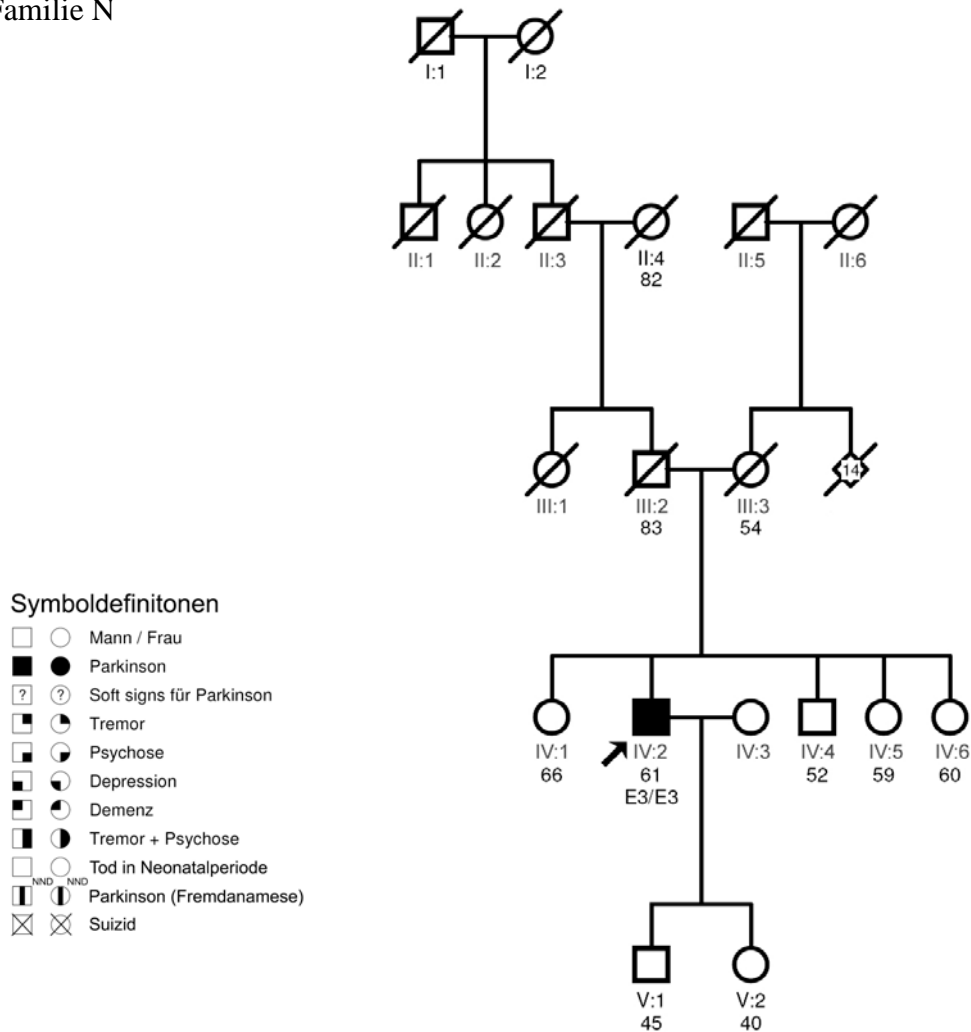
**Abbildung 12: Stammbaum Familie M**

Pfeil: Probanden. Zahl unter Symbolen: Alter bei Untersuchung bzw. Tod.

In der Familie M (Abb. 14) sind neben dem Indexpatienten (III:2) keine weiteren Fälle von Parkinson bekannt. Seine Schwester (III:1) ist im Alter von 66 Jahren ohne Parkinson-Anzeichen verstorben. Dies trifft auch für die Elterngeneration zu, wobei die Mutter und drei ihrer Geschwister vor dem 60. Lebensjahr verstorben sind.

Auch in der Familie der Kontrollperson (III:3) gibt es keine Hinweise auf Parkinson.

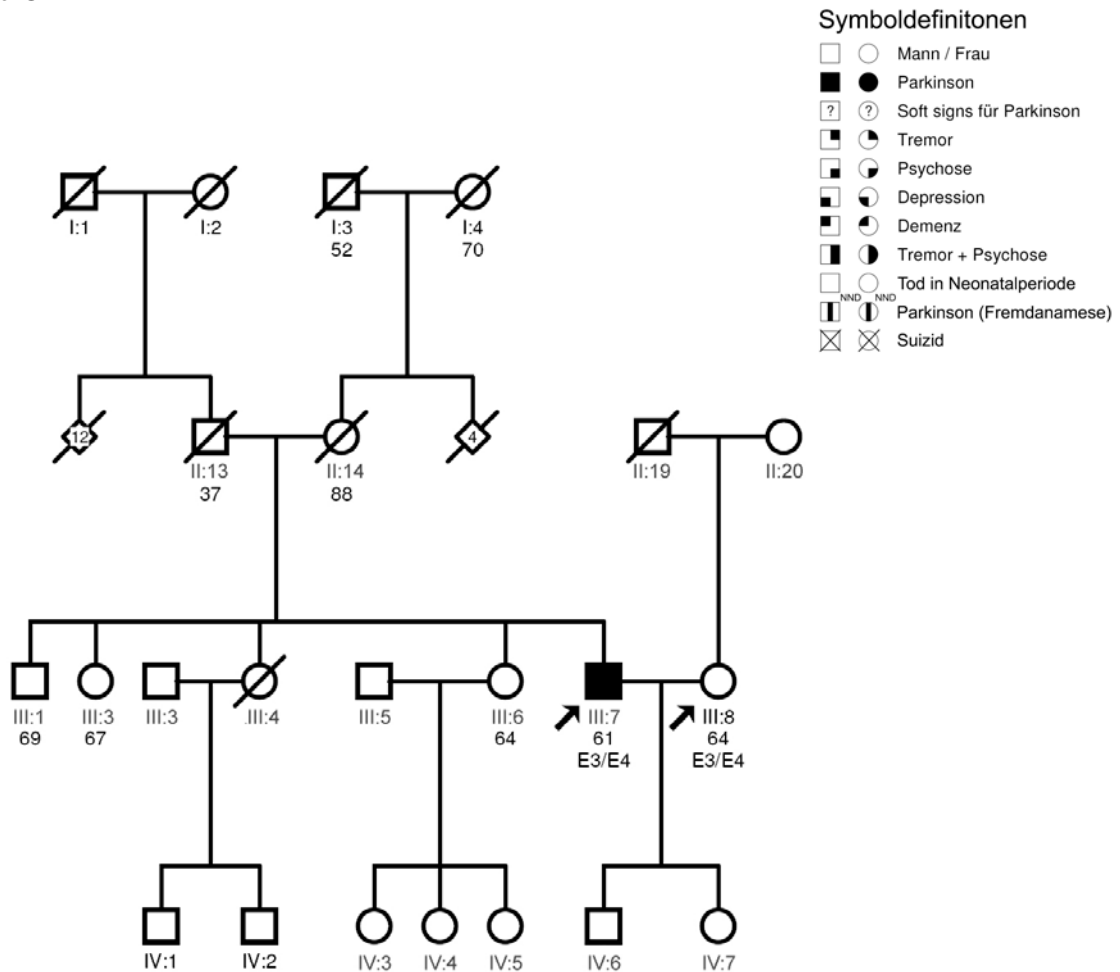
Familie N

**Abbildung 13: Stammbaum Familie N**

Pfeil: Probanden. Zahl unter Symbolen: Alter bei Untersuchung bzw. Tod.

Neben dem Indexpatienten (IV:2) gibt es in Familie N (Abb. 15) keine weiteren Personen mit Parkinson-Symptomen. Abgesehen von der Mutter (III:3), die mit 54 Jahren verstorben ist, haben alle Verwandten der Generationen IV und III ein Alter erreicht, indem beim Vorliegen eines Parkinson-Syndroms klinisch erkennbare Symptome vorhanden sein müssten.

Familie O

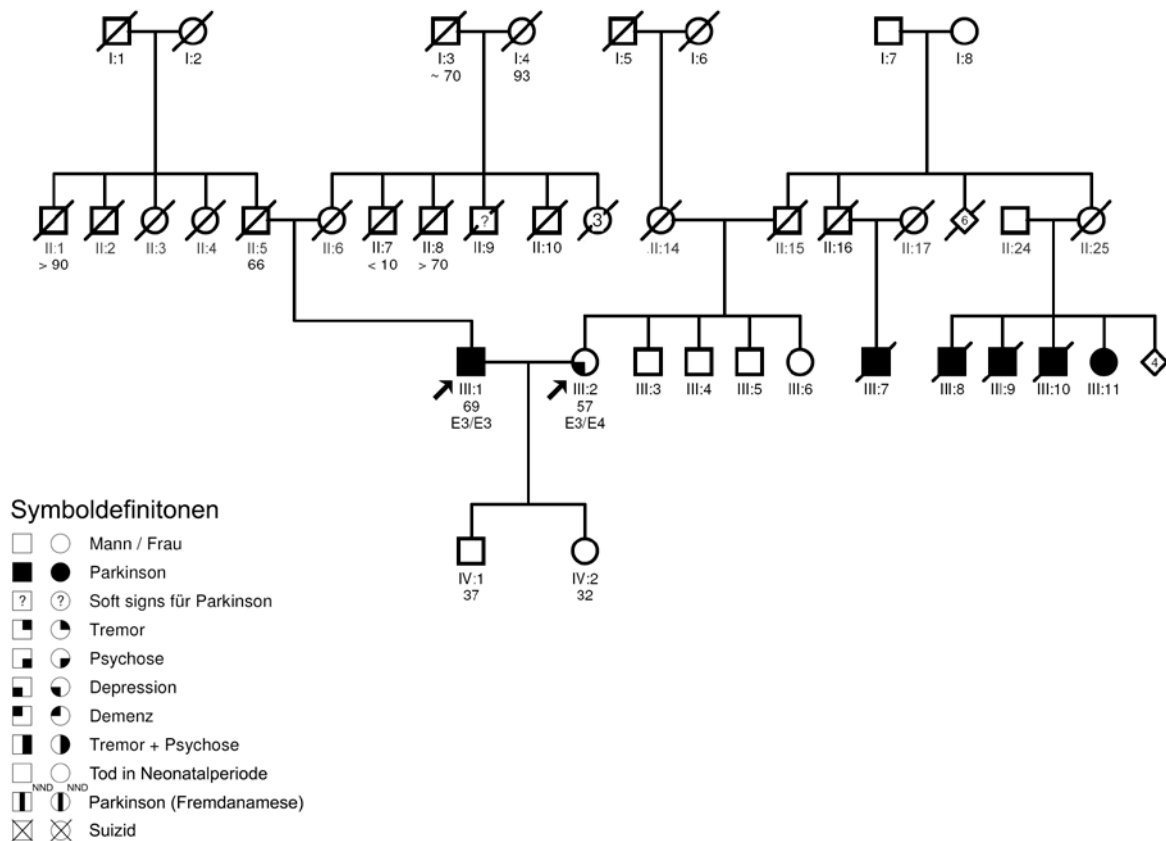
**Abbildung 14: Stammbaum Familie O**

Pfeil: Probanden. Zahl unter Symbolen: Alter bei Untersuchung bzw. Tod.

Beim Indexpatienten (III:7) von Familie O (Abb. 16) liegt keine positive Familienanamnese für Parkinson vor. Der Vater ist im Alter von 37 Jahren gefallen. Die Mutter sowie drei Geschwister sollen keine Parkinson-Symptome zeigen oder gezeigt haben. Eine Schwester ist an einem Karzinom verstorben.

Auch in der Familie der Kontrollperson (III:8) gibt es keine Hinweise auf Parkinson.

Familie P

**Abbildung 15: Stammbaum Familie P**

Pfeil: Probanden. Zahl unter Symbolen: Alter bei Untersuchung bzw. Tod.

Wie aus der Familienanamnese zu entnehmen war, gibt es in Familie P (Abb. 17) neben dem Indexpatienten (III:1) nur einen Onkel (II:9), der Anzeichen eines Parkinson-Syndroms aufgewiesen haben könnte.

Allerdings soll es in der Familie der Kontrollperson (III:2) fünf Cousins mit Parkinson (III:7 – III:11) gegeben haben. Vier von diesen sind bereits verstorben. Eine Kontaktaufnahme zu III:11 war nicht möglich. Vier weitere Cousins sowie die Geschwister der Kontrollperson sollen klinisch gesund sein. Abgesehen von dieser Generation sind keine weiteren Fälle von Parkinson in dieser Familie bekannt.

Nähere Angaben zu dieser Familie sind nicht vorhanden. Sie war nicht zu einer Teilnahme an der Studie bereit.

3.2 Patienten und Probanden

3.2.1 Übersicht

Es wurden 16 Parkinson-Patienten aus 13 Familien untersucht. In vier Familien gab es mehrere Fälle von Parkinson in der Verwandtschaft.

Proband	♀ / ♂	Alter bei Symptombeginn / Diagnose [a]	erste Symptome	Alter bei Untersuchung [a]	FA	H-Y Stadium
E V:31	♂	56 / 63	Hypomimie Fallneigung	66 - 68	++	2-3
E V:33	♂	58 / 59	Hypomimie Armschwäche unilateral	71	++	4
E V:42	♀	55 / 57	Dysdiadochokinese ↓ Handbeweglichkeit unilateral	57 - 60	++	2
E V:9	♀	64 / 66	↓ Feinmotorik der Hand Verkrampfen der Hand	66	(+)	1

Tabelle 4: Eckdaten der Parkinson-Patienten aus Familie E
FA: Familienanamnese für Parkinson für Verwandtschaft Grad 1 – 3

In Familie E wurde die Diagnose eines Parkinson-Syndroms bei vier Personen gestellt. Zusätzlich trat in einem Zweig der Familie bei zwei untersuchten Brüdern das Bild eines essentiellen Tremors auf.

Proband	♀ / ♂	Alter bei Symptombeginn [a], 1. Symptome	Diagnose	Alter bei Untersuchung [a]
E V:18	♂	< 20 Aktionstremor Titubation	V.a. familiärer essentieller Tremor	65
E V:19	♂	< 20 Aktionstremor Titubation	V.a. familiärer essentieller Tremor	63

Tabelle 5: Eckdaten der Probanden mit Tremor und Titubation aus Familie E

Aufgrund der positiven Familienanamnese für dieses Bild wurde die Diagnose eines familiären essentiellen Tremors gestellt.

Proband	♀ / ♂	Alter [a]	Symptome
E V: 23	♀	66	↓ Spontanbewegung unilateral Hyperreflexie unilateral
E V:38	♀	65	Hyperreflexie unilateral betont ↓ Spontanbewegung unilateral Depression
E V:39	♀	63	Hypomimie
E V:40	♂	61	↓ Spontanbewegung unilateral feinschlägiger Tremor
E V:49	♀	61	Dysdiadochokinese pathologischer Uhrentest
E V:10	♂	64	Mikrographie Tremor
E VI: 1	♂	49	↓ Handbeweglichkeit unilateral ↓ Spontanbewegung unilateral Hyperreflexie unilateral betont
E VI: 4	♂	35	Bradykinesie Rückenschmerzen
E VI: 8	♂	33	Dysdiadochokinese Hyperreflexie

Tabelle 6: Eckdaten der Probanden mit Soft signs aus Familie E

Neun weitere 35 bis 66 jährige Personen, die bisher als im Bezug auf das familiäre Krankheitsbild unauffällig galten, zeigten Symptome die auf eine mögliche Erkrankung hindeuten könnten.

Person	♀ / ♂	Alter bei Symptombeginn [a], 1. Symptome	Diagnose	Alter bei Untersuchung [a]
E V: 21	♀	37 Schmerzen Schwäche 57 ↑ Muskeltonus Hypomimie	chronisch progressive Multiple Sklerose	57
E V: 22	♂	37 Megalomanie Depression	Schizoaffektive Psychose	50
E V:46	♂	15 bilateraler Tremor 24 Paranoia	Paranoide Schizophrenie	64
E IV:21	♂	37 Halluzinationen Paranoia	Schizophrenie	84

Tabelle 7: Eckdaten der Verwandten aus Familie E mit neurologischer / psychiatrischer Diagnose

Darüber hinaus gibt es in Familie E vier Personen mit neurologischer beziehungsweise psychiatrischer Diagnose, die nicht an der Studie teilnahmen, von denen jedoch Befunde oder Akten vorlagen.

Proband	♀ / ♂	Alter [a]	Verdachtsdiagnosen bzw. Symptome	Proband	♀ / ♂	Alter [a]	Verdachtsdiagnosen bzw. Symptome
E V:24	♀	65	V.a. Kleinhirnsyndrom	E V:1	♂	54	Hyposmie
E V:36	♀	67	V.a. RLS	E V:2	♂	52	Hyposmie
E V:41	♀	60	CTS	E V:4	♀	60	
E V:43	♀	70		E V:6	♂	54	
E V:44	♂	71		E V:7	♂	44	
E V:48	♀	57		E V:11	♀	69	
E V:50	♂	60	Meralgia parästhetica	E V:13	♂	62	
E V:51	♀	58		E V:14	♀	66	
E V:52	♀	56		E V:15	♀	60	
E V:53	♂	55		E V:16	♀	65	
E VI: 2	♀	35					
E VI: 3	♀	37					
E VI: 6	♂	36					
E VI: 7	♂	35					
E VI: 9	♂	22	Z.n. Depression				

Tabelle 8a, b: Eckdaten phänotypisch nicht betroffener Probanden aus Familie E

V.a.: Verdacht auf; RLS: Restless Legs Syndrom; Z.n.: Zustand nach;

Des Weiteren wurden aus Familie E 25 Personen im Alter von 22 bis 71 Jahren aus zwei Generationen untersucht. Diese wurden als phänotypisch nicht betroffen eingestuft.

Proband	♀ / ♂	Alter bei Symptombeginn / Diagnose [a]	erste Symptome	Alter bei Untersuchung [a]	FA	H-Y Stadium
F IV:5	♂	46 / 55	Hypomimie gebeugte Armhaltung Verlangsamung des Denkens	65	++	3-4
G IV:11	♂	63 / 64	Mikrographie ↓ Spontanbewegung unilateral	70	+	2

Tabelle 9: Eckdaten der Indexpatienten aus den Familien F und G

FA: Familienanamnese für Parkinson für Verwandtschaft Grad 1 - 3

Bei weiteren zwei familiären Fällen von Parkinson-Syndromen konnte bisher keine Verbindung zur oben aufgeführten Familie hergestellt werden.

Proband	♀ / ♂	Alter bei Symptombeginn / Diagnose [a]	erste Symptome	Alter bei Untersuchung [a]	FA	H-Y Stadium
H III:4	♂	45 / 45	unilateral schlurfender Gang ↓ Handbeweglichkeit unilateral	70	-	3
I IV:3	♂	63 / 63	↓ Spontanbewegung unilateral ↓ körperliche Belastbarkeit	68	-	1
J III:3	♂	56 / 56	Handtremor unilateral	71	-	1
K III:7	♂	61 / 61	↓ Spontanbewegung unilateral gebeugte Armhaltung	74	-	?
L III:3	♂	58 / 59	Tremor unilateral ↓ Spontanbewegung unilateral	68	-	1
M III:2	♂	65 / 67	↓ körperliche Belastbarkeit Gangunsicherheit	70	-	1
N IV:2	♂	51 / 51	↓ Handbeweglichkeit unilateral Tremor unilateral	61	-	2,5-3
O III:7	♂	52 / 54	↓ Handbeweglichkeit unilateral Armschwäche unilateral	61	-	1
P III:1	♂	53 / 53	↓ Spontanbewegung unilateral Feinmotorikprobleme	69	-	2

Tabelle 10: Eckdaten der Indexpatienten mit negativer Familienanamnese

FA: Familienanamnese für Parkinson für Verwandtschaft Grad 1 – 3

Neun Fälle wurden aufgrund negativer Familienanamnese als sporadische Parkinson-Syndrome eingeordnet. Bei zwei Patienten aus dieser Gruppe (N IV:2 und P III:1) war bereits eine tiefe Hirnstimulation durchgeführt worden.

Proband	♀ / ♂	Alter [a]	Verdachtsdiagnosen bzw. Symptome
F IV:6	♀	66	leichte kognitive Störung
G IV:12	♀	69	
H III:5	♀	65	
I IV:4	♀	67	
J III:4	♀	66	
K III:8	♀	62	Migräne
L III:4	♀	64	
M III:3	♀	66	leichte kognitive Störung
O III:8	♀	54	Epilepsie
P III:2	♀	57	Depression

Tabelle 11: Eckdaten der Kontrollpersonen

Es standen durch die Ehefrauen elf Kontrollpersonen zur Verfügung. Drei von ihnen, P III:2, L VII:2 und J III:2 hatten eine positive Familienanamnese für Parkinson.

3.2.2 Symptomkonstellation

Alle untersuchten Parkinson-Patienten hatten mindestens zwei der vier Kardinalsymptome. Im Falle eines Zustands nach Hirnstimulation (Patient P III:1 und H III:1) unterschieden sich die beobachteten Symptome zum Teil von den ursprünglich vorhandenen. Eine genaue Beschreibung der Einzelpersonen erfolgt im nächsten Abschnitt.

Die Patienten V:31, V:33 und V:42 aus Familie E zeigten ein Parkinson-Syndrom vom Äquivalenztyp in unterschiedlichem Ausprägungsgrad. Bei Patientin V:9 liegt in frühem Stadium kein Tremor vor.

Proband	HY	B	T	R	PI	Hypomimie	Mikrographie	Haltung gebunden	Gang path.	DDK	Dysmetrie
E V:31	2,5	+ ++	+	-	+ +	+	+	+	+	+ ++	+
E V:33	4	+	+	-	+ +	+	+	+	+	k.A.	-
E V:42	2	+	+ +	-	k.A.	+	k.A.	+	+	- +	-
E V:9	1	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-

Tabelle 12: Symptome (I) der Parkinson-Patienten aus Familie E

HY: Hoehn-Yahr-Stadium; B: Bradykinese; T: Tremor; PI: posturale Instabilität. DDK: Dysdiadochokinese; k.A.: keine Angaben vorhanden; + : vorhanden; ++ : stark vorhanden; - : nicht vorhanden; + | - : rechts vorhanden; - | + : links vorhanden; (+) : fraglich vorhanden;

Zusätzlich lagen bei den Patienten aus Familie E Pyramidenbahnzeichen in Form gesteigerter Reflexe ein positives Babinski-Zeichen sowie ein positiver Glabella-Reflex vor. Auch Zeichen peripherer Nervenläsionen waren vorhanden. Autonome Symptome waren selten und geringgradig ausgeprägt. Eine Depression trat häufig auf.

Proband	BZ	MER ↑	Spastik	Schlaf	De- pression	Neuro- pathie	Inkon- tinenz	RR ↓	Hyp- osmie	Apo-E Genotyp
E V:31	(-)	+ +	+	k.A.	+	+	+	(+)	+	E3 / E3
E V:33	+ +	+ +	+ +	k.A.	++	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
E V:42	- +	+ +	- +	k.A.	+	- +	-	k.A.	+	E3 / E4
E V:9	-	-	-	k.A.	-	+	-	k.A.	+	E3 / E4

Tabelle 13: Symptome (II) der Parkinson-Patienten aus Familie E

BZ: Babinski-Zeichen. G.-Reflex: Glabella-Reflex. MER ↑: gesteigerte Muskeleigenreflexe. RR ↓: pathologischer Blutdruckabfall bei Orthostase. k.A.: keine Angaben vorhanden; + : vorhanden; ++ : stark vorhanden; - : nicht vorhanden; + | - : rechts vorhanden; - | + : links vorhanden; (+) : fraglich vorhanden;

Einige Probanden aus dieser Familie, die bislang als unauffällig im Bezug auf das familiäre Syndrom galten, wiesen Soft signs auf. Diese betreffen einerseits ein Parkinson-Syndrom, andererseits die auch bei den Parkinson-Patienten aus dieser Familie vorliegenden Pyramidenbahnzeichen.

Proband	HY	B	T	R	PI	Hypomimie	Mikrographie	Haltung gebunden	Gang path.	DDK	Dysmetrie
E V:23	0	+ -	-	-	-	-	-	-	-	-	-
E V:38	0	+	-	-	-	+	-	-	-	-	- +
E V:39	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
E V:40	0	+ -	+ ++	-	-	-	-	-	-	- +	-
E V:49	0	-	-	-	-	-	-	-	-	+ +	-
E V:10	1	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-
E VI:1	1	- +	-	+	-	+	-	-	-	-	-
E VI:4	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
E VI:8	0	+	-	-	-	-	-	-	-	- +	-

Tabelle 14: Symptome (I) der Probanden aus Familie E

HY: Hoehn-Yahr-Stadium; B: Bradykinese; T: Tremor; PI: posturale Instabilität. DDK: Dysdiadochokinese; k.A.: keine Angaben vorhanden; + : vorhanden; ++ : stark vorhanden; - : nicht vorhanden; + | - : rechts vorhanden; - | + : links vorhanden; (+) : fraglich vorhanden;

Proband	BZ	MER ↑	Spastik	Schlaf	Depression	Neuropathie	Inkontinenz	RR ↓	Hyposmie	Apo-E Genotyp
E V:23	-	+ -	-	S	-	-	-	-	-	E3 / E4
E V:38	-	++ +	-	T	+	-	-	-	-	E4 / E4
E V:39	-	-	-	-	-	-	+	+	+	E4 / E4
E V:40	-	-	-	-	-	+	-	-	-	k.A.
E V:49	-	-	-	S	-	-	(+)	+	-	E3 / E3
E V:10	-	-	-	k.A.	-	-	-	k.A.	-	E3 / E4
E VI:1	-	+ ++	-	S	-	-	-	-	-	E2 / E4
E VI:4	-	-	-	S	(+)	-	-	-	-	k.A.
E VI:8	- (+)	- +	-	-	-	-	-	-	-	k.A.

Tabelle 15: Symptome (II) der Probanden aus Familie E

BZ: Babinski-Zeichen. G.-Reflex: Glabella-Reflex. MER ↑: gesteigerte Muskeleigenreflexe. S: Schlafstörung. T: lebhaftes Träumen. RR ↓: pathologischer Blutdruckabfall bei Orthostase. k.A.: keine Angaben vorhanden; + : vorhanden; ++ : stark vorhanden; - : nicht vorhanden; + | - : rechts vorhanden; - | + : links vorhanden; (+) : fraglich vorhanden;

Die Soft signs waren nicht ausreichend für die Diagnose eines möglichen Parkinson-Syndroms. Zudem hatten noch nicht alle Probanden das in der Familie vorherrschende Erkrankungsalter erreicht.

Proband	HY	B	T	R	PI	Hypomimie	Mikrographie	Haltung gebunden	Gang path.	DDK	Dysmetrie
F IV:5	3	+	+	-	+	+	+	+	+	++ +	-
G IV:11	2	+	-	- +	-	+	+	+	-	-	-

Tabelle 16: Symptome (I) der Indexpatienten aus Familie F und G

HY: Hoehn-Yahr-Stadium; B: Bradykinese; T: Tremor; PI: posturale Instabilität. DDK: Dysdiadochokinese; k.A.: keine Angaben vorhanden; +: vorhanden; ++: stark vorhanden; -: nicht vorhanden; +|-: rechts vorhanden; -|+: links vorhanden; (+): fraglich vorhanden

Die Indexpatienten aus den Familien F und G litten im Vergleich zur Familie E aber auch im Vergleich zueinander an einer etwas anderen Symptomatik.

Proband	BZ	MER ↑	Spastik	Schlaf	Depression	Neuropathie	Inkontinenz	RR ↓	Hyposmie	Apo-E Genotyp
F IV:5	-	-	-	S	+	+ +	-	-	k.A.	E3 / E3
G IV:11	-	-	-	T	(+)	- +	-	++	k.A.	E3 / E4

Tabelle 17: Symptome (II) der Indexpatienten aus Familie F und G

BZ: Babinski-Zeichen. G.-Reflex: Glabella-Reflex. MER ↑: gesteigerte Muskeleigenreflexe. S: Schlafstörung. T: lebhaftes Träumen. RR ↓: pathologischer Blutdruckabfall bei Orthostase. k.A.: keine Angaben vorhanden; +: vorhanden; ++: stark vorhanden; -: nicht vorhanden; +|-: rechts vorhanden; -|+: links vorhanden; (+): fraglich vorhanden;

Bei ihnen fanden sich keine Pyramidenbahnzeichen, jedoch auch periphere Neuropathien.

In der Gruppe der Patienten ohne Familienanamnese für Parkinson war das sowohl Parkinson-Syndrom vom Äquivalenztyp als auch vom Tremordominanztyp und das akinetisch-rigide Parkinson-Syndrom vorhanden.

Proband	HY	B	T	R	PI	Hypomimie	Mikrographie	Haltung gebunden	Gang path.	DDK	Dysmetrie
H III:4	3	+	-	-	-	+	+	+	+	+ ++	-
I IV:3	1	+	-	- +	-	+	+	+	-	+ ++	-
J III:3	1	+	- +	-	-	+	-	+	-	- +	- +
K III:7	1	+	-	- +	k.A.	k.A.	+	+	+	k.A.	k.A.
L III:3	1	+	- +	-	-	+	+	+	-	+ ++	-
M III:2	1	+	+ -	-	-	+	+	+	-	++ +	-
N IV:2*	3	+	+	+ +	-	+	+	+	-	+ +	+ +
O III:7	1	+	+ -	+ -	-	+	+	-	-	++ +	+ -
P III:1*	2	-	-	-	-	+	-	-	+	+ +	+ +

Tabelle 18: Symptome (I) der Patienten mit sporadischem Parkinson-Syndrom

HY: Hoehn-Yahr-Stadium; B: Bradykinese; T: Tremor; PI: posturale Instabilität. DDK: Dysdiadochokinese; k.A.: keine Angaben vorhanden; +: vorhanden; ++: stark vorhanden; -: nicht vorhanden; +|-: rechts vorhanden; -|+: links vorhanden; (+): fraglich vorhanden; *: Z.n. Hirnstimulation

Die Probanden aus dieser Gruppe hatten zum Teil deutliche autonome Symptome. Einige wiesen ein positives Babinski-Zeichen auf, zum Teil lag eine periphere Neuropathie vor. Depression und Schlafstörungen existierten auch bei einigen von diesen Patienten.

Proband	BZ	MER ↑	Spastik	Schlaf	De- pression	Neuro- pathie	Inkon- tinenz	RR ↓	Hyp- smie	Apo-E Genotyp
H III:4	- +	+ ++	+ +	T	(+)	-	-	++	k.A.	E3 / E3
I IV:3	-	-	-	-	-	-	-	-	k.A.	E2 / E3
J III:3	- +	-	+ +	T	k.A.	-	-	+	k.A.	E2 / E4
K III:7	+ -	k.A.	-	S	+	+ +	-	-	k.A.	E3 / E3
L III:3	- +	-	-	-	k.A.	-	-	-	k.A.	E3 / E4
M III:2	-	-	-	T	-	+ +	-	+	k.A.	E3 / E4
N IV:2*	-	-	-	-	-	-	-	++	k.A.	E3 / E3
O III:7	-	-	-	-	+	-	-	-	k.A.	E3 / E4
P III:1*	-	-	-	T	+	-	-	-	k.A.	E3 / E3

Tabelle 19: Symptome (II) der Patienten mit sporadischem Parkinson-Syndrom

BZ: Babinski-Zeichen. G.-Reflex: Glabella-Reflex. MER ↑: gesteigerte Muskeigenreflexe. S: Schlafstörung. T: lebhaftes Träumen. RR ↓: pathologischer Blutdruckabfall bei Orthostase. k.A.: keine Angaben vorhanden; + : vorhanden; ++ : stark vorhanden; - : nicht vorhanden; + | - : rechts vorhanden; - | + : links vorhanden; (+) : fraglich vorhanden; *: Z.n. Hirnstimulation

3.2.3 Riechtestung

Bei 29 Probanden aus Familie E lagen Ergebnisse aus der Riechtestung mit Geruchsdiskrimination und Geruchsidentifikation vor.

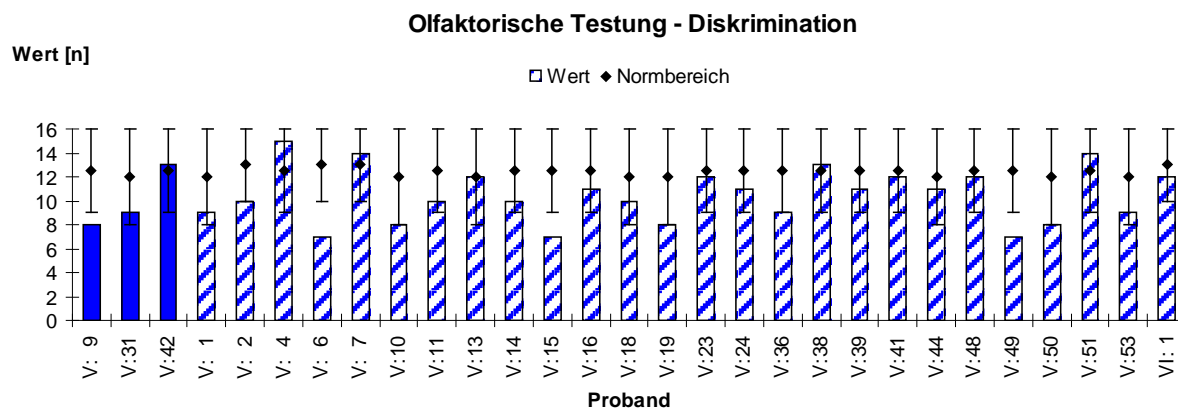


Abbildung 16: Ergebnisse der Testung der Geruchsdiskrimination

Gefüllte Säulen: Parkinson-Patienten aus Familie E; gestrichelte Säulen: übrige Probanden aus Familie E;
Schwarze Balken: Mittelwert und Normalbereich geschlechts- und altersadaptiert;

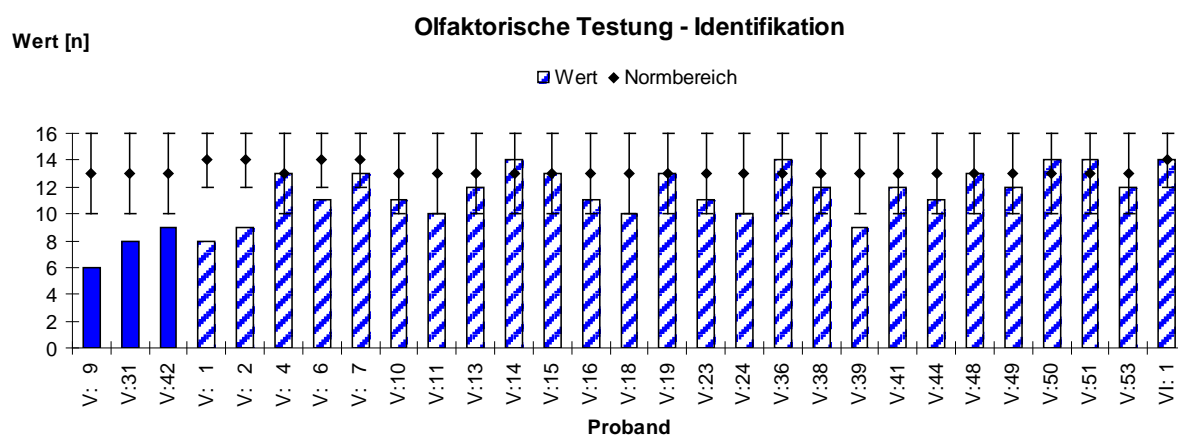


Abbildung 17: Geruchsidentifikation getestet mit Sniffin' Sticks

Gefüllte Säulen: Parkinson-Patienten aus Familie E; gestrichelte Säulen: übrige Probanden aus Familie E;
Schwarze Balken: Mittelwert und Normalbereich geschlechts- und altersadaptiert;

Bei der Testung der Geruchsdiskrimination ergab sich bei einer Parkinson-Patientin (V:9) ein Wert im Hyposmiebereich. Von den übrigen Probanden waren drei (V:6, V:15, V:49) nach diesem Test als hyposmisch einzustufen, drei weitere (V:19, V:36, V:50) galten als grenzwertig.

Der Test zur Geruchsidentifikation lieferte bei allen Parkinson-Patienten Werte im hyposmischen Bereich. Gleiches gilt für vier weitere Probanden (V:1, V:2, V:6, V:39), die bei

der Geruchsdiskrimination Werte im Normalbereich erreichten. Dabei ist zu beachten, dass bei Proband V:1 ein Zustand nach Nasenbeinfraktur vorlag. Andererseits lagen zwei der nach der Diskriminationstestung als hyposmisch eingestuften Probanden bei der Testung der Identifikation im Normalbereich.

Da der Diskriminationstest ein größeres Maß an Kooperation und kognitiven Fähigkeiten verlangt, wurde den Ergebnissen der Identifikationstestung eine größere Bedeutung zugeordnet.

Insgesamt hatten neben den Parkinson-Patienten einige Probanden Werte außerhalb oder nur knapp innerhalb des Normbereiches. Dies betraf sowohl Probanden mit Soft signs als auch klinisch bisher unauffällige Probanden. Bei Verwendung der mit dem Test gelieferten, nicht geschlechtsspezifischen und weniger genau alterskorrelierten Normwerte wären noch mehr Probanden als hyposmisch einzustufen gewesen. Mit Hilfe der Riechtestung konnten daher möglicherweise betroffene Probanden nicht eindeutig identifiziert werden.

3.2.4 Neuropsychologische Testung

Bei den oben genannten 29 Probanden aus Familie E wurde eine detaillierte neuropsychologische Testung vorgenommen.

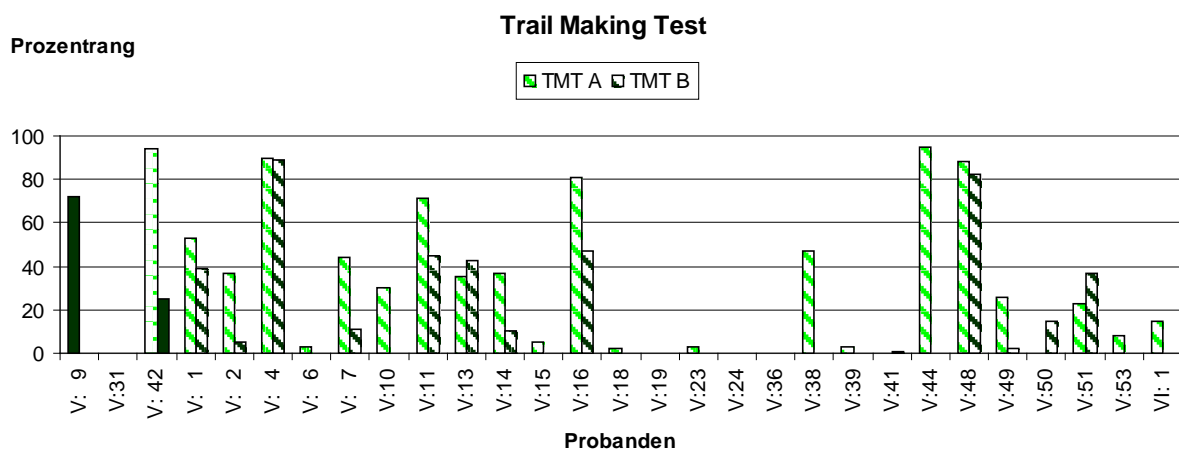


Abbildung 18: Trail Making Test A und B

Gefüllte Säulen: Parkinson-Patienten aus Familie E; gepunktete Säule: Ergebnis nicht verwertbar; gestrichelte Säulen: übrige Probanden aus Familie E; Prozenträge alters- und bildungskorreliert;

Die Aufmerksamkeit, die Konzentration und die visuoperzeptive Fähigkeiten wurden mit dem Trail Making Test Teil A und B geprüft.

Die Parkinson-Patienten hatten vor allem bei der komplexen visuellen Suche im Teil B Probleme. Patient V:31 und Patientin V:9 lagen deutlich im defizitären Bereich, während Patientin V:42 durchschnittliche, aber deutliche schlechtere Werte als im Teil A hatte. Dieser Unterschied der Ergebnisse bei Patientin V:42 ist mit Vorsicht zu betrachten, da es sich im Teil A um den zweiten Versuch der Durchführung gehandelt hatte.

Bei Proband V:44 wurde Teil B nach 240 Sekunden mit vielen Fehlern abgebrochen. Auch Proband V:10 konnte Teil B mit vielen Fehlern nicht beenden. Werte im Durchschnittsbereich lieferten 12 der 29 Probanden, unter anderem die Patientin V:42. Sie stand zum Zeitpunkt der Untersuchung unter dopaminergem Therapie. Die Probanden V:50, V:7 hatten schwach normale Werte.

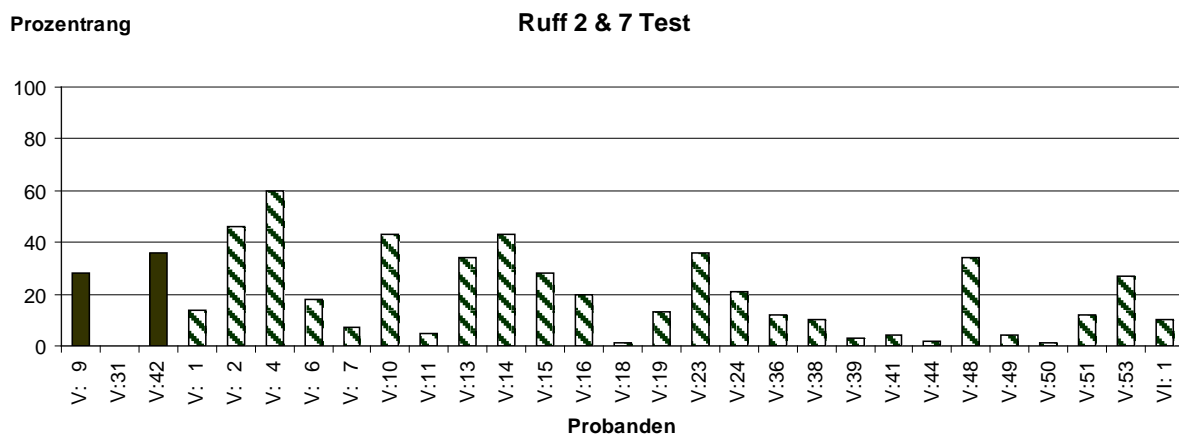


Abbildung 19: Ruff 2 & 7

Gefüllte Säulen: Parkinson-Patienten aus Familie E; gestrichelte Säulen: übrige Probanden aus Familie E; Prozenträge alters- und bildungskorreliert;

Die Prüfung der Daueraufmerksamkeit erfolgte mit dem Ruff 2 & 7 Test. Im Gegensatz zum Indexpatient (V:31), der auch hier deutliche Defizite zeigte, lagen die Werte der anderen beiden Patienten im Normbereich. Die Probanden V:18, V:44 und V:50 erreichten ebenfalls nur defizitäre, die Probanden V:2, V:41 und V:49 grenzwertige Ergebnisse. Neun weitere Probanden hatten schwach normale Werte.

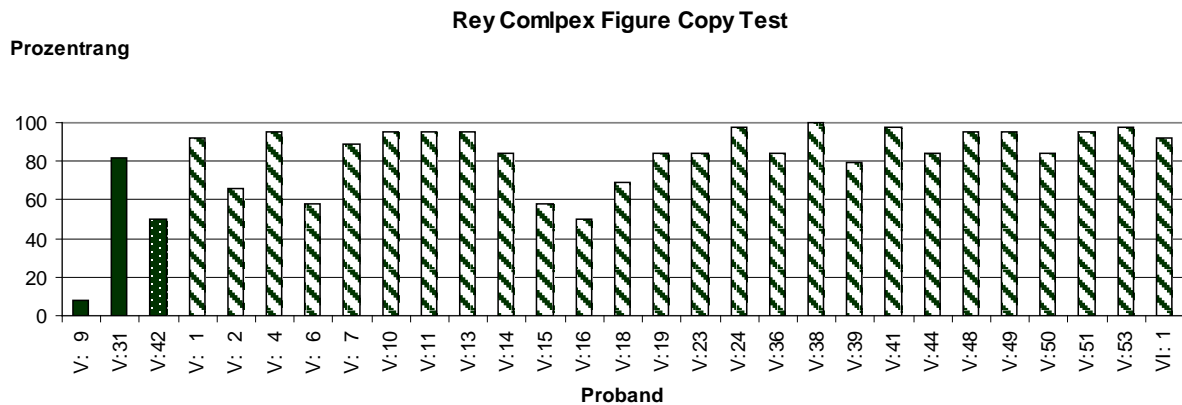


Abbildung 20: Rey Complex Figure Copy

Gefüllte Säulen: Parkinson-Patienten aus Familie E; gepunktete Säule: Ergebnis nicht verwertbar; gestrichelte Säulen: übrige Probanden aus Familie E; Prozenträge alters- und bildungskorreliert;

Der Rey Complex Figure Copy Test prüft visuoperzeptive und visuokonstruktorische Fähigkeiten beim Abzeichnen einer komplexen Figur. Das Ergebnis der Patientin V:42 konnte nicht gewertet werden. Der Test fiel insgesamt bei allen Probanden gut aus. Lediglich Patientin V:9 hatte große Probleme bei diesem Test.

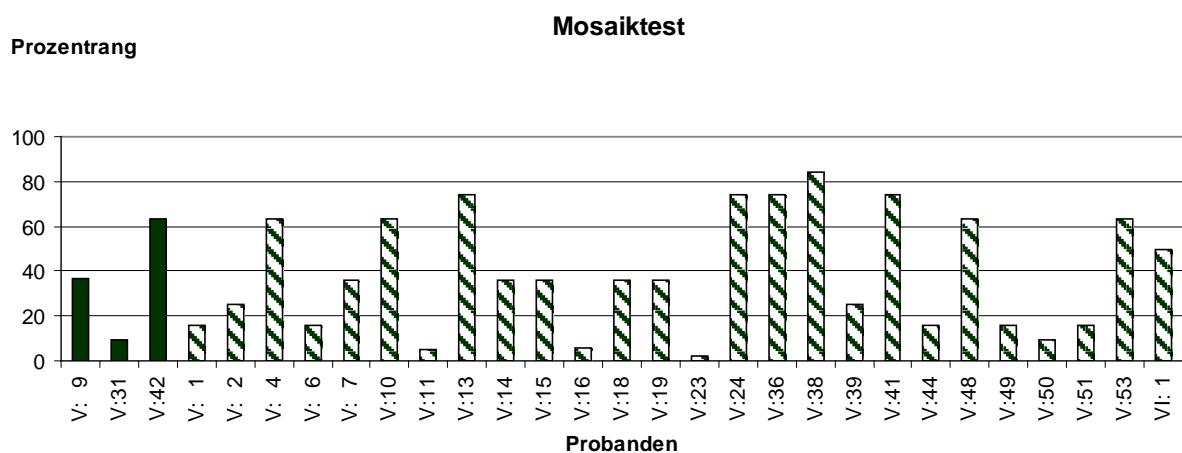


Abbildung 21: Mosaiktest

Gefüllte Säulen: Parkinson-Patienten aus Familie E; gestrichelte Säulen: übrige Probanden aus Familie E; Prozenträge alters- und bildungskorreliert;

Räumliches Wahrnehmen und Konstruieren unter Zeitdruck wird auch beim Mosaiktest untersucht. Zwischen den Leistungen der Probanden gab es große Unterschiede, wobei bis auf Proband V:23 alle im Normbereich lagen. Neben dem Indexpatienten V:31 lagen sechs

weitere Probanden im schwach normalen Bereich. Zwei weitere Probanden (V:11, V:16) erzielten grenzwertige, ein Proband (V:23) defizitäre Ergebnisse.

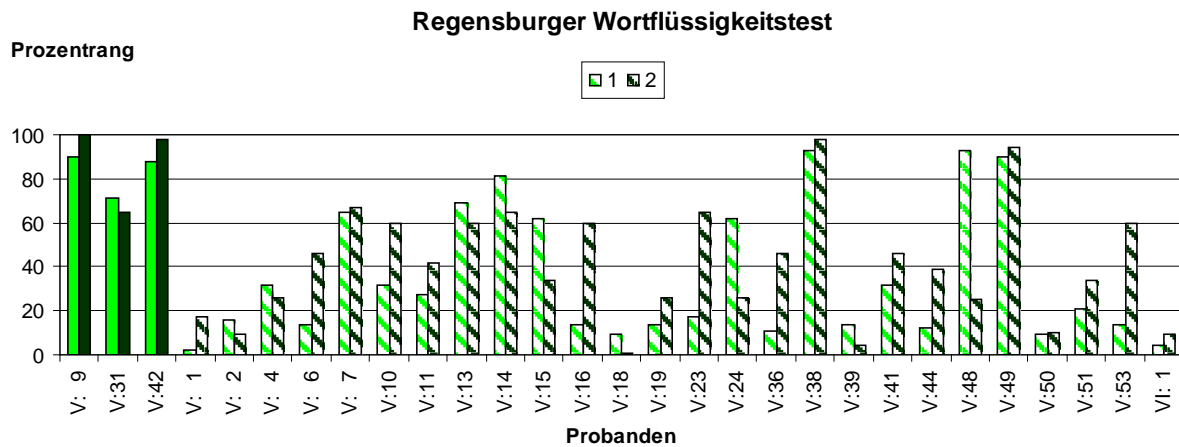


Abbildung 22: Regensburger Wortflüssigkeitstest

Gefüllte Säulen: Parkinson-Patienten aus Familie E; gestrichelte Säulen: übrige Probanden aus Familie E; Prozentränge alters- und bildungskorreliert;

Um die lexikalische Wortflüssigkeit zu untersuchen wurde der Regensburger Wortflüssigkeitstest verwendet. In diesem Test schnitten die Parkinson-Patientin im Vergleich zu den übrigen Probanden mit Prozenträngen über 65 sehr gut ab. Viele der übrigen Probanden erzielten schlechtere Werte. Die Werte der Probanden V:1, V:2, V:26 und VI:1 waren schwach normal. Das Ergebnis des Probanden V:49 grenzertig, das des Probanden V:18 defizitär.

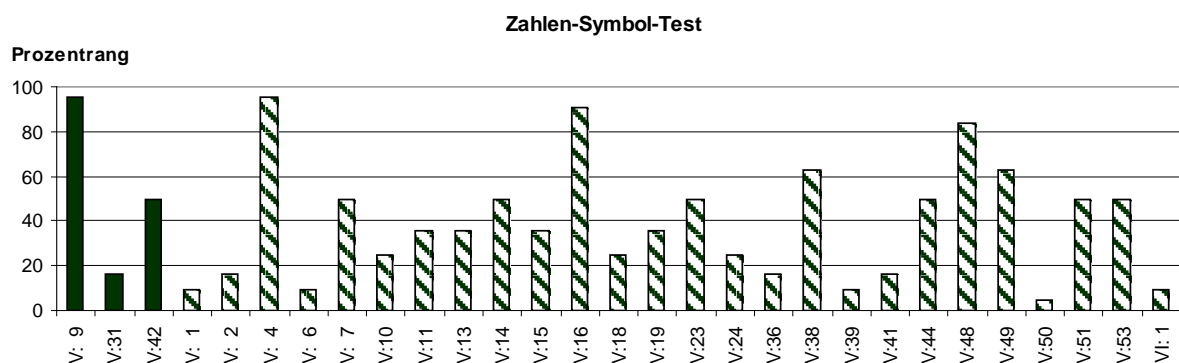


Abbildung 23: Zahlen-Symbol-Test

Gefüllte Säulen: Parkinson-Patienten aus Familie E; gestrichelte Säulen: übrige Probanden aus Familie E; Prozentränge alters- und bildungskorreliert;

Zur Testung von Aufmerksamkeit und Konzentration sowie allgemein kognitiven Fähigkeiten wurde der Zahlen-Symbol-Test verwendet. Hier zeigte sich bei den Parkinson-Patienten eine

große Spannweite, wobei alle im Normbereich blieben. Neben dem Indexpatienten hatten sechs Probanden schwach normale Werte. Proband V:50 erzielte ein grenzwertiges Ergebnis.

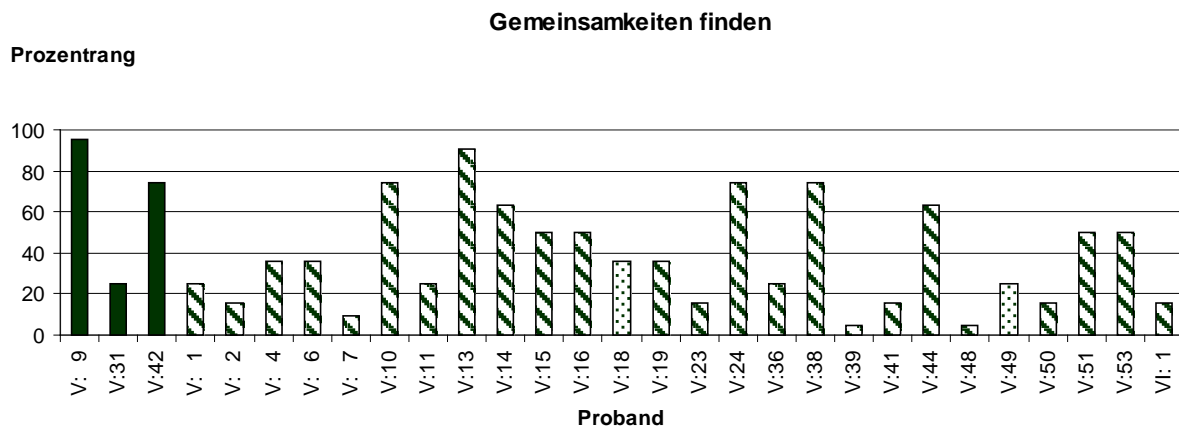


Abbildung 24: Gemeinsamkeiten Finden

Gefüllte Säulen: Parkinson-Patienten aus Familie E; gepunktete Säule: kein Ergebnis vorliegend; gestrichelte Säulen: übrige Probanden aus Familie E; Prozenträge alters- und bildungskorreliert;

Auch mit dem Test Gemeinsamkeiten Finden wurden allgemein kognitive Fähigkeiten geprüft. Während die Parkinson-Patienten auch hier Normwerte erreichten, waren die Werte der Probanden V:7, V:48 und V:49 grenzwertig. Proband V:1 erzielte ein defizitäres Ergebnis. Fünf weitere Probanden erreichten schwach normale Ergebnisse. Bei den Probanden V:29 und V:45 fehlen die nötigen Angaben.

Insgesamt gestaltete sich die Auswertung der neuropsychologischen Tests schwierig, da die meisten Probanden in mehreren Tests schwach normale und grenzwertige Ergebnisse lieferten. Nur zwei Probanden (V:4 und V:13) erreichten in allen Tests durchschnittliche bis überdurchschnittliche Werte.

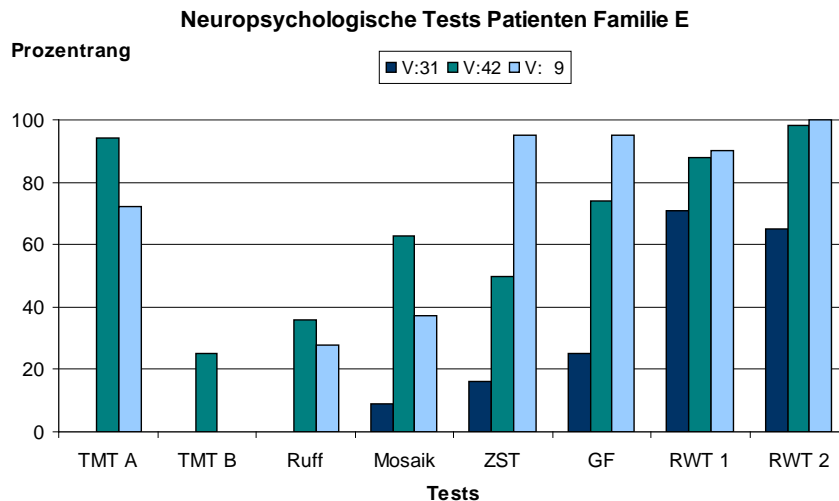


Abbildung 25: Neuropsychologische Tests der Patienten aus Familie E

TMT: Trail Making Test; Ruff: Ruff 2 & 7 Test; Mosaik: Mosaiktest; ZST: Zahlen-Symbol-Test; GF: Gemeinsamkeiten Finden; RWT: Regensburger Wortflüssigkeitstest

Die Parkinson-Patienten hatten eine starke Tendenz zu schwachen bis defizitären Werten in den Tests, bei denen Aufmerksamkeit, Konzentration, visuoperzeptive und visuokonstruktive Fähigkeiten entscheidend sind (Trail Making Test B, Ruff 2 & 7 Test, Mosaiktest, Zahlen-Symbol-Test). Die niedrigsten Werte stammten vom Indexpatienten V:31, der von den Patienten aus Familie E die längste Krankheitsdauer und das höchste Krankheitsstadium hatte. Im Gegensatz dazu zeigten die Parkinson-Patienten durchschnittliche bis überdurchschnittliche Leistungen in den Bereichen, in denen Problemlösen und allgemeine kognitive Fähigkeiten im Vordergrund stehen (Gemeinsamkeiten Finden, Regensburger Wortflüssigkeitstest).

Ein dementsprechendes Muster fand sich bei den Testergebnissen der Probanden V:10, V:15, V:24, V:38 und V:39. Drei von diesen gehörten zu den klinisch auffälligen Probanden mit Soft signs. Bei drei weiteren Probanden (V:23, V:48, V:53) zeigte sich ein ähnliches Verteilungsmuster der Ergebnisse.

Alle Probanden mit Soft signs in der neurologischen Untersuchung hatten Defizite in den Bereichen Aufmerksamkeit, Konzentration, Visouperzeption und Visuokonstruktion, teils jedoch auch in den anderen Tests. Sie zeigten insgesamt eine schwache Leistung mit teilweise Betonung der oben genannten Bereiche. Dies traf auch auf viele klinisch nicht auffällige Probanden zu.

Bei den Parkinson-Patienten und Kontrollpersonen aus den zwölf weiteren Familien wurde eine orientierende Untersuchung der kognitiven Fähigkeiten mittels Uhrentest und Mini Mental Status Test vorgenommen.

Proband	Alter	Apo-E	Uhrentest	MMST
F IV:5	65	E3 / E3	1	28
G IV:11	70	E3 / E4	3	26
H III:4	70	E3 / E3	2	28
I IV:3	68	E2 / E3	1	30
J III:3	71	E2 / E4	1	28
K III:7	74	E3 / E3	2	22
L III:3	68	E3 / E4	1	29
M III:2	70	E3 / E4	k.A.	28
N IV:2*	61	E3 / E3	2	30
O III:7	61	E3 / E4	1	30
P III:1*	69	E3 / E3	3	30

Tabelle 21: Uhrentest und Mini Mental Status Test der Parkinson-Patienten aus den Familien F bis P; * Z.n. Hirnstimulation; k.A.: keine Angaben vorhanden

Proband	Alter	Apo-E	Uhrentest	MMST
F IV:6	66	E2 / E4	3	23
G IV:12	69	E3 / E3	3	27
H III:5	65	E3 / E3	1	27
I IV:4	67	E3 / E3	1	30
J III:4	66	E2 / E2	1	27
K III:8	62	E3 / E3	1	29
L III:4	64	E3 / E3	2	k.A.
M III:3	66	E3 / E3	3	24
O III:8	54	E3 / E4	1	28
P III:2	57	E3 / E4	1	28

Tabelle 20: Uhrentest und Mini Mental Status Test der Kontrollpersonen aus den Familien F bis P; k.A.: keine Angaben vorhanden

Dabei erzielten acht Patienten Werte im Normbereich. Von den zwei Patienten mit pathologischem Uhrentest (G IV:11, P III:1) hatte einer ein grenzwertiges Ergebnis im Mini Mental Status Test (G IV:11), wodurch der Verdacht auf eine allgemein verminderte kognitive Leistungsfähigkeit gegeben war. Ein weiterer Patient (K III:7) lieferte einen pathologischen Mini Mental Status Test bei noch unauffälligem Uhrentest.

Zwei Probandinnen aus der Kontrollgruppe (F IV:6, M III:3) hatten einen pathologischen Uhrentest und Mini Mental Status Test, so dass eine leichte kognitive Einschränkung im Sinne eines Mild Cognitive Impairment nahe liegt. Bei einer Probandin (G IV:12) fiel nur der Uhrentest negativ aus, wobei diese auch im Mini Mental Status Test nicht alle Punkte erreichte.

Insgesamt bestand weder bei den Parkinson-Patienten noch bei den Kontrollpersonen der Verdacht auf eine Demenz. Leichte kognitive Einschränkungen wurden in beiden Gruppen beobachtet. Diese betrafen vor allem ältere Probanden. Es gab keinen Hinweis auf eine Abhängigkeit der Testergebnisse vom Apo-E-Genotyp.

3.2.5 Laborwerte

Bei den Parkinson-Patienten sowie bei den anderen Probanden zeigten sich teilweise vaskuläre Risikofaktoren (Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie, erhöhtes HbA1c). Dabei konnte kein Unterschied im Profil der verschiedenen Gruppen (klinisch unauffällig, Patienten mit Soft signs, Parkinson-Syndrom oder essentiellem Tremor) festgestellt werden.

In Familie E trat unabhängig von der Anwesenheit von Soft signs bei mehreren Probanden ein erhöhtes Apolipoprotein A-1 auf (E V:1, E V:10, E V:14, E V:41, E V:44, E V:49 und E V:53). Die Parkinson-Patienten aus dieser Familie hatten Normwerte für Apolipoprotein A-1, diejenigen aus den anderen Familien wiesen teils erhöhte Werte auf (F IV:5, M III:2). Die Werte für Apolipoprotein E lagen bei allen Probanden im Normbereich.

Insgesamt zeigten fünf Probanden (E V:4, E V:11, E V:10, E V:13 und E V:18) aus allen Kategorien eine Lipoprotein a – Erhöhung.

Die übrigen Laborwerte ergaben keine im Bezug auf Parkinson oder Demenzen relevanten Abweichungen vom Normalbereich.

Proband	Diagnose / Symptome	Apo-E Genotyp	Proband	Diagnose / Symptome	Apo-E Genotyp
E V:31	f PS	E3 / E3	E V:23	soft signs	E3 / E4
E V:33	f PS	k.A.	E V:24	V.a. Kleinhirnsyndrom	E3 / E4
E V:42	f PS	E3 / E4	E V:36	klinisch unauffällig	E3 / E3
E V:9	f PS	E3 / E4	E V:38	soft signs	E4 / E4
E V:1	klinisch unauffällig	E3 / E4	E V:39	soft signs	E4 / E4
E V:2	klinisch unauffällig	E3 / E4	E V:40	soft signs	k.A.
E V:4	klinisch unauffällig	E3 / E3	E V:41	klinisch unauffällig	E3 / E4
E V:6	klinisch unauffällig	E3 / E3	E V:44	klinisch unauffällig	E3 / E3
E V:7	klinisch unauffällig	E3 / E4	E V:48	klinisch unauffällig	E3 / E3
E V:10	soft signs	E3 / E4	E V:49	soft signs	E3 / E3
E V:11	klinisch unauffällig	E3 / E3	E V:50	klinisch unauffällig	E3 / E3
E V:13	klinisch unauffällig	E3 / E3	E V:51	klinisch unauffällig	E3 / E3
E V:14	klinisch unauffällig	E3 / E3	E V:53	klinisch unauffällig	E3 / E4
E V:16	klinisch unauffällig	E3 / E4	E VI:1	soft signs	E2 / E4
E V:18	f ET	E3 / E3	E VI:4	soft signs	k.A.
E V:19	f ET	E3 / E3	E VI:8	soft signs	k.A.
E V:23	soft signs	E3 / E4			

Tabelle 22 a, b: Apo-E-Genpolymorphismen der Probanden aus Familie E

f PS: familiäres Parkinson-Syndrom; f ET: familiärer essentieller Tremor;
soft signs: Soft signs für das familiäre Syndrom; k.A.: keine Angaben vorhanden; V.a.: Verdacht auf;

Die Parkinson-Patienten aus Familie E hatten entweder zwei E3-Allele (E V:31) oder ein E3- und ein E4-Allel (E V:9, E V:42). Beide Allel-Kombinationen kamen in diese Familie auch bei den klinisch unauffälligen Probanden sowie bei denjenigen mit Soft signs vor. Zwei Probanden aus der zuletzt genannten Gruppe (E V:38, E V:39) hatten zwei E4-Allele, ein Proband (E VI:1) hatte die Kombination E2 / E4. Diese Kombinationen wurden bei den Parkinson-Patienten aus dieser Familie nicht gefunden.

Proband	Diagnose / Symptome	Apo-E Genotyp
F IV:5	f PS	E3 / E3
G IV:11	f PS	E3 / E4
H III:4	s PS	E3 / E3
I IV:3	s PS	E2 / E3
J III:3	s PS	E2 / E4
K III:7	s PS	E3 / E3
L III:3	s PS	E3 / E4
M III:2	s PS	E3 / E4
N IV:2	s PS	E3 / E3
O III:7	s PS	E3 / E4
P III:1	s PS	E3 / E3

Tabelle 23: Apo-E-Genpolymorphismen der Parkinson-Patienten aus den Familien F bis P

f PS: familiäres Parkinson-Syndrom; s PS: sporadisches Parkinson-Syndrom;;

Proband	Diagnose / Symptome	Apo-E Genotyp
F IV:6	MCI	E2 / E4
G IV:12	klinisch unauffällig	E3 / E3
H III:5	klinisch unauffällig	E3 / E3
I IV:4	klinisch unauffällig	E3 / E3
J III:4	positive FA	E2 / E2
K III:8	klinisch unauffällig	E3 / E3
L III:4	positive FA	E3 / E3
M III:3	MCI	E3 / E3
O III:8	klinisch unauffällig	E3 / E4
P III:2	positive FA, soft signs	E3 / E4

Tabelle 24: Apo-E-Genpolymorphismen der Kontrollpersonen aus den Familien F bis P

MCI: mild cognitive impairment; FA: Familienanamnese für Parkinson

Die beiden Parkinson-Patienten aus den Familien F und G hatten ebenfalls die Genotypen E3 / E3 beziehungsweise E3 / E4 (vgl. Familie E). Unter den sporadischen Fällen traten zusätzlich die Kombinationen E2 / E3 und E2 / E4 auf. Bei den Kontrollpersonen tauchte außerdem die Kombination E2 / E2 auf.

Apo-E-Genpolymorphismen Parkinson vs. Kontrollen

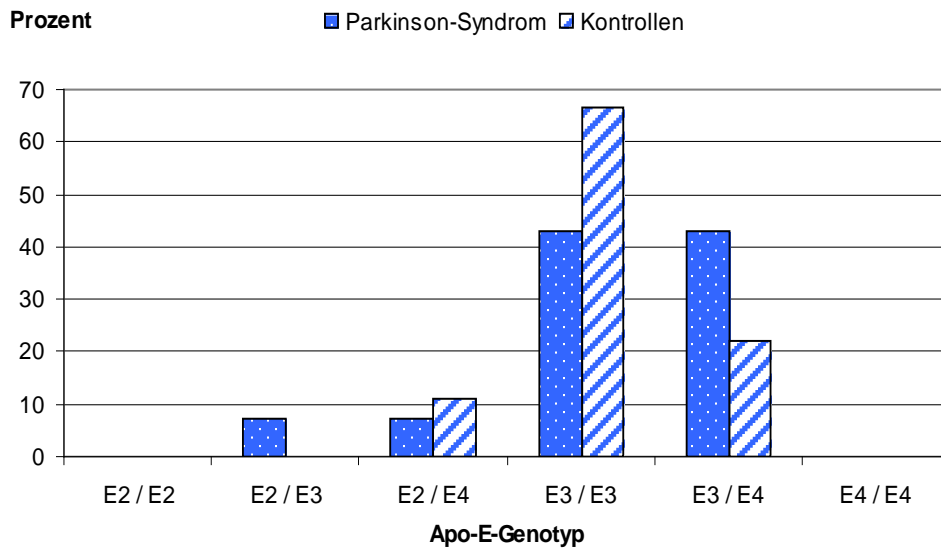


Abbildung 26: Apo-E-Genpolymorphismen der Parkinson-Patienten und Kontrollpersonen

Apo-E-Genpolymorphismen familiäres vs. Sporadisches Parkinson-Syndrom

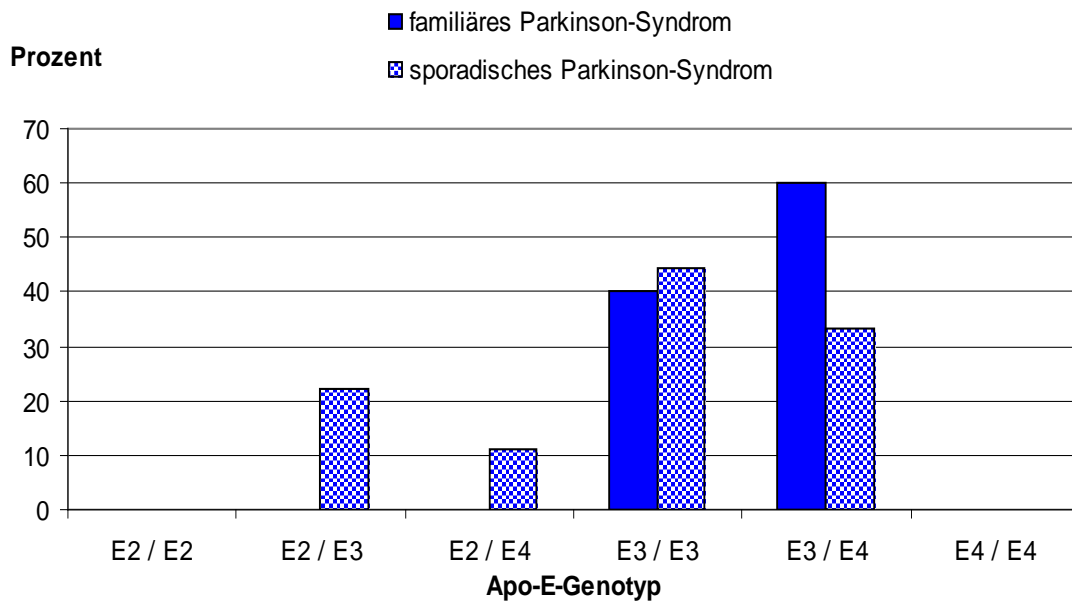


Abbildung 27: Apo-E-Genpolymorphismen der Patienten mit familiärem oder sporadischem Parkinson-Syndrom

Insgesamt hatten die Patienten mit familiärem Parkinson-Syndrom ausschließlich die Allele E3 und E4. Das Allel E2 trat in allen anderen Gruppen in verschiedenen Kombinationen auf. Die Allel-Kombinationen E3 / E3 und E3 / E4 wurde sowohl bei den Patienten als auch bei den Probanden mit Soft signs, den klinisch unauffälligen Probanden und Kontrollpersonen mehrfach gefunden.

3.2.6 Einzelbeschreibungen

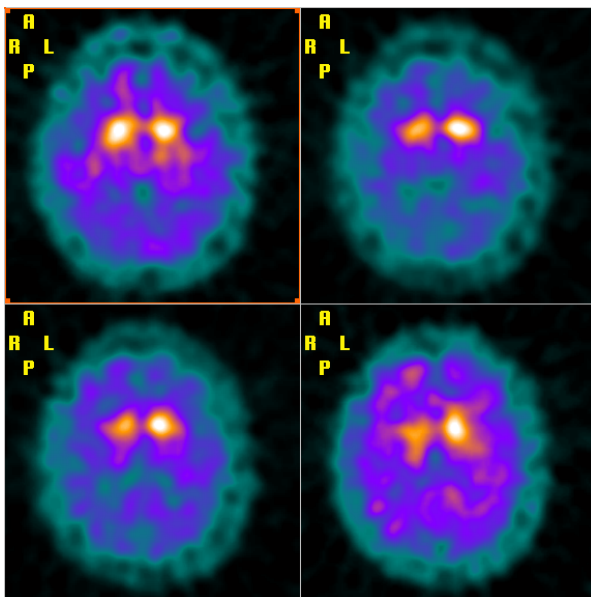
Familie E

Patient E V:31

Diagnose: familiäres Parkinson-Syndrom, H-Y-Stadium 2-3; Apo-E-Genotyp: E3 / E3

Der 66-jährige Indexpatient der Familie E berichtete von Problemen bei dem Musizieren und von einer Stolpertendenz. Er wies eine linksseitig betonte Parkinson-Symptomatik auf. Zusätzlich lagen positive Primitivreflexe, Pyramidenbahnzeichen, eine periphere Fazialisparese unklarer Ätiologie links und eine leichte Beeinträchtigung von Psyche und kognitiven Fähigkeiten vor. Er zeigte einmalig eine pathologische autonome Blutdruckregulation im Schellong-Test und berichtete von imperativer Miktion. Es lag eine Hyposmie vor. Das Ansprechen auf dopaminerge Therapie stellte sich als gut heraus.

Ein testpsychologischer Befund im Alter von 65 Jahren beschrieb eine leichte kognitive Beeinträchtigung (GDS 3) im Sinne einer geringgradigen Störung von Gedächtnis, Raumverarbeitung und Aufmerksamkeit. Bei der neuropsychologischen Testung mit 68 Jahren unter dopaminenger Therapie zeigten sich Defizite in den Bereichen Visuoperzeption und Visuokonstruktion sowie Aufmerksamkeit und Konzentration. In der Vorgeschichte bestand eine depressive Episode. Wir konnten eine leicht- bis mittelgradige Depression feststellen. Zu diesem Zeitpunkt befand sich der Patient bereits unter antidepressiver Therapie.



Die kraniale MRT erwies sich als altersentsprechend unauffällig. Bei der nuklearmedizinischen Diagnostik wurde in der PET eine gesteigerte Glucoseutilisation im frontalen Cortex beobachtet. In der IBZM-SPECT fand man eine leicht reduzierte striatale Bindung. Die DAT-SPECT zeigte eine asymmetrisch reduzierte Darstellung des Nucleus Caudatus zu Ungunsten von rechts sowie eine fehlende Darstellung des Putamens bilateral.

Abbildung 28: DAT-SPECT Patient E V:31
Abteilung für Nuklearmedizin der Universitätsklinik
Regensburg, Direktor Herr Prof. Dr. med C. Eilles

Eine auswärts durchgeführte Neurographie des Nervus facialis hatte den extrakraniellen Verlauf als nicht pathologisch gewertet. Die Untersuchung des trigemino-facialen Reflexes hatte unilateral (R1 links) einen pathologischen Wert geliefert.

Patient E V:42

Diagnose: familiäres Parkinson-Syndrom, H-Y-Stadium 1; Apo-E-Genotyp: E3 / E4

Die Cousine des Indexpatienten bot im Alter von 57 Jahren klinisch ein ähnliches Bild mit unilateral (ebenfalls links) betonter Symptomatik, Dysästhesie im linken Bein sowie Pyramidenbahnzeichen, jedoch in geringerem Ausprägungsgrad.

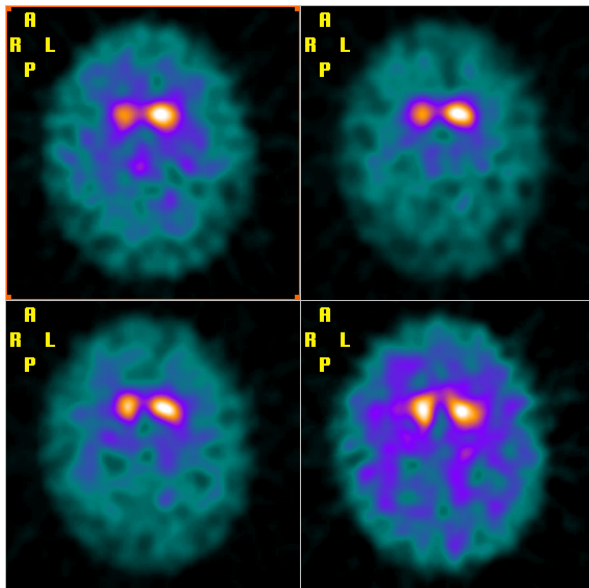


Abbildung 29: DAT-SPECT Patient E V:42

Abteilung für Nuklearmedizin der Universitätsklinik
Regensburg, Direktor Herr Prof. Dr. med. C. Eilles

Die DAT-SPECT zeigte eine asymmetrisch reduzierte Darstellung des Nucleus Caudatus zu Ungunsten von rechts mit beidseits fehlender Darstellung des Putamens.

Im Verlauf desselben Jahres stellte sich die Patientin auswärts mit einer schweren depressiven Episode vor. Konzentration und Merkfähigkeit waren leicht beeinträchtigt. Eine zerebrale Raumforderung konnte mit einer CCT ausgeschlossen werden.

In der MRT fand sich ein einzelner Herd ohne entzündliche Aktivität mit geringflächiger Gliose um die (anlagebedingt) asymmetrischen Seitenventrikel.

Das EEG lieferte einen unauffälligen alpha-Typ ohne Herdhinweis. Mit einer sensiblen Neurographie wurde ein beginnendes Karpaltunnelsyndrom festgestellt. Sensorische evozierte Potentiale des N. Tibialis lieferten vor allem links verzögerte Antworten.

Die neuropsychologische Testung fand im Alter von 60 Jahren statt. Die Patientin erreichte in allen Tests Werte im Normbereich. Sie stand dabei unter dopaminergem Therapie. Die Testung des olfaktorischen Systems lieferte eine milde Hyposmie. Darüber hinaus lag eine leicht- bis mittelgradige Depression vor.

Patient E V:33

Diagnose: familiäres Parkinson-Syndrom, H-Y-Stadium 4

Der im Alter von 71 Jahren verstorbene Patient hatte im Laufe der Erkrankung neben der Parkinson-Symptomatik ebenfalls positive Primitivreflexe (Schnauz-, Glabella-, Greif-Reflex), ein positives Babinski-Zeichen bilateral und ein Hyperreflexie. Bis zu seinem Tod entwickelte er intellektuelle Defizite bis hin zum Mutismus. Er war früh durch ein forciertes Altern auffällig geworden. Von einer Therapie mit L-Dopa hatte er anfangs profitiert, die Wirksamkeit lies allerdings bald nach.

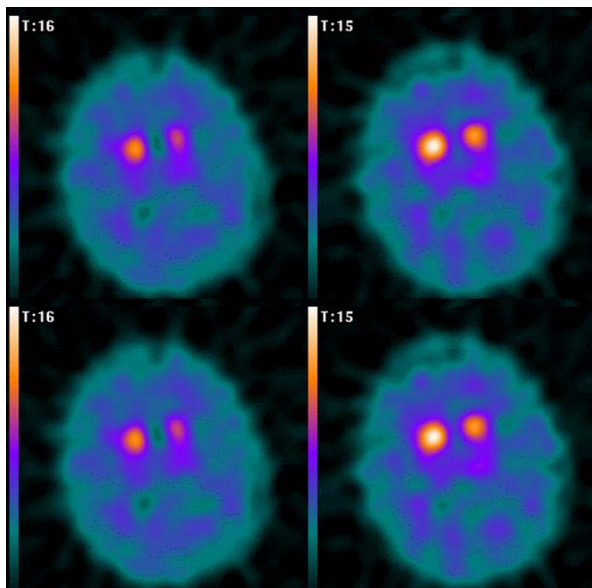
Patient E V:9

Diagnose: Parkinson-Syndrom; Apo-E-Genotyp: E3 / E4

Patientin E V:9 ist über ihre Urgroßeltern mit den oben genannten Patienten verwandt. Im Alter von 65 Jahren bemerkte sie erstmals Schwierigkeiten bei der Koordination der Füße beim Sport sowie eine reduzierte Feinmotorik der rechten Hand. Es wurde ein Parkinson-Syndrom diagnostiziert. Bei geringer Einschränkung im Alltag berichtete sie über keinen nennenswerten Erfolg der Therapie mit L-Dopa, welches sie für kurze Zeit genommen hatte, oder der bislang einjährigen Einnahme von Rasalgin, die auch während der Studie fortbestand.

Die Patientin zeigte wenig klinische Auffälligkeiten, darunter eine leicht reduzierte Spontan- und Feinmotorik rechts, eine niedrige Blinkfrequenz und eine Mikrographie. Sie berichtete von verminderter Kraft und Ausdauer und ziehenden Schmerzen rechten Unterschenkel.

Es lag eine deutliche Hyposmie vor (Diskrimination und Identifikation). Eine ausführliche neuropsychologische Testung lieferte in den visuellen Teilen (komplexe visuelle Suche, Visuokonstruktion, Kurzzeitgedächtnis für visuelles Material) große Defizite. Dagegen erreichte sie bei verbalen Aufgaben überdurchschnittlich gute Werte und insgesamt eine normale Arbeitsgeschwindigkeit.



Die striatalen Strukturen ließen sich in der DAT-SPECT bei fehlender Speicherung im Putamen asymmetrisch darstellen.

Abbildung 30: DAT-SPECT Patient E V:9
Abteilung für Nuklearmedizin der Universitätsklinik
Regensburg, Direktor Herr Prof. Dr. med C. Eilles

Proband E V:10 Apo-E-Genotyp: E3 / E4

Der 64-jährige Bruder von Patientin V:9 berichtete von diskreten Motorikproblemen beim Radsport. In der neuropsychologischen Testung fielen eine Mikrographie, ein Aktionstremor und ein deutlich außerhalb der Norm liegender Wert beim TMT-B. Das Ergebnis der olfaktorischen Testung war grenzwertig. Der Proband stimmte der Durchführung einer DAT-SPECTs nicht zu.

Proband E V:23 Apo-E-Genotyp: E3 / E4

Die 66-jährige Probandin zeigte einen unsicheren Blindgang, reduzierte Spontanbewegung und eine unilateral betonte Hyperreflexie. Nach einer peripartalen Infektion war bei ihr eine periphere Fazilisparese (links) aufgetreten, die persistierte. Sie klagte über Kribbelparästhesien und Bewegungsunruhe. Mit 67 Jahren hatte sie im TMT B defizitäre, im TMT A und Mosaiktest grenzwertige Ergebnisse. Der Riechtest war unauffällig.

Proband E VI:1 Apo-E-Genotyp: E2 / E4

Im Alter von 49 Jahren zeigte der Proband reduzierte Spontanbewegungen und Stereognosie sowie eine unilaterale Hyperreflexie links. Er berichtete von einem "Klemmen" der rechten Hand, Schlafstörungen und einer seit Jahren bestehenden depressiven Verstimmung. Diese konnte mit 51 Jahren im Beck'schen Depressionsinventar nicht belegt werden. Es lag keine Hyposmie vor. Neben einem defizitären Ergebnis im TMT B lieferte die neuropsychologische Testung schwache Werte in allen Tests abgesehen vom Mosaiktest.

Proband E VI:4

Der verlangsamt und wenig schwingungsfähig wirkende 35-jährige Proband berichtete von chronischen LWS-Beschwerden, einer Miktions synkope und depressiver Verstimmung. An der neuropsychologischen und olfaktorischen Testung nahm der Proband nicht teil.

Proband E VI:8

Bei diesem Probanden bestand neben einer unilateralen Hyperreflexie (links) eine Dysdiadochokinese des linken Fußes nach operativ versorgter Sprunggelenksfraktur. Ein positives Babinskizeichen war bei dem 43-Jährigen nicht reproduzierbar.

Proband E V:38 Apo-E-Genotyp: E4 / E4

Diagnose: Depression

Die 65-jährige Probandin berichtete von Sturzneigung innerhalb des letzten Jahres, sowie von Schlafstörungen, lebhaften Träumen und Obsipation seit mehreren Jahren. Sie war deutlich depressiv gestimmt und zeigte auch aggressive Elemente. Neben einer Hypomimie fielen in der Untersuchung eine unilateral betonte Hyperreflexie und eine leichte Hypokinesie auf. Die Probandin begab sich aufgrund der Verdachtsdiagnose Depression in psychiatrische Behandlung. Unter antidepressiver Therapie erreichte sie mit 67 Jahren im BDI einen mit einer mittelgradigen Depression vereinbaren Wert. Bei der neuropsychologischen Testung fiel der TMT pathologisch aus, während die Ergebnisse der anderen Tests durchschnittlich waren. Die Riechtestung war unauffällig.

Proband E V:39 Apo-E-Genotyp: E4 / E4

Diese 63-jährige Probandin stellt sich mit fraglicher Hypomimie, Anisokorie und Rebound vor. Sie wirkte vorgealtert und berichtete von Stressinkontinenz sowie ziehenden Schmerzen der Oberschenkel. Der Schellong-Test war grenzwertig normal. Bei der Testung im Alter von 65 Jahren lagen die Werte des TMT deutlich außerhalb der Norm (TMT B mehr als TMT A). Bei der Geruchsidentifikation lag das Ergebnis im Bereich der Hyposmie.

Proband E V:40

Der 61-Jährige fiel durch einen feinschlägigen unilateral betonten Aktionstremor und reduzierte Spontanbewegung auf. Er klagte über Schulterschmerzen, rezidivierende Krämpfe und Kribbelparästhesien der unteren Extremitäten mit Bewegungsdrang und Verschlechterung bei Alkoholgenuss. Es bestand der Verdacht auf Alkoholabusus. Eine neuropsychologische und olfaktorische Testung wurde noch nicht durchgeführt.

Proband E V:49 Apo-E-Genotyp: E3 / E3

Die 61-jährige Probandin klagte über Durchschlafstörungen bei Zustand nach psychischer Überlastung. Neben der Dysdiadochokinese fielen ein pathologischer Schellong- und Uhrentest auf. In der neuropsychologischen Testung erreichte sie in mehreren Tests grenzwertige oder schwache Ergebnisse. Die Identifikationsleistung im Riechtest lag im Normbereich.

E IV:24 und E IV:26

Die Mütter der oben beschriebenen Patienten (E V:9, E V:33, E V:42) sollen ebenfalls eine Parkinson-Symptomatik mit gebückter Haltung, Hypomimie und verändertem Gangbild gezeigt haben. Der Krankheitsbeginn war laut Fremdanamnese im Alter von etwa 60 Jahren. Sie verstarben im Alter von 72 und 68 Jahren. Eine weitere Schwester, die Mutter von E V:44 soll im Alter eine gebückte Haltung aufgewiesen haben.

E V:21

Bei einer weiteren Cousine des Indexpatienten wurde im Alter von 38 Jahren die Diagnose einer chronisch progressiven Multiplen Sklerose gestellt. Die Patientin hatte bereits 3 Jahre vorher Rückenschmerzen, eine allgemeine Schwäche und eine Gangstörungen bemerkt. Dazu kamen im Verlauf von 20 Jahren Augen-, Hirnstamm-, Pyramidenbahn- und zerebelläre Symptome sowie Sensibilitäts-, Blasen- und leichte psychische Störungen (Euphorie, flacher Affekt). Darunter sind die auch bei den Parkinson-Patienten aufgetretenen Symptome der N. Facialis-Läsion (abgeschwächter Mundast), gesteigerter Tonus der unteren Extremität, Hypomimie, Inkontinenz, Bradydysdiadochokinese, Sturzneigung und Babinski-Zeichen zu erwähnen. Sie wurde als kognitiv umständlich und antriebsgemindert bezeichnet und myolytisch sowie antidepressiv behandelt. Nach einer Krankheitsdauer von etwa 30 Jahren verstarb die Patientin.

E V:22

Der Bruder der oben genannten Patientin (E V:21) befand sich ab einem Alter von 37 Jahren mehrmals in stationärer psychiatrischer Behandlung. Er trug die Diagnose paranoide schizoaffektive Psychose mit häufigen langdauernden depressiven Episoden und galt als selbst- und fremdgefährdend. Eine CCT zeigte eine leichte biparietale Atrophie. Er verstarb im Alter von 50 Jahren.

E IV:21

Der Vater der zuletzt genannten Patienten trug die Diagnose einer Schizophrenie. Er litt unter anderem unter akustischen Halluzinationen, Verfolgungs- und Eifersuchtswahn und "Fresssucht". Eine Bewegungsstörung war nicht bekannt.

E V:46

Der mit 46 Jahren pensionierte Volksschullehrer präsentierte sich im Alter von 65 Jahren mit unilateral (links) betontem Ruhetremor, Bradykinesie, Hyperreflexie, positivem Babinski-

Zeichen rechts, Primitivreflex (Schnauzreflex) und kleinschrittigem Gang. Aus der Fremdanamnese ging hervor, dass der Tremor seit dem 15. Lebensjahr in wechselnder, seit dem 54. Lebensjahr in steigender Intensität existierte. Es bestand eine Gesichtssymmetrie mit rechtsseitig geringer ausgeprägter Nasolabialfalte.

In der Vorgeschichte war eine chronische paranoid-halluzinatorische Psychose mit Größen- und Verfolgungsideen, Ich-Störungen in Form von Gedankenlesen und –ausbreitung sowie akustischen Halluzinationen beschrieben worden. Daher war eine Therapie mit Haloperidol begonnen worden.

Eine zerebrale Bildgebung im Alter von 55 Jahren dokumentierte eine Lakune im Nucleus lentiformis, die ebenso wie die Neuroleptikabehandlung ursächlich für die gering ausgeprägten Dyskinesien sein könnte.

Patienten aus Selbsthilfegruppen

Patient F IV:5

Diagnose: V.a. SCA-3 o. Friedreich-Ataxie mit positiver FA; Apo-E-Genotyp: E3 / E3

Der 65-jährige Patient war psychisch verlangsamt und körperlich schwer beeinträchtigt. Die Symptomatik war rechts betont und bereits weit fortgeschritten, so dass der Patient auf eine Gehhilfe angewiesen war. Er litt unter Schlafstörungen, bereits länger bekannter bipolarer Zylothymie und einem chronischen Schmerzsyndrom bei Zustand nach Cauda-Meningeom.

Die kognitive Testung lieferte keine pathologischen Werte.

Eine auswärts durchgeführte MRT zeigte eine markbetonte Atrophie sowie vaskuläre Läsionen im Bereich der Basalganglien. Zusätzlich war eine Doppler-Sonographie erfolgt, die eine Flussabschwächung der A. cerebri media links am Übergang A1/A2 festgestellt hatte. Es bestand die Vordiagnose eines vaskulären Parkinson-Syndroms.

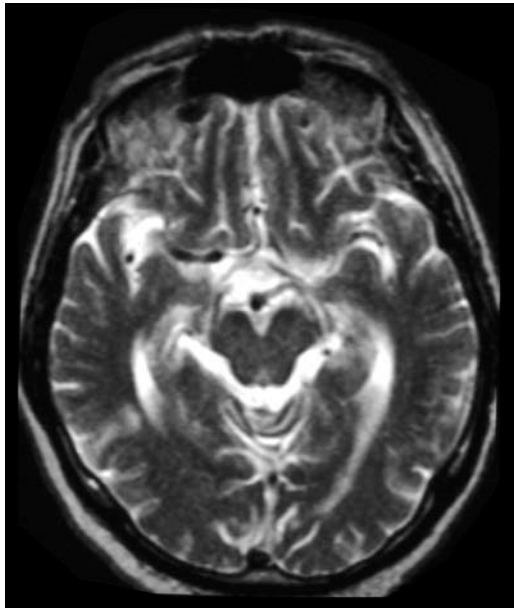


Abbildung 33: MRT I Patient F IV:1

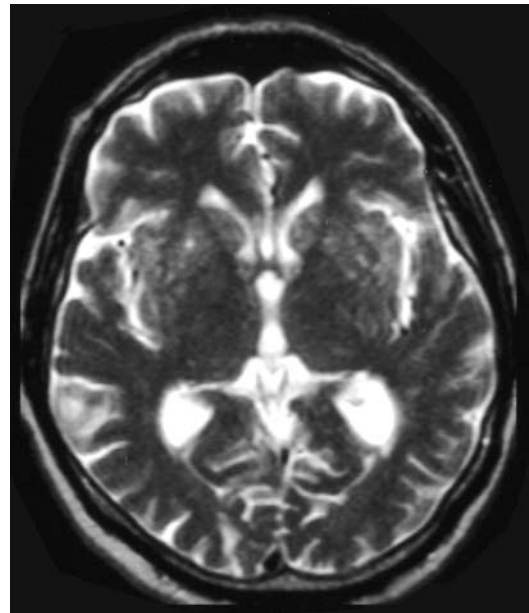


Abbildung 34: MRT II Patient F IV:1

In der IBZM-SPECT war zu dieser Zeit eine regelrechte symmetrische postsynaptische D2-Rezeptorbindung sichtbar gewesen.

Später hatte man in der CCT einen kleinen Parenchymdefekt rechts temporal bei leichter Kleinhirn- und Großhirnrindenatrophie gesehen. Das EEG war altersentsprechend unauffällig gewesen.

Sensorisch evozierte Potentiale des N. tibialis waren stark reduziert und kaum reproduzierbar gewesen.

Patient G IV:11

Diagnose: Parkinson-Syndrom mit positiver FA; Apo-E-Genotyp: E3 / E4

Der 70-Jährige hatte links betonte Parkinson-Symptome ohne Tremor, zerebelläre Symptome oder Pyramidenbahnzeichen. Er gab phasenweise depressive Verstimmung und lebhaftere Träume sowie Sensibilitätsstörungen in Sinne einer Meralgia parästhetica an. Die kognitive Testung lieferte Normalwerte an der Grenze zu leichter kognitiver Einschränkung. Im Schellong-Test zeigte sich eine leichte orthostatische Dysfunktion.

Patient H III:4

Diagnose: M. Parkinson mit Z. n. NTS; Apo-E-Genotyp: E3 / E3

Die Kardinalsymptome waren bei diesem 70-jährigen Probanden nur in Form der Bradykinesie vorhanden, die jedoch zeitweise von Überbeweglichkeit abgelöst wurde. Bilaterale Pyramidenbahnzeichen mit unilateral positivem Primitivreflex (Babinski-Zeichen rechts), lebhaftere Träume, eine phasenweise depressive Verstimmung und eine deutliche orthostatische Dysregulation waren vorhanden. Der Proband hatte keine kognitiven Defizite.

Eine auswärts durchgeführte PET-Untersuchung ergab eine deutlich verminderte Dopamintransporterverfügbarkeit in allen Anteilen des Striatums. Das Ausmaß der Reduktion entsprach dem durchschnittlichen Befund eines Patienten mit einer Krankheitsdauer von 21 Jahren.

Patient J III:4

Diagnose: Idiopathisches Parkinson-Syndrom; Apo-E-Genotyp: E2 / E4

Zum Zeitpunkt der Untersuchung zeigte sich bei diesem Probanden im Alter von 71 Jahren eine unilateral betonte Parkinson-Symptomatik mit ipsilateral positivem Babinski-Zeichen. Er klagte über On- und Off-Phänomene und berichtete von lebhaften Träumen. Beim Schellong-Test trat eine geringgradige orthostatische Hypotension auf. Der Proband wirkte psychisch verlangsamt. Der Mini-Mental-Status-Test war jedoch unauffällig.

Patient K III:7

Diagnose: Parkinson-Syndrom; Apo-E-Genotyp: E3 / E3

Der 74-jährige Proband wies unilateral betonte Symptome ohne Tremor und ein ipsilateral positives Babinski-Zeichen auf. Es lag ein Zustand nach zerebralem Aneurysma vor. Der Proband litt unter Schlafapnoe und stand unter antipsychotischer Therapie. Es lag keine orthostatische Dysregulation vor. Auffällig war eine leichte kognitive Störung im Mini-Mental-Status-Test.

Patient L III:3

Diagnose: Parkinson-Syndrom, Tremordominanztyp; Apo-E-Genotyp: E3 / E4

Der 68-Jährige zeigte eine unilateral betonte Symptomatik mit positivem Babinski-Zeichen ipsilateral. In der Vorgeschichte wurden nicht näher bezeichnete therapiebedürftige psychische Probleme erwähnt. Autonome Blutdruckregulation und Kognition erwiesen sich als unauffällig.

Patient M III:2

Diagnose: Parkinson, Tremordominanztyp; Apo-E-Genotyp: E3 / E4

Bei diesem 70 Jahre alten Patienten stand ein rechtsseitiger Tremor im Vordergrund der Parkinson-Symptomatik. Es lagen keine Pyramidenbahnzeichen vor. Der Patient gab lebhaftere Träume und depressive Phasen an. Während des Schellong-Tests trat eine geringgradige orthostatische Dysregulation auf. Es bestanden keine kognitiven Defizite.

Patient N IV:2

Diagnose: Parkinson-Syndrom, akinetisch-rigider Typ; M. Bechterew; Apo-E-Genotyp: E3 / E3

Der 61-jährige Patient wirkte vorgealtert und psychisch verlangsamt. Er zeigte eine rechts betonte Akinesie und Rigor. Zusätzlich trat ein endständiger Aktionstremor auf. Pyramidenbahnzeichen waren nicht vorhanden. Der Patient beschrieb eine starke körperliche Beeinträchtigung durch die Symptomatik, jedoch keine depressive Störung. Der Schellong-Test lieferte pathologische Werte.

Patient I IV:3

Diagnose: M. Parkinson; Apo-E-Genotyp: E2 / E3

Im Alter von 68 Jahren präsentierte sich dieser Patient mit links betonter Symptomatik ohne Tremor. Pyramidenbahnzeichen sowie Depression, kognitive oder autonome Störung lagen nicht vor.

Patient O III:7

Diagnose: Parkinson-Syndrom, Äquivalenztyp; Apo-E-Genotyp: E3 / E4

Der 61-Jährige zeigte ein rechts betontes Parkinson-Syndrom ohne Pyramidenbahnzeichen. Er klagte über ein seit 13 Jahren bestehendes depressives Syndrom mit zwei- bis dreijährlichen Episoden, für das eine positive Familienanamnese bestand. Weder der MMSE noch der Schellong-Test brachten pathologische Ergebnisse. Der Patient berichtete von imperativer Miktion bei bestehender Prostatahyperplasie.

Patient P III:1

Diagnose: Parkinson-Syndrom mit Z.n. NTS; Apo-E-Genotyp: E3 / E3

Bei diesem 69 Jahre alten Patienten war bereits eine Nucleus subthalamicus Stimulation durchgeführt worden. Es herrschten bilateral hyperkinetische Symptome und Dyskinesien vor. Hypokinetiche Symptome waren ansatzweise vorhanden. Der Patient stand unter antidepressiver Therapie. Autonome oder kognitive Störungen waren nicht vorhanden.

4 Diskussion

Eine detaillierte klinische Beschreibung des Parkinson-Syndroms bei Familien mit deutschen Wurzeln liegt nur in wenigen Fällen vor.

In dieser Arbeit wird eine allgäuer Familie (Familie E) mit Parkinson-Syndrom vom Äquivalenztyp mit Akinese, Rigor, Ruhetremor und anfänglich gutem Ansprechen auf L-Dopa beschrieben. Nach den diagnostischen Kriterien von Gelb und Kollegen handelt es sich dabei um ein wahrscheinliches Parkinson-Syndrom, da eine histopathologische Bestätigung fehlt.⁹⁹

Obwohl nicht 50 Prozent der Mitglieder der Generationen betroffen waren, kann bei dieser Familie von autosomal dominanter Vererbung mit reduzierter Penetranz ausgegangen werden. Es wurde keine Generation übersprungen und es erreichten nicht genügend Familienmitglieder ein Alter das hoch genug war um eine mögliche Erkrankung auszuschließen. Solange keine Ergebnisse aus den genetischen Untersuchungen vorliegen, muss jedoch auch an eine mögliche pseudo-dominante Vererbung gedacht werden.¹⁰⁰

Die Patienten E V:9, E V:31 und E V:42 berichteten von folgenden Frühsymptomen, die ab einem Alter von 55 bis 64 Jahren auftraten: Hypomimie, Fallneigung, unilateraler Kraftverlust der oberen Extremität, reduzierte Handbeweglichkeit und Feinmotorik. Dies stimmt mit den Daten aus der Rotterdam Studie, einer prospektiven Kohortenstudie mit über 6000 Probanden überein. Klagen über Steifheit, Tremor oder Gleichgewichtsprobleme wurden in dieser Studie mit einem deutlich erhöhtem Risiko für Parkinson assoziiert.¹⁰¹ Die Diagnosestellung erfolgte bei den drei genannten Patienten mit 57 bis 66 Jahren. Es lag damit ein für ein idiopathisches Parkinson-Syndrom typisches Erkrankungsalter vor, das auch bei Patienten mit Mutationen in den Genen α -Synuclein (A30P, E64K), PARK 3, LRRK2 und PARK 10 beschrieben wird.¹⁰²⁻
105

Die Riechtestung mittels Sniffin' Sticks deckte bei den Patienten E V:9, E V:31 und E V:42 bisher nicht bekannte Defizite bei der Geruchsidentifikation auf. Die Defizite waren unabhängig von der Erkrankungsdauer bei der Patientin mit der kürzesten Erkrankungsdauer und dem niedrigstem Krankheitsstadium am deutlichsten. Die Geruchsidentifikation mit 16 Sniffin' Sticks erreichte in einer deutschen Studie bei Parkinson-Patienten eine Spezifität und Sensitivität von 90 Prozent und trennte die Patientengruppe am besten von der Kontrollgruppe.¹⁰⁶ Die Prävalenz von Geruchsstörungen bei Parkinson wird mit etwa 80

Prozent größer als die des Tremors angegeben.^{107, 108} Pathologische Veränderungen im Bereich der Riechbahn bei Parkinson sind bekannt. Sie gehen vom Bulbus olfactorius aus und involvieren auch kortikale Regionen.¹⁰⁹ Die hohe Anzahl inhibitorisch wirkender dopaminerge Neurone im Bulbus olfactorius wird für die Hyposmie bei Parkinson-Patienten verantwortlich gemacht. Sie ist bei Patienten doppelt so hoch wie bei Kontrollen gleichen Alters und Geschlechts und hängt nicht von der Erkrankungsdauer ab.¹¹⁰⁻¹¹² Dies trifft sowohl für das idiopathische als auch das familiäre Parkinson-Syndrom zu. Der jeweilige Phänotyp der Erkrankung ist nicht ausschlaggebend.¹¹³ Das Krankheitsstadium sowie eine dopaminerge Medikation haben keinen Einfluss auf den Verlust der olfaktorischen Funktion.¹¹⁴ Auch einige der übrigen Probanden aus Familie E waren nach den Tests als hyposmisch einzustufen, wobei diejenigen Probanden mit Soft signs schlechteren Testergebnisse lieferten. Eine idiopathische olfaktorische Dysfunktion bei erstgradig Verwandten von Parkinson-Patienten wird mit einem um mindestens zehn Prozent erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines Parkinson-Syndroms assoziiert.¹¹² Der Rückgang der Dopamintransporter-Bindung ist bei hyposmischen Verwandten größer als bei normosmischen.¹¹⁵ Daher kann die reduzierte Geruchsidentifikation neben motorischen Zeichen als weiterer Hinweis auf eine mögliche Entwicklung eines Parkinson-Syndroms bei diesen Probanden gewertet werden.

Als Soft signs wurden in dieser Studie in Übereinstimmung mit bereits beschriebenen möglichen (Früh-) Symptomen reduzierte Spontanbewegungen und Beweglichkeit unilateral, Schmerzen, Mikrographie, Tremor, Hyposmie, Depression und Hyperreflexie gewertet.^{116, 117}

Neben den typischen Parkinson-Symptomen lagen bei den Patienten aus Familie E Pyramidenbahnzeichen (gesteigerte Muskeleigenreflexe, positiver Glabella-Reflex, Babinski-Zeichen) und Zeichen peripherer Nervenläsionen (periphere Fazialisparese, Dysästhesien einzelner Extremitäten) vor. Eine Hyperreflexie als nicht erkanntes Symptom eines idiopathischen Parkinson-Syndroms wurde bereits Ende des 20. Jahrhunderts vorgeschlagen. Es bestand keine Korrelation mit der Erkrankungsdauer. Bei asymmetrischen Reflexen korrelierte die vom Parkinson-Syndrom mehr betroffene Seite mit den aktiveren Reflexen.¹¹⁸

Auch ein persistierender Glabella-Reflex trat in einer weiteren Studie bei Parkinson-Patienten unabhängig vom Alter oder der Existenz beziehungsweise Schwere einer Demenz häufiger auf als bei der Normalbevölkerung.¹¹⁹

Autonome oder zerebelläre Symptome standen nicht im Vordergrund des Krankheitsbildes bei Familie E, weshalb die Diagnose einer Multiplen Systematrophie trotz Vorhandensein von Pyramidenbahnzeichen nicht nahe lag.¹²⁰

Ebensowenig bestanden deutliche kognitive Defizite früh im Krankheitsverlauf, was für die Diagnose einer Parkinson-Demenz bei fortgeschrittenem Verlauf (Patient E V:33) spricht und gegen das Vorliegen einer Lewy-Körper-Demenz.¹⁵ Darüber hinaus lagen keine deutlichen kognitiven Fluktuationen oder visuelle Halluzinationen vor. Die Entwicklung einer Demenz im Krankheitsverlauf wird in einer norwegischen Studie mit bis zu 78 % in 8 Jahren angegeben. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens war dort bei nicht tremor-dominanten Parkinson-Syndromen sowie beim frühen Vorliegen von Halluzinationen größer.¹²¹ In mehreren Studien betrug die Prävalenz einer Demenz bei Parkinson etwa 40 Prozent. Die Zahlen waren vom Alter der Probanden sowie vom Erkrankungsalter abhängig.¹²²

Bereits in früheren Krankheitsstadien waren bei den Patienten E V:9, E V:31 und E V:42 die Bereiche Aufmerksamkeit und Konzentration sowie visuoperzeptive und visuokonstruktive Fähigkeiten beeinträchtigt. Dagegen lagen altersentsprechende Leistungen beim Problemlösen sowie bei allgemein kognitiven Fähigkeiten vor. Diese Tendenz zeigte sich auch bei den Probanden mit Soft signs, die jedoch teils insgesamt eine schwache Leistung vorwiesen. Eine Beurteilung der Ergebnisse dieser Probanden wird erst möglich sein, wenn Ergebnisse aus der genetischen Testung und Befunde aus der Bildgebung vorliegen. Die Parkinson-Demenz zählt zu den subkortikalen Demenzen und wird als dysexekutives Syndrom mit Defiziten bei Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen, Gedächtnis, visuospatialen Funktionen und Wortflüssigkeit beschrieben.¹²³ Die bei Familie E beschriebenen neuropsychologischen Auffälligkeiten passen in dieses Bild.

In der IBZM-SPECT des Indexpatienten E V:31 fand man eine leicht reduzierte striatale Bindung, in der DAT-SPECT aller Patienten aus Familie E (E V:9, E V:31, E V:42) zeigte sich eine asymmetrisch reduzierte Darstellung des Nucleus Caudatus unilateral sowie eine fehlende Darstellung des Putamens bilateral. Diese Konstellation aus deutlich reduzierter präsynaptischer Bindung und kaum beeinträchtigter postsynaptischer Bindung ist mit der Diagnose eines idiopathischen Parkinson-Syndroms vereinbar.²⁵

In Familie E traten zusätzlich zum Parkinson-Syndrom mehrfach Psychosen (E V:21, E V:22, E V:46, E IV:21) und essentieller Tremor (E V:18, E V:19) auf. Bei den davon betroffenen Verwandten kamen zum Teil auch Parkinson-Symptome hinzu, deren Ätiologie jedoch nicht

eindeutig zu klären war. Die Diagnose eines Parkinson-Syndroms konnte bei diesen Personen aufgrund fehlender Angaben nicht gestellt werden.

Ein essentieller Tremor wurde bei zwei Cousins (E V:18, E V:19) der Patientin E V:9 diagnostiziert, deren Mutter und eine Tochter ebenfalls betroffen gewesen sein sollen. Sie zeigten keine Hinweise auf ein Parkinson-Syndrom. Die bei einem dieser Cousins durchgeführte DAT-SPECT-Untersuchung war unauffällig.

In der Regel ist die striatale Dopamintransporter-Konzentration beim essentiellen Tremor im Gegensatz zum Parkinson-Syndrom nicht vermindert. Beim essentiellen Tremor handelt es sich um eine der häufigsten neurologischen Krankheiten. Von den über 40-Jährigen sind circa vier Prozent betroffen. Neuere Studien liefern Hinweise, dass es sich beim essentiellen Tremor möglicherweise nicht um eine spezifische Krankheit sondern um eine Gruppe verwandter Erkrankungen mit Aktionstremor handelt, deren Ätiologie und Pathogenese noch nicht geklärt sind.¹²⁴

Eine pathologische Einteilung in essentiellen Tremor mit zerebellären Veränderungen oder mit Hirnstammveränderungen („Lewy-Körper-Variante“ des essentiellen Tremors) kann vorgenommen werden. Letztere sind anders verteilt als bei der Parkinson-Krankheit oder bei altersentsprechenden Kontrollpersonen. Es ist nicht bekannt, ob Personen mit dieser Art von essentiellen Tremor eher ein Parkinson-Syndrom entwickeln.¹²⁵

Bei Person E V:46 trat bereits in der Jugend ein bilateraler Tremor auf. Im Alter kamen eine paranoide Schizophrenie und Symptome eines Parkinson-Syndroms hinzu. In diesem Fall ist die Einordnung der Symptome komplex. Es könnte sich um ein Neuroleptika-induziertes Parkinson-Syndrom handeln. Da von dieser Person nur eine Fremdanamnese vorlag, kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese drei Krankheiten parallel existierten.

Das gemeinsame Auftreten von Parkinson und essentiellen Tremor wurde bereits bei einer deutschen Familie beschrieben. In fünf Generationen fanden sich 13 Personen mit essentiellen Tremor. Drei von vier Geschwistern (davon zwei eineiige Zwillinge) litten seit ihrer späten Jugend an essentiellen Tremor und entwickelten im Alter von über 50 Jahren ein tremordominantes Parkinson-Syndrom. Der neuropathologische Befund bestätigte diese Diagnose.¹²⁶

Es sind drei Gene für essentiellen Tremor identifiziert, die bei europäischen und nordamerikanischen Familien mit autosomal dominant vererbtem essentiellen Tremor beschrieben wurden: ETM1 (Chromosom 3q13), ETM2 (Chromosom 2p41.1) und ein Genort

auf Chromosom 6p23.¹²⁷ Dabei liegt keine Übereinstimmung mit den bekannten Parkinson-Genen vor.

Farrer und Kollegen fanden jedoch Hinweise dafür, dass es in speziellen Fällen einen ätiologischen Zusammenhang zwischen Parkinson-Syndrom und einigen Fällen von Tremor gibt. In der untersuchten Familie schienen verschiedene Phänotypen unterschiedliche Expressionen des gleichen genetischen Defektes zu sein. Die Autoren sprachen von posturalem Tremor als „forme fruste“ des Parkinson-Syndroms.¹²⁸ Die Koexistenz von in der Jugend auftretendem essentiellen Tremor und einem Parkinson-Syndrom im Verlauf weist auf eine mögliche vererbte gemeinsame Suszeptibilität für diese beiden Krankheiten hin.¹²⁹

Über das gemeinsame Auftreten von paranoider Schizophrenie und Parkinson liegen nur wenige Berichte vor. Dies ist möglicherweise auf die nicht vereinbaren Pathomechanismen der beiden Erkrankungen zurückzuführen. Jedoch gibt es keine Hinweise, dass Schizophrenie-Patienten ein geringeres Risiko für die Entwicklung eines idiopathischen Parkinson-Syndroms haben.¹³⁰⁻¹³²

Eine Cousine des Indexpatienten (E V:21) trug die Diagnose chronisch progressive Multiple Sklerose und entwickelte im Alter Parkinson-Symptome. Da keine SPECT-Untersuchung oder Autopsie durchgeführt worden war, können diese Symptome nicht eindeutig zugeordnet werden. Eine neuropathologisch bestätigte Koexistenz von Multipler Sklerose und Parkinson wurde bei einer österreichischen Patientin vorgefunden. Die Autoren bezeichneten dieses Nebeneinander beider Erkrankungen als einmalig und zufällig.¹³³

Unter den ebenfalls aus dem Ostallgäu stammenden Patienten aus den Selbsthilfegruppen befand sich kein Proband, der klinisch die gleiche Symptomenkonstellation aufwies, wie sie bei den Patienten aus Familie E (E V:9, E V:31, E V:42) vorlag. Dies traf sowohl auf Patienten mit positiver Familienanamnese als auch auf sporadische Fälle zu. Darüberhinaus ergaben sich keine Hinweise auf Parallelen in der Familienanamnese oder eine mögliche Verwandtschaft zu Familie E, obwohl genealogische Daten teilweise bis ins 17. Jahrhundert vorlagen. Zwei Probanden aus dieser Gruppe (F IV:5, G IV:11) hatten eine positive Familienanamnese für Parkinson. Der Vererbungsmodus bei diesen Familien ist unklar, da die Familienanamnese nicht genügend Daten lieferte. Beim Proband G IV:11 handelt es sich vermutlich um eine rezessive Vererbung, da ein Geschwisterpaar betroffen und kein weiterer Fall in der vorherigen oder nächsten Generation bekannt war. Der Proband G IV:5 trug die Diagnose vaskuläres Parkinson-Syndrom. Es könnte sich jedoch auch um eine Ataxie

handeln. Die klinische Symptomatik ist aufgrund der Vorgeschichte des Patienten nicht eindeutig einzuordnen. Weitere Untersuchungen und eine Langzeitbeobachtung wären nötig. Die negative Familienanamnese der Probanden aus den Familien H bis P ist mit Vorsicht zu interpretieren, da die Verwandten dieser Probanden nicht untersucht wurden und somit eine mögliche Erkrankung nicht ausgeschlossen werden kann.

Der Apo-E-Genotyp der Betroffenen aus Familie E setzte sich aus einer Kombination der Allele E3 und E4 zusammen. Das Allel E2 kam bei den Patienten aus dieser Familie nicht vor. Auch bei den Probanden aus den Familien F und G fanden sich die Apo-E-Genotypen E3 / E3 und E3 / E4, während das Allel E2 nur bei den Patienten ohne positive Familienanamnese vorkam. Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit der in einer Metaanalyse von 22 Fall-Kontroll-Studien beschriebenen positiven Assoziation des Apo-E-E2-Allels mit den sporadischen Parkinson-Syndrom.¹³⁴ Der Apo-E-Genotyp wurde bisher mit dem Erkrankungsalter sowie dem Vorhandensein von Demenz bei Parkinson assoziiert, wobei die Existenz von mindestens einem E4-Allel mit einem früheren Krankheitsbeginn und einem höherem Demenzrisiko assoziiert wurde.¹³⁵⁻¹³⁷ Das frühere Erkrankungsalter wurde in einer weiteren Studie zum Apo-E-Genotyp bei Parkinson mit oder ohne positiver Familienanamnese und Kontrollpersonen nicht bestätigt.¹³⁸

Das bei Familie E vorliegende klinische Bild wurde bisher bei keiner Familie mit bekannter autosomal dominant vererbter genetischer Mutation beschrieben.

Bei der von Krüger und Kollegen untersuchten norddeutschen Familie mit der A30P-Mutation im α -Synuclein-Gen handelte es sich um ein Parkinson-Syndrom, das klinisch sowie in Bildgebung und neuropsychologischer Testung einem idiopathischen Parkinson-Syndrom entsprach. Im Gegensatz zu Familie E traten kognitive Defizite häufig und früh auf. Zusätzliche neurologische Symptome wurden nicht beschrieben. Neuropathologische Befunde liegen nicht vor. Die Genotypisierung ergab für das Apolipoprotein E die Allel-Kombination E3 / E4 bei den Betroffenen, bei den Personen mit leichten neurologischen Auffälligkeiten die Kombination E3 / E3.¹³⁹ Diese Allel-Kombinationen traten auch bei den von uns beschriebenen Patienten mit familiärem Parkinson-Syndrom (Familien E bis P) auf. Analog zu unseren Befunden kam das Allel E2 bei den Patienten der A30P-Familie nicht vor.

Die Relevanz der Substitution I93M im UCHL-1 Gen, die bei einem deutschen Geschwisterpaar mit typischer Parkinson-Symptomatik in autosomal dominanter Vererbung

mit inkompletter Penetranz beschrieben wurde¹⁴⁰, ist umstritten. Details über Klinik, Bildgebung oder neuropathologische Veränderungen dieser Patienten sind nicht bekannt. Bei 229 deutschen Parkinson-Patienten inklusive 36 Probanden mit positiver Familienanamnese für Parkinson konnte diese Mutation nicht nachgewiesen werden.¹⁴¹ Daher ist bei Familie E keine Mutation im UCHL-1-Gen zu erwarten.

Denson und Wszolek beschrieben 1995 eine kanadische Familie mit deutschen Wurzeln, die sogenannte Familie A. Klinisch handelte es sich um ein typisches Parkinson-Syndrom. Bei Nachfolge-Untersuchungen zeigte sich, dass teilweise ein breiterer Phänotyp inklusive Demenz und Amyotrophie auftrat.^{142, 143} In der Bildgebung fand sich eine reduzierte striatale F-Dopa-Aufnahme. In der Autopsie wurde neben Neuronenverlust und Gliose in der Substantia nigra eine variable α -Synuclein- und tau-Pathologie gefunden sowie teils leichte Verluste der Vorderhornzellen. Nachdem Mutationen in den Genen für PARK1 und PARK3 ausgeschlossen werden konnten, wurden im LRRK2-Gen die Mutationen Y1699C und G2019S nachgewiesen, für die alle Betroffenen aus dieser Familie heterozygot waren.^{144, 145} Auch bei der hessischen Familie DE041 sowie bei Familie DE032 mit jeweils typischer Parkinson-Symptomatik lag eine Mutation im LRRK2 vor (R793M beziehungsweise I2020T).^{146, 147} Insgesamt werden Mutationen im LRRK2-Gen für etwa 13 Prozent der autosomal dominant vererbten familiären Parkinson-Syndrome verantwortlich gemacht. In bestimmten Populationen kann dieser Anteil bis zu 40 Prozent betragen.¹⁴⁸⁻¹⁵⁰ Die Mutation G2019S liegt in circa 2,8 Prozent der autosomal dominant vererbten Parkinson-Syndrome und ca. 1 Prozent der idiopathischen Parkinson-Syndrome vor. Da sich Mutationen im LRRK2-Gen bisher beim größten Anteil der autosomal dominant vererbten Parkinson-Syndrome finden und in Europa und Nordamerika weit verbreitet sind¹⁵¹, wäre eine Veränderung in diesem Gen bei Familie E am ehesten zu erwarten. Jedoch stimmt die Klinik mit den beschriebenen Fällen trotz breitem Phänotyp nicht überein.

Eine Hyperreflexie beziehungsweise Pyramidenbahnzeichen wurden in Verbindung mit Parkin-Mutationen beim autosomal rezessiv vererbten juvenilen Parkinson-Syndrom ohne Lewy-Körper-Pathologie beschrieben.¹⁵² Diese sind für über 80 Prozent der familiären Parkinson-Syndrome bei unter 20-Jährigen und circa 28 Prozent der 45- bis 55-Jährigen verantwortlich. Atypische Zeichen wie psychiatrische Manifestationen, zerebelläre und Pyramidenbahnzeichen, Neuropathie und Auffälligkeiten in der Magnetresonanztomographie wurden beobachtet. Ob sie Teil des Phänotyps von Parkin-Mutationen darstellen oder bei einigen Patienten zufällig auftraten konnte nicht geklärt werden.¹⁵³ Eine Erweiterung des

Phänotyps von Parkin-Mutationen auf ein Parkinson-Syndrom mit typischer Symptomatik und späterem Manifestationsalter (20 bis 76 Jahre) erfolgte mit der Beschreibung einer südtiroler Familie (Familie LA) mit pseudodominant vererbter Erkrankung.^{154, 155} Bei Familie LA und auch bei der deutschen Familie Pw wurde eine typische Pathologie mit Lewy-Körpern festgestellt. Bei beiden Familien lagen zusammengesetzt heterozygote Mutationen im Parkin-Gen vor. Das Parkin-bedingte Parkinson-Syndrom rückte damit in engere Beziehung zum idiopathischen Parkinson-Syndrom als bislang angenommen.^{156, 157} Aufgrund der genannten vielfältigen Erscheinungsformen kann eine Parkin-Mutation bei Familie E nicht ausgeschlossen werden.

Familien mit autosomal dominant vererbtem Parkinson-Syndrom oder Parkinson und positiver Familienanamnese für neurodegenerative Erkrankungen sollten auf mögliche Triplet-Repeat-Erkrankungen, vor allem Spinozerebelläre Ataxien, getestet werden. Die Prävalenz der spinozerebellären Ataxie Typ 2 beim familiären Parkinson wird zwischen 1,5 und 8 Prozent angegeben.¹⁵⁸ Während in der Regel eine progrediente Ataxie, verlangsamte Sakkaden sowie eine periphere Neuropathie im Vordergrund stehen, wurde bei Familien verschiedenster ethnischer Hintergründe eine spinozerebelläre Ataxie vom Parkinson-Typ mit positivem Ansprechen auf L-Dopa ohne zerebelläre Auffälligkeiten beschrieben. Die Bildgebung bestätigte bei einer Familie ein präsynaptisches dopaminerges Defizit, wie es auch beim idiopathischen Parkinson-Syndrom zu finden ist. Die Zahl der Triplet-Repeats variierte zwischen 35 und 43. Der Normwert (14 bis 31 Repeats) war damit geringfügig überschritten.^{159, 160} Charakteristische Merkmale einer Spinozerebellären Ataxie Typ 3 (auch als Machado-Joseph-Krankheit bekannt) sind je nach Unterform Pyramidenbahnzeichen, extrapyramidale Symptome, zerebelläre Symptome oder Zeichen einer Degeneration der Vorderhornzellen in verschiedener Kombination. Eine weitere Unterform ohne für Parkinson atypische Merkmale imponierte bei einer Familie mit afrikanischen Wurzeln klinisch wie ein idiopathisches Parkinson-Syndrom. Gerade die Symptomatik der bereits verstorbenen Patientin E V:21 (Ataxie sowie Pyramidenbahn- und zerebelläre Zeichen im vierten Lebensjahrzent, später im Verlauf extrapyramidale Symptome) lässt an eine CAG-Repeat-Expansion denken.¹⁶¹

Ein Parkinson-Syndrom kann auch das erste Zeichen einer Frontotemporalen Demenz mit Parkinson sein. Diese wird durch eine Mutation im Tau-Gen hervorgerufen und ebenfalls autosomal dominant vererbt. Neben motorischen Symptomen, die eher symmetrisch auftreten, in der Regel keinen Ruhetremor beinhalten und schlecht oder nicht auf L-Dopa ansprechen,

kommt es zu Verhaltensänderungen und kognitiven Einbußen. Während Exekutivfunktionen und visuokonstruktive Fähigkeiten dabei anfangs erhalten bleiben, tritt früh eine Aphasie auf.¹⁶² Das Muster der kognitiven Veränderungen der Patienten aus Familie E entspricht nicht dem typischen Verlauf einer Frontotemporalen Demenz mit Parkinson, obwohl der bereits verstorbene Patient E V:33 durch einen forcierten Alterungsprozess mit kognitiven Einbußen bis zum Mutismus auffiel. Affektstörungen traten bei Familie E jedoch früh auf. Tau-Polymorphismen werden als Suszeptibilitätsfaktoren für eine idiopathisches Parkinson-Syndrom diskutiert.¹⁶³

Weitere mögliche Suszeptibilitätsgene müssen noch bestätigt werden.^{164, 165}

Dennoch wird bei der allgäuer Familie E eine neue genetische Veränderung vermutet. Die Existenz einer noch nicht entdeckten pathogenetischen Mutation, die einen beträchtlichen Anteil scheinbar autosomal dominant vererbter Parkinson-Syndrome mit spätem Erkrankungsbeginn bedingt, ist sehr wahrscheinlich. Weltweit wurden Studien über familiäre Parkinson-Fälle mit zum aktuellen Zeitpunkt unbekannter Genetik veröffentlicht.¹⁶⁶

Bei Familie C handelt es sich um eine weit verzweigte US-amerikanische Familie, deren Vorfahren aus Norddeutschland stammen. Neben typischer Symptomatik ohne relevante kognitive Defizite, Pyramidenbahnzeichen oder andere neurologische Auffälligkeiten, traten auch posturaler Tremor und Demenz auf. In der Autopsie zeigte sich ein Neuronenverlust, Gliose und Lewy-Körper in der Substantia nigra.¹⁶⁷ Genetische Untersuchungen deuten auf eine Assoziation zum PARK3-Lokus (Chromosom 2p13) mit reduzierter Penetranz hin.¹⁶⁸ Diese Assoziation konnte bei 85 deutschen Parkinson-Patienten ohne A30P Mutation im α -Synuclein-Gen nicht nachvollzogen werden.¹⁶⁹ Der HTRA2-Lokus (PARK13) wurde durch eine Einengung des PARK3-Lokus ausgeschlossen.¹⁷⁰ Klinisch gibt es keinen Hinweis auf einen Zusammenhang mit dem Parkinson-Syndrom der Familie E.

Eine aus der Wolgaregion stammende russisch-deutsch-amerikanische Familie (Familie G) wurde erstmals von Denson und Wszolek beschrieben. Die Symptomatik umfasste alle Kardinalsymptome sowie Anosmie und teils Demenz.¹⁷¹

Vor kurzem wurden bei einer schweizer Familie die bekannten Mutationen in den Genen SNCA, LRRK2, UCH-L1, PINK, Parkin, FMR1, Progranulin und tau sowie Triplet-Repeats in SCA2 und SCA3 ausgeschlossen. Phänotyp und PET entsprachen denjenigen eines sporadischen tremor-dominanten Parkinson-Syndroms. Eine Demenz trat erst nach längerem Krankheitsverlauf auf. Darüber hinaus wurde von (koexistenter) Schizophrenie und von

essentiellen Tremor in einem anderen Zweig der Familie berichtet.¹⁷² Hier besteht eine Parallele zu der in dieser Studie beschriebenen Familie E.

Bei den meisten bekannten Mutationen ist eine eindeutige Genotyp-Phänotyp-Korrelation nicht möglich, da inter- und intrafamiliäre Unterschiede in der Klinik wie auch in der Pathologie bei der gleichen genetischen Veränderung vorliegen können. Dies hat sich beispielsweise bei Familien mit Parkin- und LRRK2-Mutationen gezeigt.¹⁷³

Die Phänotypen der einzelnen monogenetischen Parkinson-Syndrome überschneiden sich teilweise, so dass ein Rückschluss von der Klinik auf eine zugrunde liegende Mutation mit Vorbehalt zu betrachten ist.¹⁷⁴

Die Erhebung epidemiologischer Daten zum familiären Parkinson-Syndrom und bestimmten Mutationen leidet unter dieser Heterogenität und der altersassoziierten Penetranz dieser Syndrome. Darüber hinaus stellt die Parkinson-Krankheit keine homogene Entität dar. Einer scheinbar sporadischen Erkrankung kann durchaus eine genetische Basis zugrunde liegen.¹⁷⁵

Auch beim rezessiven Parkinson-Syndrom können sich heterozygote Mutationen manifestieren. Als mögliche Pathomechanismen werden Haplo-Insuffizienz, ein dominant negativer Effekt oder nichtidentifizierte Umweltfaktoren genannt.¹⁷⁶

Da sich Parkinson-Syndrome im Rahmen anderer Erkrankungen wie ein idiopathisches Parkinson-Syndrom präsentieren können und eine differentialdiagnostische Abgrenzung schwierig sein kann, müssen bei der genetischen Abklärung auch Synucleinopathien, Tauopathien und Triplet-Repeat-Erkrankungen berücksichtigt werden.^{177, 178} Die DNA-Analyse bei den Probanden aus Familie E sollte sich analog zu der oben genannten Schweizer Studie von Wider und Kollegen nicht nur auf autosomal dominant vererbte Parkinson-Gene beschränken. Auch Veränderungen in den Genen Parkin und Tau sowie eine mögliche Spinozerebelläre Ataxie sollten vor der Suche nach einer bisher unbekanntem genetischen Mutation ausgeschlossen werden.

Die hier beschriebene Studie ist in erster Linie eine Familienstudie über die allgäuer Großfamilie E. Bezüglich eines möglichen Parkinson-Syndroms konnte aufgrund der Altersverteilung nur eine Generation beurteilt werden. Die Verwandten aus den anderen Generationen hatten das in dieser Familie vorliegende Manifestationsalter noch nicht erreicht oder waren bereits verstorben. Bei letzteren musste auf vorliegende Krankenakten oder mündliche Überlieferungen zurückgegriffen werden.

Aus der Generation des Indexpatienten waren nicht alle Verwandten zu einer Teilnahme an der Studie mit allen geplanten Untersuchungen bereit. Insgesamt konnte eine Teilnehmerzahl von 43 Personen aus zwei Generationen erreicht werden. Diese große Anzahl untersuchter Familienmitglieder gewährleistet, dass möglichst wenig krankheitsrelevante Details und Parkinson-Patienten im präklinischen Stadium, die sich ihrer Erkrankung nicht bewusst sind, übersehen wurden. Diese präklinischen Fälle würden beim alleinigen Vorliegen der Familienanamnese nicht erfasst werden. Darüber hinaus darf nicht davon ausgegangen werden, dass alle Probanden über den Krankheitsstatus ihrer Verwandten informiert sind. Falschinformationen aus der Familienanamnese wurde durch die Untersuchung möglichst vieler Verwandter ebenfalls vorgebeugt.

Der Familienstammbaum wurde mit Hilfe von Dokumenten aus kirchlichen Archiven und Angaben aus der Familienanamnese aller Probanden angefertigt und von diesen überprüft.

Fast alle Probanden aus Familie E wurden innerhalb von zwei Jahren zweimal gesehen. Mögliche Fehlinterpretationen bei der ersten Untersuchung konnten somit revidiert werden. Unter den Probanden befanden sich nur drei Patienten mit manifestem Parkinson-Syndrom. Diese geringe Zahl ist besonders im Hinblick auf intraindividuelle Unterschiede in der Ausprägung eines Syndroms von Nachteil. Ein weiterer Patient mit der Diagnose Parkinson war bereits verstorben. Bei ihm waren nicht alle in dieser Studie vorgesehenen Untersuchungen durchgeführt worden. Einer Autopsie hatten die Verwandten nicht zugestimmt, weshalb eine neuropathologische Bestätigung der Diagnose fehlte. Die vier Patienten wurden vom gleichen Facharzt untersucht. Die Diagnose eines Parkinson-Syndroms wurde klinisch nach den Kriterien von Gelb und Kollegen gestellt und durch Befunde aus der Bildgebung gestützt. Ein Apomorphintest wurde nicht durchgeführt. Die Patienten profitierten von der Verabreichung von L-Dopa beziehungsweise Dopaminagonisten. Die Endgültige Diagnose kann somit erst beim Vorliegen einer Autopsie gestellt werden. Da sich diese vier Patienten in verschiedenen Krankheitsstadien befanden, konnte der Verlauf der Erkrankung gut nachvollzogen werden.

Die einzelnen durchgeführten Untersuchungen wurden so zusammengestellt, dass möglichst effizient sowohl eine Abgrenzung des Parkinson-Syndroms zur Multisystematrophie (Schellong Test, Frage nach Inkontinenz oder Obstipation) und Demenz mit Lewy-Körper beziehungsweise Frontotemporalen Demenz mit Parkinson (Neuropsychologische Testung) als auch eine Identifikation potentieller präklinischer Fälle (klinische Untersuchung, Beck'sches Depressionsinventar, olfaktorische Testung) möglich war.

Dabei wurden teils eigens zusammengestellte Testbatterien verwendet, die einen Vergleich mit anderen Studien erschweren. So wurde bei der olfaktorischen Testung mittels Sniffin' Sticks auf die Bestimmung der Geruchsschwelle verzichtet, da die Ergebnisse der Schwellentestung in einer deutschen Studie gut mit den Ergebnissen aus der Identifikationstestung korrelierten und die Identifikationstestung mit einer Sensitivität und Spezifität von 90 Prozent Patienten gut von Kontrollen unterschied.¹⁷⁹ Bei der neuropsychologischen Testung wurden Untertests aus dem Hamburg-Welchser-Intelligenztest für Erwachsene mit anderen Tests kombiniert um mögliche Defizite in den für Parkinson relevanten kognitiven Bereiche zu untersuchen.

Probanden mit Soft signs erhielten keine DAT-SPECT-Untersuchung, da die alleinige Durchführung der Untersuchung unabhängig vom Ergebnis zu einer Beunruhigung und Stigmatisierung dieser Probanden geführt hätte. Um dies zu vermeiden und nicht auf die Daten aus der Bildgebung verzichten zu müssen, hätte bei allen Probanden eine MRT zum Ausschluss anderer Differentialdiagnosen sowie eine DAT-SPECT zur Darstellung eines präsynaptischen dopaminergen Defizits durchgeführt werden müssen. Damit wäre eine Aussage über einen Zusammenhang zwischen den beobachteten Symptomen und einem beginnenden Parkinson-Syndrom möglich gewesen.

Zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Arbeit standen die Ergebnisse aus der DNA-Analyse noch aus. Asymptomatische Carrier und präklinische Stadien wurden daher unter Umständen als unauffällig eingestuft. Einzelne Soft Signs, die auch im Rahmen anderer Erkrankungen auftreten können, wurden in Zusammenhang mit Parkinson gebracht. Eine Bestätigung des Vererbungsmodus sowie Angaben zur Penetranz fehlen ebenfalls. Diese Lücken können mit Hilfe der Ergebnisse aus der genetischen Analyse geschlossen werden. Des Weiteren können die fehlenden Resultate Aufschluss darüber geben, ob es sich bei den Probanden mit Psychose und / oder Tremor um andere Manifestationsformen der gleichen genetischen Veränderung handelt und ob der Phänotyp einer bekannten Mutation erweitert werden muss.

Da die Aussagekraft der gefundenen Daten und der genetischen Analyse mit der Zahl der Probanden steigt, wurde über Selbsthilfegruppen nach weiteren Parkinson-Fällen mit Abstammung aus dem Allgäuer Raum gesucht. Es konnte kein Zusammenhang zur Familie E hergestellt werden. Da keine flächendeckende Suche durchgeführt wurde, kann es weitere familiäre Parkinson-Fälle mit Verbindung zu Familie E und / oder ähnlicher Klinik geben, die nicht identifiziert wurden. Die Familien der Probanden aus den Selbsthilfegruppen wurden - abgesehen von den Ehefrauen die als Kontrollen für die genetische Untersuchung dienen

sollten - nicht untersucht. Es lagen lediglich Angaben aus der Familienanamnese vor. Um mögliche kognitive Defizite aufzudecken wurde der Mini-Mental-Status-Test durchgeführt. Auf eine komplette neuropsychologische Testung sowie eine Riechtestung wurde verzichtet. Diese beiden Tests hatten bei Familie E vor allem dazu gedient, Probanden mit Soft Signs aufzuspüren und das genaue Profil der Erkrankung zu charakterisieren. Das reduzierte Untersuchungsprogramm bei den Probanden aus den Familien F bis P sollte als Screening auf mögliche Gemeinsamkeiten zu Familie E dienen.

5 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wird eine allgäuer Großfamilie (Familie E) mit Parkinson-Syndrom beschrieben. Die Vorfahren dieser Familie wurden mit Hilfe von Dokumenten aus kirchlichen Archiven bis ins 17. Jahrhundert zurückverfolgt. 43 Probanden aus dieser Familie nahmen an der Studie teil. Bei ihnen wurde eine ausführliche Familienanamnese erhoben. Sie wurden klinisch durch einen Facharzt für Neurologie untersucht. Die Geruchsfunktion wurde mit Hilfe der Sniffin' Sticks ermittelt. Für die neuropsychologische Evaluation wurde eine eigene Testbatterie aus Trail Making Test A und B, Ruff 2 & 7, Mosaik Test, Zahlen-Symbol-Test, Gemeinsamkeiten Finden, Regensburger Wortflüssigkeitstest und Rey Complex Figure Copy Test zusammengestellt. Bei den Patienten wurden eine DAT- und ein IBZM-SPECT sowie eine MRT durchgeführt. Von weiteren, bereits verstorbenen Verwandten lagen Krankenakten vor.

Zwei Cousins aus Familie E zeigten gegen Ende des fünften Lebensjahrzehnts klinische Symptome eines typischen Parkinson-Syndroms. Darüber hinaus existierten Pyramidenbahnzeichen mit gesteigerten Reflexen, verbreiterten Reflexzonen und Babinski-Zeichen. Auffallend war eine faziale Asymmetrie. Depressionen traten in der Familie gehäuft auf. Die Patienten hatten bereits in frühen Krankheitsstadien milde kognitive Defizite in den Bereichen Aufmerksamkeit und Konzentration sowie bei visuokonstruktiven Fähigkeiten. Eine längere Erkrankungsdauer korrelierte mit schlechteren Ergebnissen in den jeweiligen Tests. Bei einem bereits verstorbenen dritten Patienten gingen diese Defizite und eine Logopenie im Verlauf der Erkrankung in eine schwere Demenz und Mutismus über. Er war durch einen forcierten Alterungsprozess aufgefallen. Das Ausmaß der olfaktorischen Defizite war unabhängig von Krankheitsdauer. Eine autonome Dysregulation stand nicht im Vordergrund des Krankheitsbildes bei Familie E. Die Patienten sprachen anfangs gut auf L-Dopa und Dopaminagonisten an.

In einem anderen Zweig der Familie wurde ein weiterer 64-jähriger Patient mit der Diagnose eines Parkinson-Syndroms sowie zwei Brüder mit familiärem essentiellen Tremor identifiziert. Ein fünfter Patient (64 Jahre) zeigte seit dem Alter von 37 Jahren eine Variante des Phänotyps mit Psychose und bilateralem Tremor seit seiner Jugend. Eine Psychose wurde auch bei einem weiteren Cousin und einem Onkel beschrieben.

Soft signs des familiären Syndroms fanden sich bei neun weiteren Familienmitglieder im Alter von 35 bis 66 Jahren, während 24 weitere im Alter von 22 bis 71 Jahren als symptomfrei betrachtet wurden.

Die DAT- und IBZM-SPECT- Untersuchungen lieferten für Parkinson typische Befunde mit asymmetrischem präsynaptischem Defizit in Caudatum und Putamen ohne relevante postsynaptische Beteiligung bei altersentsprechendem MRT.

Eine phänotypische Übereinstimmung konnte weder bei weiteren aus dem Allgäu stammenden Patienten noch bei den in der Literatur beschriebenen Familien mit bekannten Mutationen gefunden werden.

Die genetische Analyse bei Familie E sollte neben den autosomal-dominant vererbten Parkinson-Genen (α -Synuclein, UCHL-1, LRRK2) auch Parkin, SCA2 und SCA3 sowie Tau berücksichtigen.

Die Ergebnisse werden zeigen, ob der Phänotyp einer bekannten Mutation um die bei Familie E zusätzlich vorliegenden Symptome erweitert werden muss. Asymptomatische Carrier, Carrier die noch nicht das Manifestationsalter des familiären Syndroms erreicht haben und Familienmitglieder mit anderen Manifestationsformen des gleichen genetischen Defektes können identifiziert werden. Daraus können wertvolle Informationen über den Verlauf der Erkrankung gewonnen werden.

Erst nachdem ausgeschlossen werden kann dass eine bereits bekannte Mutation vorliegt, sollte nach neuen genetischen Veränderungen bei Familie E gesucht werden. In der Literatur finden sich weitere Familien mit deutschen Wurzeln, bei denen diese Ausschlussdiagnostik bereits erfolgt ist. Die Existenz einer bisher noch nicht entdeckten pathogenetische Mutation ist damit wahrscheinlich.

6 Anlagen

6.1 Flyer zum Projekt

Parkinson aktuell

In Deutschland leiden etwa eine Viertelmillion Menschen am Parkinson-Syndrom.

Wie beim idiopathischen Morbus Parkinson sind **Akinese, Rigor und Tremor** die Kardinalsymptome des Parkinson-Syndroms.

Die Ursachen sind vielfältig und reichen von postenzephalitisch über toxisch bis hin zu zerebraler Ischämie.

Früher ging man davon aus, dass das Parkinson-Syndrom nicht erblich ist und altersbedingt auftritt. Mittlerweile sind jedoch familiär gehäufte Fälle bekannt.

Es wurden bereits **sechs verschiedene genetische Faktoren** entdeckt, die bei der Krankheitsauslösung eine Rolle spielen.

Vermutlich führen erst mehrere Faktoren zusammen zum Ausbruch der Krankheit.



Man geht außerdem immer mehr davon aus, dass sie auch bei der Mehrzahl der Patienten, die an einer sporadischen Form des Parkinson-Syndroms leiden, von Bedeutung sind.

Familiärer Parkinson im Allgäu

In einem gemeinsamen Projekt von Forschern der Universitäten München und Regensburg will man ein weiteres Parkinson-Gen im Allgäu finden.

Im Ost-Allgäu vermuten wir eine Häufung von **Parkinson**.



Charakteristika:

- ein für Parkinson typisches Erkrankungsbild
- gesteigerte Reflexe
- ein abnormes Babinski-Zeichen

Manche Patienten können aufgrund dieser Symptome die Diagnose einer Multisystematrophie haben.

Dies könnte ein wichtiges neues Bindeglied im molekularen Parkinson-Puzzle sein.

Es gilt keine Zeit zu verlieren, denn bisher gibt es keine Behandlung, die an den Ursachen des Parkinsons ansetzt.

Ziel des Projekts

Die weitere Entschlüsselung der Genetik kann wertvolle **neue Angriffspunkte in der Therapie des Parkinson-Syndroms** liefern.

Dazu sind wir auf Ihre Mitarbeit angewiesen. Bitte setzen Sie sich mit uns in Verbindung wenn Sie Patienten mit den oben angegebenen Symptomen haben.

Der Erfolg des Projektes kommt Ihren Patienten zu Gute.

Verantwortliche

Prof. Dr. med. T. Meitinger

GSF - Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit in der Helmholtz-Gemeinschaft, TU München, Direktor des Instituts für Humangenetik



Verantwortliche

Dr. med. Hans-Hermann Klünemann



Facharzt für Neurologie, Psychiatrie und Psychotherapie

Studium der Medizin in Freiburg und New York von 1986 bis 1993. Stipendiat der Studienstiftung des Deutschen Volkes und des Biomedical Sciences Exchange Program.

1995-2000 Facharzt Ausbildung zum Neurologen in den USA. Ab 2002 Arbeitsgruppenleiter an der Regensburger Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, seit 2005 als Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie.

Cand. med. Katrin Hulla



Studium der Medizin in Regensburg seit 2002

Kontakt und weitere Informationen

Anschrift:

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Regensburg

am Bezirksklinikum Regensburg

Universitätsstraße 84

93053 Regensburg

Kontakt:

Dr. med. H. Klünemann

Tel: 0941 / 941-1221

Fax: 0941 / 941 - 1235

E-Mail: hans.kluenemann@medbo.de

und

Cand. med. Katrin Hulla

Tel. 0178 9752459

Fax: 01212-5 -108-73-072

E-mail: khulla@web.de



Familiärer Parkinson im Allgäu



Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Regensburg am Bezirksklinikum (Direktor: Prof. Dr. med. H. E. Klein)

GSF - Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit in der Helmholtz-Gemeinschaft, TU München, Institut für Humangenetik (Direktor: Prof. Dr. med. T. Meitinger)

6.2 Neuropsychologische Tests

Mini-Mental-Status-Test

Mini-Mental-Status-Test MMST

Name _____ Alter _____ Jahre

Testdatum _____ Geschlecht: männl. weibl.

Schulbildung _____ Beruf _____

1. Orientierung

	Score
1. Jahr	<input type="checkbox"/>
2. Jahreszeit	<input type="checkbox"/>
3. Datum	<input type="checkbox"/>
4. Wochentag	<input type="checkbox"/>
5. Monat	<input type="checkbox"/>
6. Bundesland/Kanton	<input type="checkbox"/>
7. Land	<input type="checkbox"/>
8. Stadt/Ortschaft	<input type="checkbox"/>
9. Klinik/Spital/Praxis/Altersheim	<input type="checkbox"/>
10. Stockwerk	<input type="checkbox"/>

2. Merkfähigkeit

11. „Auto“	<input type="checkbox"/>
12. „Blume“	<input type="checkbox"/>
13. „Kerze“	<input type="checkbox"/>

Anzahl der Versucher bis zur vollständigen Reproduktion der 3 Wörter:

3. Aufmerksamkeit

14. „93“	<input type="checkbox"/>
15. „86“	<input type="checkbox"/>
16. „79“	<input type="checkbox"/>
17. „72“	<input type="checkbox"/>
18. „65“	<input type="checkbox"/>

In Ausnahmefällen alternativ bei mathematisch ungebildeten Personen:

19. o - i - d - a - r (max. 5 Punkte)

4. Erinnerungsfähigkeit

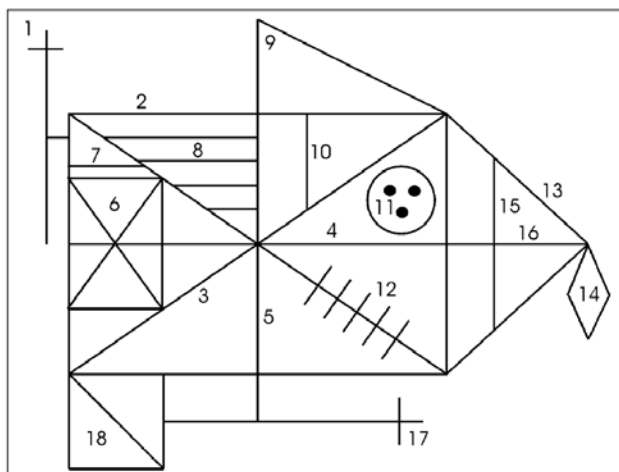
20. „Auto“	<input type="checkbox"/>
21. „Blume“	<input type="checkbox"/>
22. „Kerze“	<input type="checkbox"/>

5. Sprache

23. Armbanduhr benennen	<input type="checkbox"/>
24. Bleistift benennen	<input type="checkbox"/>
25. Nachsprechen des Satzes: „Sie leiht mir kein Geld mehr“	<input type="checkbox"/>
26. Kommandos befolgen: -Blatt Papier in die rechte Hand, -in der Mitte falten, -auf den Boden legen	<input type="checkbox"/>
27. Anweisung auf der Rückseite dieses Blattes vorlesen und befolgen	<input type="checkbox"/>
28. Schreiben eines vollständigen Satzes (Rückseite)	<input type="checkbox"/>
29. Nachzeichnen (s. Rückseite)	<input type="checkbox"/>

Gesamtpunktwert:

Rey Complex Figure Copy Test



	Figurbereich
1	Kreuz links oben außen
2	Grundrechteck
3	Diagonalkreuz innen
4	Horizontale Mittellinie
5	Vertikale Mittellinie
6	Kleines Rechteck links innen
7	Strich über 6
8	4 parallele Linien innen links oben
9	Dreieck oben angesetzt
10	Vertikale Linie unter 9, innen
11	Kreis mit 3 Punkten
12	5 Striche im Kreuz unten
13	Dreieck rechts außen angesetzt
14	Diamant
15	Vertikale Linie im Dreieck 13
16	Horizontale Linie im Dreieck 13
17	Kreuz außen unten
18	Rechteck unten außen angesetzt

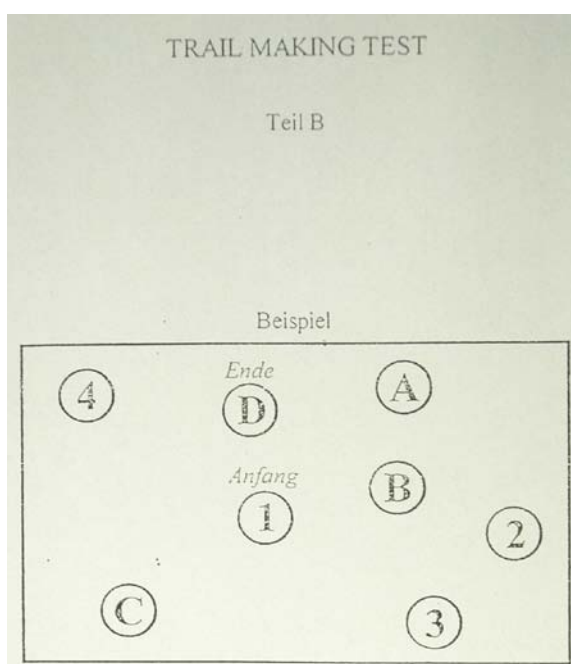
Ruff 2 & 7 Test

Der 2 und 7 Test
Übungsblatt

2 G O X C 7 M J 7 H Z R N G A S 2 Y W Q 2 L H B Z G J N V 7 E T 2 P R V M J H S T Q 2 C 7 K L W C 7
X M T 7 K T R 2 A V P I W O C 2 G J 7 L S 2 B N V W 7 T O X R 2 P H 7 F D A B M 2 W H K A S T 2 O P
H W E P 2 T R N E Q X 2 P K L 7 P K 7 Z C V 7 2 Z 7 E T G H L K S D I N 7 S 2 W I S N 7 T B M O P W

3 1 0 7 8 9 4 4 7 0 5 3 7 6 3 8 1 5 2 3 6 5 6 9 7 0 8 9 1 5 7 8 4 3 6 2 8 6 3 2 8 6 1 5 4 2 8 0 9 1
2 9 1 8 9 2 8 1 3 7 6 4 5 3 7 8 0 4 6 7 9 6 2 9 1 2 8 3 9 1 8 3 7 8 9 4 6 5 9 1 4 7 0 8 6 7 1 3 0 3
9 1 0 2 3 3 8 9 4 1 2 6 5 5 3 5 7 6 8 9 5 7 0 5 9 6 1 7 1 3 2 5 9 2 8 3 1 2 8 3 3 1 4 3 8 9 4 6 2 5

Trail Making Test A & B



Regensburger Wortflüssigkeits-Test

RWT Paradigma: Formallexikalische Wortflüssigkeit

Untertest: S-Wörter P-Wörter M-Wörter K-Wörter B-Wörter

Name A.G. Alter 47 Jahre

Testdatum 19.11.1998 Geschlecht männlich weiblich

Schulbildung Hauptschule Beruf Hausfrau

Wörter	1. Minute		2. Minute	
	✓	Wörter	✓	Wörter
segeln	✓	singen	✓	Sonne R Sand ✓
selig	✓	sonnen	✓	sagen R Symbol ✓
sagen	✓	siegen	✓	Salz ✓
Sache	✓	senden	✓	Suppe ✓
		Semmel	✓	sauer ✓

	Rohwerte			Prozentrang	
	1. Minute	2. Minute	Σ1.+2. Minute	1. Minute	Σ1.+2. Minute
korrekte Wörter (✓)			14		8
Repetitionen (R)			2		
Regelbrüche (RB)			0		

RWT Paradigma: Formallexikalischer Kategorienwechsel

Untertest: G-R H-T

Name A.G. Alter 47 Jahre

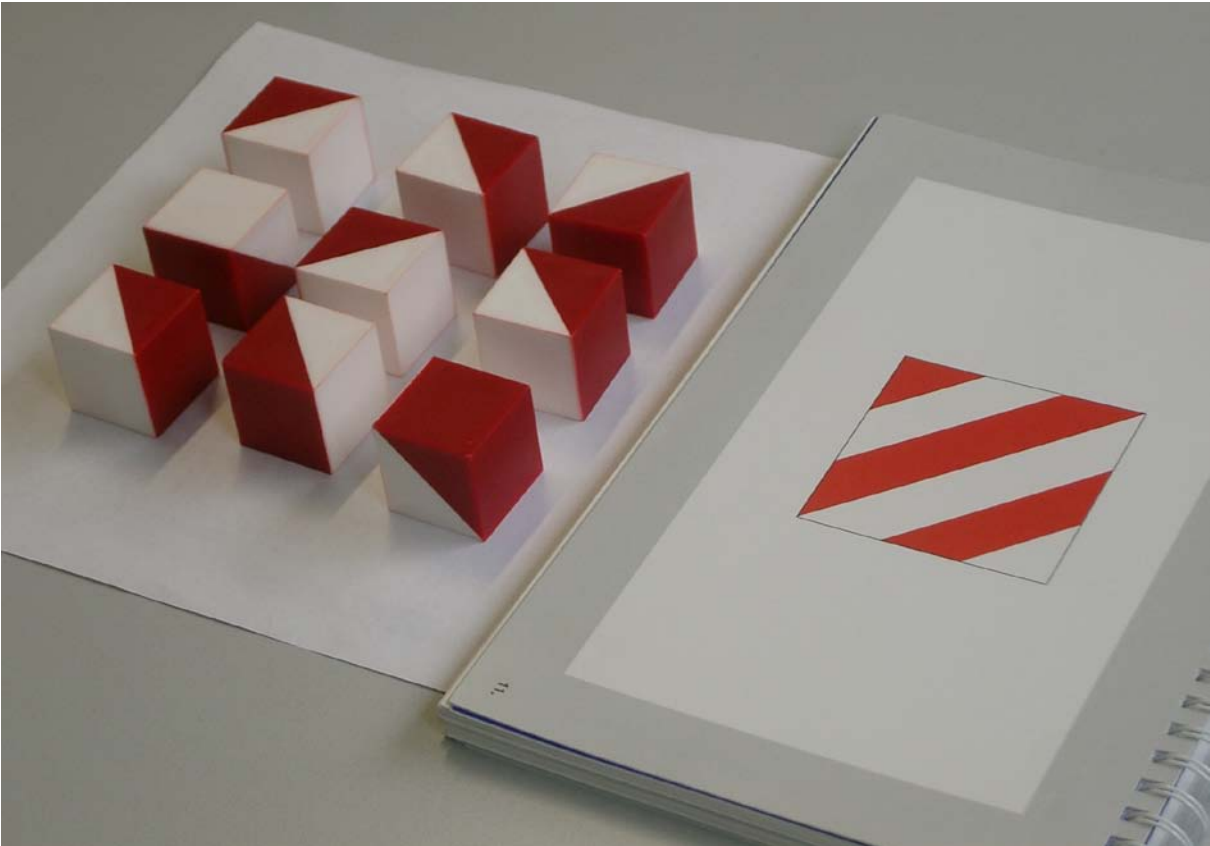
Testdatum 19.11.1998 Geschlecht männlich weiblich

Schulbildung Hauptschule Beruf Hausfrau

1. Buchstabe	1. Minute		2. Minute	
	✓	2. Buchstabe	✓	2. Buchstabe
Gold	✓	rot	✓	getragen ✓ Rasen ✓
grün	✓	reif	✓	gießen ✓ säckeln ✓
geben	✓	reden	✓	Gleichnis ✓

	Rohwerte			Prozentrang	
	1. Minute	2. Minute	Σ1.+2. Minute	1. Minute	Σ1.+2. Minute
korrekte Wörter (✓)			11		2
Repetitionen (R)			0		
einfache Regelbrüche (RB)			0		
Kategorienperseverationen (KP)			0		
Kategorienfehler (KF)			0		

Mosaiktest



7 Literaturverzeichnis

- (1) Tyler LT. A History of Parkinson's Disease. In: Koller WC, editor. *Handbook of Parkinson's Disease*. 2nd ed. Kansas City, USA: Marcel Dekker Inc; 1992. p. 1-34.
- (2) EHRINGER H, HORNYKIEWICZ O. [Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system.]. *Klin Wochenschr* 1960 December 15;38:1236-9.
- (3) Birkmayer W, HORNYKIEWICZ O. [The L-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA) effect in Parkinson's syndrome in man: On the pathogenesis and treatment of Parkinson akinesia.]. *Arch Psychiatr Nervenkr Z Gesamte Neurol Psychiatr* 1962;203:560-74.
- (4) OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man). Parkinson Disease #168600. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=168600> 2007.
- (5) Dickson DW. Neuropathology of Parkinsonian Disorders. In: Jankovic JJ, Tolosa E, editors. *Parkinson's Disease & Movement Disorders*. 4th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 256-69.
- (6) Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. First of two parts. *N Engl J Med* 1998 October 8;339(15):1044-53.
- (7) Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. First of two parts. *N Engl J Med* 1998 October 8;339(15):1044-53.
- (8) Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. First of two parts. *N Engl J Med* 1998 October 8;339(15):1044-53.
- (9) Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del TK. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 2004 October;318(1):121-34.
- (10) Olanow CW, Perl DP, DeMartino GN, McNaught KS. Lewy-body formation is an aggregates-related process: a hypothesis. *Lancet Neurol* 2004 August;3(8):496-503.
- (11) Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. First of two parts. *N Engl J Med* 1998 October 8;339(15):1044-53.
- (12) Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991 October;114 (Pt 5):2283-301.
- (13) Ceballos-Baumann AO. Idiopathisches Parkinson-Syndrom: Grundlagen, Medikamente, Therapieeinleitung. In: Abele M, editor. *Bewegungsstörungen*. 2., aktualisierte und erw. Aufl. ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2005. p. 33-65.
- (14) Dawson TM, Dawson VL. Molecular pathways of neurodegeneration in Parkinson's disease. *Science* 2003 October 31;302(5646):819-22.

- (15) *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. 3. überarbeitete Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005.
- (16) *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. 3. überarbeitete Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005.
- (17) Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999 January;56(1):33-9.
- (18) Furtado S, Farrer M, Tsuboi Y, Klimek ML, de IF-F, Hussey J, Lockhart P, Calne DB, Suchowersky O, Stoessl AJ, Wszolek ZK. SCA-2 presenting as parkinsonism in an Alberta family: clinical, genetic, and PET findings. *Neurology* 2002 November 26;59(10):1625-7.
- (19) *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. 3. überarbeitete Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005.
- (20) Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999 January;56(1):33-9.
- (21) Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999 January;56(1):33-9.
- (22) Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967 May;17(5):427-42.
- (23) Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stebbins GT, Stern MB, Tilley BC, Dodel R, Dubois B, Holloway R, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang AE, Lees A, Leurgans S, LeWitt PA, Nyenhuis D, Olanow CW, Rascol O, Schrag A, Teresi JA, Van Hilten JJ, LaPelle N. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Mov Disord* 2007 January;22(1):41-7.
- (24) The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord* 2003 July;18(7):738-50.
- (25) Pirker W, Brücke T. *SPECT in der Diagnostik von Parkinson-Syndromen*. Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie 5[2], 9-20. 2004. Gablitz, Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT.
Ref Type: Magazine Article
- (26) *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. 3. überarbeitete Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005.
- (27) de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006 June;5(6):525-35.
- (28) de Rijk MC, Launer LJ, Berger K, Breteler MM, Dartigues JF, Baldereschi M, Fratiglioni L, Lobo A, Martinez-Lage J, Trenkwalder C, Hofman A. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 2000;54(11 Suppl 5):S21-S23.

- (29) Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, Marshall FJ, Ravina BM, Schifitto G, Siderowf A, Tanner CM. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology* 2007 January 30;68(5):384-6.
- (30) de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006 June;5(6):525-35.
- (31) de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006 June;5(6):525-35.
- (32) Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, Priyadarshi SS. Environmental risk factors and Parkinson's disease: a metaanalysis. *Environ Res* 2001 June;86(2):122-7.
- (33) Seidler A, Hellenbrand W, Robra BP, Vieregge P, Nischan P, Joerg J, Oertel WH, Ulm G, Schneider E. Possible environmental, occupational, and other etiologic factors for Parkinson's disease: a case-control study in Germany. *Neurology* 1996 May;46(5):1275-84.
- (34) Zorzon M, Capus L, Pellegrino A, Cazzato G, Zivadinov R. Familial and environmental risk factors in Parkinson's disease: a case-control study in north-east Italy. *Acta Neurol Scand* 2002 February;105(2):77-82.
- (35) Vieregge P, Hagenah J, Heberlein I, Klein C, Ludin HP. Parkinson's disease in twins: a follow-up study. *Neurology* 1999 August 11;53(3):566-72.
- (36) Logroscino G. The role of early life environmental risk factors in Parkinson disease: what is the evidence? *Environ Health Perspect* 2005 September;113(9):1234-8.
- (37) de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006 June;5(6):525-35.
- (38) Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. First of two parts. *N Engl J Med* 1998 October 8;339(15):1044-53.
- (39) Ragonese P, Salemi G, Morgante L, Aridon P, Epifanio A, Buffa D, Scoppa F, Savettieri G. A case-control study on cigarette, alcohol, and coffee consumption preceding Parkinson's disease. *Neuroepidemiology* 2003 September;22(5):297-304.
- (40) Logroscino G. The role of early life environmental risk factors in Parkinson disease: what is the evidence? *Environ Health Perspect* 2005 September;113(9):1234-8.
- (41) Scott WK, Zhang F, Stajich JM, Scott BL, Stacy MA, Vance JM. Family-based case-control study of cigarette smoking and Parkinson disease. *Neurology* 2005 February 8;64(3):442-7.
- (42) Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. First of two parts. *N Engl J Med* 1998 October 8;339(15):1044-53.
- (43) Parain K, Hapdey C, Rousselet E, Marchand V, Dumery B, Hirsch EC. Cigarette smoke and nicotine protect dopaminergic neurons against the 1-methyl-4-phenyl-

- 1,2,3,6-tetrahydropyridine Parkinsonian toxin. *Brain Res* 2003 September 12;984(1-2):224-32.
- (44) Zorzon M, Capus L, Pellegrino A, Cazzato G, Zivadinov R. Familial and environmental risk factors in Parkinson's disease: a case-control study in north-east Italy. *Acta Neurol Scand* 2002 February;105(2):77-82.
- (45) Di FA, Tassorelli C, De MM, Chien HF, Ferreira J, Rohe CF, Riboldazzi G, Antonini A, Albani G, Mauro A, Marconi R, Abbruzzese G, Lopiano L, Fincati E, Guidi M, Marini P, Stocchi F, Onofri M, Toni V, Tinazzi M, Fabbrini G, Lamberti P, Vanacore N, Meco G, Leitner P, Uitti RJ, Wszolek ZK, Gasser T, Simons EJ, Breedveld GJ, Goldwurm S, Pezzoli G, Sampaio C, Barbosa E, Martignoni E, Oostra BA, Bonifati V. Comprehensive analysis of the LRRK2 gene in sixty families with Parkinson's disease. *Eur J Hum Genet* 2006 March;14(3):322-31.
- (46) Sveinbjornsdottir S, Hicks AA, Jonsson T, Petursson H, Gugmundsson G, Frigge ML, Kong A, Gulcher JR, Stefansson K. Familial aggregation of Parkinson's disease in Iceland. *N Engl J Med* 2000 December 14;343(24):1765-70.
- (47) Tanner CM, Ottman R, Goldman SM, Ellenberg J, Chan P, Mayeux R, Langston JW. Parkinson disease in twins: an etiologic study. *JAMA* 1999 January 27;281(4):341-6.
- (48) Piccini P, Burn DJ, Ceravolo R, Maraganore D, Brooks DJ. The role of inheritance in sporadic Parkinson's disease: evidence from a longitudinal study of dopaminergic function in twins. *Ann Neurol* 1999 May;45(5):577-82.
- (49) Piccini P, Burn DJ, Ceravolo R, Maraganore D, Brooks DJ. The role of inheritance in sporadic Parkinson's disease: evidence from a longitudinal study of dopaminergic function in twins. *Ann Neurol* 1999 May;45(5):577-82.
- (50) Wirdefeldt K, Gatz M, Schalling M, Pedersen NL. No evidence for heritability of Parkinson disease in Swedish twins. *Neurology* 2004 July 27;63(2):305-11.
- (51) Vieregge P, Hagenah J, Heberlein I, Klein C, Ludin HP. Parkinson's disease in twins: a follow-up study. *Neurology* 1999 August 11;53(3):566-72.
- (52) Marder K, Levy G, Louis ED, Mejia-Santana H, Cote L, Andrews H, Harris J, Waters C, Ford B, Frucht S, Fahn S, Ottman R. Familial aggregation of early- and late-onset Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003 October;54(4):507-13.
- (53) Scott WK, Yamaoka LH, Stajich JM, Scott BL, Vance JM, Roses AD, Pericak-Vance MA, Watts RL, Nance M, Hubble J, Koller W, Stern MB, Colcher A, Allen FH, Jr., Hiner BC, Jankovic J, Ondo W, Laing NG, Mastaglia F, Goetz C, Pappert E, Small GW, Masterman D, Haines JL, Davies TL. The alpha-synuclein gene is not a major risk factor in familial Parkinson disease. *Neurogenetics* 1999 September;2(3):191-2.
- (54) Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, Pike B, Root H, Rubenstein J, Boyer R, Stenroos ES, Chandrasekharappa S, Athanassiadou A, Papapetropoulos T, Johnson WG, Lazzarini AM, Duvoisin RC, Di IG, Golbe LI,

- Nussbaum RL. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997 June 27;276(5321):2045-7.
- (55) Zarranz JJ, Alegre J, Gomez-Esteban JC, Lezcano E, Ros R, Ampuero I, Vidal L, Hoenicka J, Rodriguez O, Atares B, Llorens V, Gomez TE, del ST, Munoz DG, de Yébenes JG. The new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. *Ann Neurol* 2004 February;55(2):164-73.
- (56) Ibanez P, Bonnet AM, Debarges B, Lohmann E, Tison F, Pollak P, Agid Y, Durr A, Brice A. Causal relation between alpha-synuclein gene duplication and familial Parkinson's disease. *Lancet* 2004 September 25;364(9440):1169-71.
- (57) Chartier-Harlin MC, Kachergus J, Roumier C, Mouroux V, Douay X, Lincoln S, Levecque C, Larvor L, Andrieux J, Hulihan M, Waucquier N, Defebvre L, Amouyel P, Farrer M, Destee A. Alpha-synuclein locus duplication as a cause of familial Parkinson's disease. *Lancet* 2004 September 25;364(9440):1167-9.
- (58) Muentner MD, Forno LS, HORNYKIEWICZ O, Kish SJ, Maraganore DM, Caselli RJ, Okazaki H, Howard FM, Jr., Snow BJ, Calne DB. Hereditary form of parkinsonism--dementia. *Ann Neurol* 1998 June;43(6):768-81.
- (59) Singleton AB, Farrer M, Johnson J, Singleton A, Hague S, Kachergus J, Hulihan M, Peuralinna T, Dutra A, Nussbaum R, Lincoln S, Crawley A, Hanson M, Maraganore D, Adler C, Cookson MR, Muentner M, Baptista M, Miller D, Blancato J, Hardy J, Gwinn-Hardy K. alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science* 2003 October 31;302(5646):841.
- (60) Leroy E, Boyer R, Auburger G, Leube B, Ulm G, Mezey E, Harta G, Brownstein MJ, Jonnalagada S, Chernova T, Dehejia A, Lavedan C, Gasser T, Steinbach PJ, Wilkinson KD, Polymeropoulos MH. The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature* 1998 October 1;395(6701):451-2.
- (61) Zhang J, Hattori N, Giladi N, Mizuno Y. Failure to find mutations in ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 gene in familial Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2000 October 1;6(4):199-200.
- (62) Nichols WC, Pankratz N, Hernandez D, Paisan-Ruiz C, Jain S, Halter CA, Michaels VE, Reed T, Rudolph A, Shults CW, Singleton A, Foroud T. Genetic screening for a single common LRRK2 mutation in familial Parkinson's disease. *Lancet* 2005 January 29;365(9457):410-2.
- (63) Whaley NR, Uitti RJ, Dickson DW, Farrer MJ, Wszolek ZK. Clinical and pathologic features of families with LRRK2-associated Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 2006;(70):221-9.
- (64) Goldwurm S, Di FA, Simons EJ, Rohe CF, Zini M, Canesi M, Tesi S, Zecchinelli A, Antonini A, Mariani C, Meucci N, Sacilotto G, Sironi F, Salani G, Ferreira J, Chien HF, Fabrizio E, Vanacore N, Dalla LA, Stocchi F, Diroma C, Lamberti P, Sampaio C, Meo G, Barbosa E, Bertoli-Avella AM, Breedveld GJ, Oostra BA, Pezzoli G, Bonifati V. The G6055A (G2019S) mutation in LRRK2 is frequent in

- both early and late onset Parkinson's disease and originates from a common ancestor. *J Med Genet* 2005 November;42(11):e65.
- (65) Zabetian CP, Hutter CM, Yearout D, Lopez AN, Factor SA, Griffith A, Leis BC, Bird TD, Nutt JG, Higgins DS, Roberts JW, Kay DM, Edwards KL, Samii A, Payami H. LRRK2 G2019S in families with Parkinson disease who originated from Europe and the Middle East: evidence of two distinct founding events beginning two millennia ago. *Am J Hum Genet* 2006 October;79(4):752-8.
- (66) Kachergus J, Mata IF, Hulihan M, Taylor JP, Lincoln S, Aasly J, Gibson JM, Ross OA, Lynch T, Wiley J, Payami H, Nutt J, Maraganore DM, Czystewski K, Styczynska M, Wszolek ZK, Farrer MJ, Toft M. Identification of a novel LRRK2 mutation linked to autosomal dominant parkinsonism: evidence of a common founder across European populations. *Am J Hum Genet* 2005 April;76(4):672-80.
- (67) Khan NL, Jain S, Lynch JM, Pavese N, bou-Sleiman P, Holton JL, Healy DG, Gilks WP, Sweeney MG, Ganguly M, Gibbons V, Gandhi S, Vaughan J, Eunson LH, Katzenschlager R, Gayton J, Lennox G, Revesz T, Nicholl D, Bhatia KP, Quinn N, Brooks D, Lees AJ, Davis MB, Piccini P, Singleton AB, Wood NW. Mutations in the gene LRRK2 encoding dardarin (PARK8) cause familial Parkinson's disease: clinical, pathological, olfactory and functional imaging and genetic data. *Brain* 2005 December;128(Pt 12):2786-96.
- (68) Berg D, Schweitzer K, Leitner P, Zimprich A, Lichtner P, Belcredi P, Brussel T, Schulte C, Maass S, Nagele T. Type and frequency of mutations in the LRRK2 gene in familial and sporadic Parkinson's disease*. *Brain* 2005 December;128(Pt 12):3000-11.
- (69) Zimprich A, Biskup S, Leitner P, Lichtner P, Farrer M, Lincoln S, Kachergus J, Hulihan M, Uitti RJ, Calne DB, Stoessl AJ, Pfeiffer RF, Patenge N, Carbajal IC, Vieregge P, Asmus F, Muller-Myhsok B, Dickson DW, Meitinger T, Strom TM, Wszolek ZK, Gasser T. Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron* 2004 November 18;44(4):601-7.
- (70) Lohmann E, Periquet M, Bonifati V, Wood NW, De MG, Bonnet AM, Fraix V, Broussolle E, Horstink MW, Vidailhet M, Verpillat P, Gasser T, Nicholl D, Teive H, Raskin S, Rascol O, Destee A, Ruberg M, Gasparini F, Meco G, Agid Y, Durr A, Brice A. How much phenotypic variation can be attributed to parkin genotype? *Ann Neurol* 2003 August;54(2):176-85.
- (71) OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man). PARKINSON DISEASE 2, AUTOSOMAL RECESSIVE JUVENILE; PARK2; #600116. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=600116> 2007.
- (72) Lohmann E, Periquet M, Bonifati V, Wood NW, De MG, Bonnet AM, Fraix V, Broussolle E, Horstink MW, Vidailhet M, Verpillat P, Gasser T, Nicholl D, Teive H, Raskin S, Rascol O, Destee A, Ruberg M, Gasparini F, Meco G, Agid Y, Durr A, Brice A. How much phenotypic variation can be attributed to parkin genotype? *Ann Neurol* 2003 August;54(2):176-85.

- (73) Klein C, Pramstaller PP, Kis B, Page CC, Kann M, Leung J, Woodward H, Castellan CC, Scherer M, Vieregge P, Breakefield XO, Kramer PL, Ozelius LJ. Parkin deletions in a family with adult-onset, tremor-dominant parkinsonism: expanding the phenotype. *Ann Neurol* 2000 July;48(1):65-71.
- (74) Pramstaller PP, Schlossmacher MG, Jacques TS, Scaravilli F, Eskelson C, Pepivani I, Hedrich K, Adel S, Gonzales-McNeal M, Hilker R, Kramer PL, Klein C. Lewy body Parkinson's disease in a large pedigree with 77 Parkin mutation carriers. *Ann Neurol* 2005 September;58(3):411-22.
- (75) OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man). PARKINSON DISEASE 6, AUTOSOMAL RECESSIVE EARLY-ONSET; PARK6; #605909. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=605909> 2007.
- (76) OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man). PARKINSON DISEASE 7, AUTOSOMAL RECESSIVE EARLY-ONSET; PARK7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=606324> 2007.
- (77) Valente EM, Bentivoglio AR, Dixon PH, Ferraris A, Ialongo T, Frontali M, Albanese A, Wood NW. Localization of a novel locus for autosomal recessive early-onset parkinsonism, PARK6, on human chromosome 1p35-p36. *Am J Hum Genet* 2001 April;68(4):895-900.
- (78) van Duijn CM, Dekker MC, Bonifati V, Galjaard RJ, Houwing-Duistermaat JJ, Snijders PJ, Testers L, Breedveld GJ, Horstink M, Sandkuijl LA, van Swieten JC, Oostra BA, Heutink P. Park7, a novel locus for autosomal recessive early-onset parkinsonism, on chromosome 1p36. *Am J Hum Genet* 2001 September;69(3):629-34.
- (79) Hampshire DJ, Roberts E, Crow Y, Bond J, Mubaidin A, Wriekat AL, Al-Din A, Woods CG. Kufor-Rakeb syndrome, pallido-pyramidal degeneration with supranuclear upgaze paresis and dementia, maps to 1p36. *J Med Genet* 2001 October;38(10):680-2.
- (80) Pankratz N, Nichols WC, Uniacke SK, Halter C, Rudolph A, Shults C, Conneally PM, Foroud T. Significant linkage of Parkinson disease to chromosome 2q36-37. *Am J Hum Genet* 2003 April;72(4):1053-7.
- (81) Hicks AA, Petursson H, Jonsson T, Stefansson H, Johannsdottir HS, Sainz J, Frigge ML, Kong A, Gulcher JR, Stefansson K, Sveinbjornsdottir S. A susceptibility gene for late-onset idiopathic Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002 November;52(5):549-55.
- (82) Le WD, Xu P, Jankovic J, Jiang H, Appel SH, Smith RG, Vassilatis DK. Mutations in NR4A2 associated with familial Parkinson disease. *Nat Genet* 2003 January;33(1):85-9.
- (83) Strauss KM, Martins LM, Plun-Favreau H, Marx FP, Kautzmann S, Berg D, Gasser T, Wszolek Z, Muller T, Bornemann A, Wolburg H, Downward J, Riess O, Schulz JB, Kruger R. Loss of function mutations in the gene encoding Omi/HtrA2 in Parkinson's disease. *Hum Mol Genet* 2005 August 1;14(15):2099-111.

- (84) Lautier C, Goldwurm S, Durr A, Giovannone B, Tsiaras WG, Pezzoli G, Brice A, Smith RJ. Mutations in the GIGYF2 (TNRC15) gene at the PARK11 locus in familial Parkinson disease. *Am J Hum Genet* 2008 April;82(4):822-33.
- (85) Jain S, Wood NW, Healy DG. Molecular genetic pathways in Parkinson's disease: a review. *Clin Sci (Lond)* 2005 October;109(4):355-64.
- (86) Alnemri ES. HtrA2 and Parkinson's disease: think PINK? *Nat Cell Biol* 2007 November;9(11):1227-9.
- (87) Gloeckner CJ, Kinkl N, Schumacher A, Braun RJ, O'Neill E, Meitinger T, Kolch W, Prokisch H, Ueffing M. The Parkinson disease causing LRRK2 mutation I2020T is associated with increased kinase activity. *Hum Mol Genet* 2006 January 15;15(2):223-32.
- (88) Kruger R, Kuhn W, Leenders KL, Sprengelmeyer R, Muller T, Woitalla D, Portman AT, Maguire RP, Veenma L, Schroder U, Schols L, Epplen JT, Riess O, Przuntek H. Familial parkinsonism with synuclein pathology: clinical and PET studies of A30P mutation carriers. *Neurology* 2001 May 22;56(10):1355-62.
- (89) Leroy E, Boyer R, Auburger G, Leube B, Ulm G, Mezey E, Harta G, Brownstein MJ, Jonnalagada S, Chernova T, Dehejia A, Lavedan C, Gasser T, Steinbach PJ, Wilkinson KD, Polymeropoulos MH. The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature* 1998 October 1;395(6701):451-2.
- (90) Wszolek CK, Gwinn-Hardy K, Wszolek EK, Muentner MD, Pfeiffer RF, Rodnitzky RL, Uitti RJ, McComb RD, Gasser T, Dickson DW. Neuropathology of two members of a German-American kindred (Family C) with late onset parkinsonism. *Acta Neuropathol* 2002 February 20;(103):344-50.
- (91) Zimprich A, Biskup S, Leitner P, Lichtner P, Farrer M, Lincoln S, Kachergus J, Hulihan M, Uitti RJ, Calne DB, Stoessl AJ, Pfeiffer RF, Patenge N, Carbajal IC, Vieregge P, Asmus F, Muller-Myhsok B, Dickson DW, Meitinger T, Strom TM, Wszolek ZK, Gasser T. Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron* 2004 November 18;44(4):601-7.
- (92) Farrer M, Chan P, Chen R, Tan L, Lincoln S, Hernandez D, Forno L, Gwinn-Hardy K, Petrucelli L, Hussey J, Singleton A, Tanner C, Hardy J, Langston JW. Lewy bodies and parkinsonism in families with parkin mutations. *Ann Neurol* 2001 September;50(3):293-300.
- (93) Klünemann HH, Hulla K, Gürtler K, Marienhagen J. A bavarian kindred with Parkinson disease, dementia and pyramidal tract signs. *Psychiatr Prax* 2007;34(suppl 1):122-3.
- (94) Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Kay-Sim A. Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007 March;264(3):237-43.
- (95) Shulman KI. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry* 2000 June;15(6):548-61.

- (96) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-Mental State". *J psychiat Res* 1975;12:189-98.
- (97) Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol* 2004 March;19(2):203-14.
- (98) Aschenbrenner S, Tucha O, Lange KW. *Regensburger Wortflüssigkeits-Test*. Hogrefe Verlag Göttingen; 2000.
- (99) Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999 January;56(1):33-9.
- (100) Klein C, Pramstaller PP, Kis B, Page CC, Kann M, Leung J, Woodward H, Castellan CC, Scherer M, Vieregge P, Breakefield XO, Kramer PL, Ozelius LJ. Parkin deletions in a family with adult-onset, tremor-dominant parkinsonism: expanding the phenotype. *Ann Neurol* 2000 July;48(1):65-71.
- (101) de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006 June;5(6):525-35.
- (102) Zarranz JJ, Alegre J, Gomez-Esteban JC, Lezcano E, Ros R, Ampuero I, Vidal L, Hoenicka J, Rodriguez O, Atares B, Llorens V, Gomez TE, del ST, Munoz DG, de Yébenes JG. The new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. *Ann Neurol* 2004 February;55(2):164-73.
- (103) Zimprich A, Biskup S, Leitner P, Lichtner P, Farrer M, Lincoln S, Kachergus J, Hulihan M, Uitti RJ, Calne DB, Stoessl AJ, Pfeiffer RF, Patenge N, Carbajal IC, Vieregge P, Asmus F, Muller-Myhsok B, Dickson DW, Meitinger T, Strom TM, Wszolek ZK, Gasser T. Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron* 2004 November 18;44(4):601-7.
- (104) Hicks AA, Petursson H, Jonsson T, Stefansson H, Johannsdottir HS, Sainz J, Frigge ML, Kong A, Gulcher JR, Stefansson K, Sveinbjornsdottir S. A susceptibility gene for late-onset idiopathic Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002 November;52(5):549-55.
- (105) Kruger R, Kuhn W, Leenders KL, Sprengelmeyer R, Muller T, Woitalla D, Portman AT, Maguire RP, Veenma L, Schroder U, Schols L, Epplen JT, Riess O, Przuntek H. Familial parkinsonism with synuclein pathology: clinical and PET studies of A30P mutation carriers. *Neurology* 2001 May 22;56(10):1355-62.
- (106) Daum RF, Sekinger B, Kobal G, Lang CJ. [Olfactory testing with "sniffin' sticks" for clinical diagnosis of Parkinson disease]. *Nervenarzt* 2000 August;71(8):643-50.
- (107) Double KL, Rowe DB, Hayes M, Chan DK, Blackie J, Corbett A, Joffe R, Fung VS, Morris J, Halliday GM. Identifying the pattern of olfactory deficits in Parkinson disease using the brief smell identification test. *Arch Neurol* 2003 April;60(4):545-9.
- (108) Hawkes CH, Shephard BC, Daniel SE. Is Parkinson's disease a primary olfactory disorder? *QJM* 1999 August;92(8):473-80.

- (109) Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del TK. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 2004 October;318(1):121-34.
- (110) Hawkes CH, Shephard BC, Daniel SE. Is Parkinson's disease a primary olfactory disorder? *QJM* 1999 August;92(8):473-80.
- (111) Huisman E, Uylings HB, Hoogland PV. A 100% increase of dopaminergic cells in the olfactory bulb may explain hyposmia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004 June;19(6):687-92.
- (112) Berendse HW, Ponsen MM. Detection of preclinical Parkinson's disease along the olfactory tract. *J Neural Transm Suppl* 2006;(70):321-5.
- (113) Markopoulou K, Larsen KW, Wszolek EK, Denson MA, Lang AE, Pfeiffer RF, Wszolek ZK. Olfactory dysfunction in familial parkinsonism. *Neurology* 1997 November;49(5):1262-7.
- (114) Liberini P, Parola S, Spano PF, Antonini L. Olfaction in Parkinson's disease: methods of assessment and clinical relevance. *J Neurol* 2000 February;247(2):88-96.
- (115) Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, van Eck-Smit BL, Wolters EC, Berendse HW. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004 August;56(2):173-81.
- (116) de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006 June;5(6):525-35.
- (117) Leentjens AF, Van den AM, Metsemakers JF, Lousberg R, Verhey FR. Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study. *Mov Disord* 2003 April;18(4):414-8.
- (118) Hammerstad JP, Elliott K, Mak E, Schulzer M, Calne S, Calne DB. Tendon jerks in Parkinson's disease. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1994;8(1-2):123-30.
- (119) Marterer-Travniczek A, Danielczyk W, Muller F, Simanyi M, Fischer P. Release signs in Parkinson's disease with and without dementia. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1992;4(3):207-12.
- (120) Gilman S, Low PA, Quinn N, Albanese A, Ben-Shlomo Y, Fowler CJ, Kaufmann H, Klockgether T, Lang AE, Lantos PL, Litvan I, Mathias CJ, Oliver E, Robertson D, Schatz I, Wenning GK. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Auton Nerv Syst* 1998 December 11;74(2-3):189-92.
- (121) Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 2003 March;60(3):387-92.
- (122) Emre M. What causes mental dysfunction in Parkinson's disease? *Mov Disord* 2003 September;18 Suppl 6:S63-S71.
- (123) Emre M. What causes mental dysfunction in Parkinson's disease? *Mov Disord* 2003 September;18 Suppl 6:S63-S71.

- (124) Louis ED. Essential tremor. *Lancet Neurol* 2005 February;4(2):100-10.
- (125) Benito-Leon J, Louis ED. Essential tremor: emerging views of a common disorder. *Nat Clin Pract Neurol* 2006 December;2(12):666-78.
- (126) Yahr MD, Orosz D, Purohit DP. Co-occurrence of essential tremor and Parkinson's disease: clinical study of a large kindred with autopsy findings. *Parkinsonism Relat Disord* 2003 March;9(4):225-31.
- (127) Deng H, Le W, Jankovic J. Genetics of essential tremor. *Brain* 2007 June;130(Pt 6):1456-64.
- (128) Farrer M, Gwinn-Hardy K, Muenter M, DeVrieze FW, Crook R, Perez-Tur J, Lincoln S, Maraganore D, Adler C, Newman S, MacElwee K, McCarthy P, Miller C, Waters C, Hardy J. A chromosome 4p haplotype segregating with Parkinson's disease and postural tremor. *Hum Mol Genet* 1999 January;8(1):81-5.
- (129) Shahed J, Jankovic J. Exploring the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007 March;13(2):67-76.
- (130) Friedman JH, Fernandez HH. Autopsy follow-up of a patient with schizophrenia and presumed idiopathic Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2001 March;24(2):120-1.
- (131) Winter C, Juckel G, Plotkin M, Niehaus L, Kupsch A. Paranoid schizophrenia and idiopathic Parkinson's disease do coexist: a challenge for clinicians. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006 October;60(5):639.
- (132) Wider C, Skipper L, Solida A, Brown L, Farrer M, Dickson D, Wszolek ZK, Vingerhoets FJ. Autosomal dominant dopa-responsive parkinsonism in a multigenerational Swiss family. *Parkinsonism Relat Disord* 2008 March 12.
- (133) Neumayer E. [Parkinson's disease concurring with other diseases of the central nervous system]. *Z Neurol* 1971;199(4):306-18.
- (134) Huang X, Chen PC, Poole C. APOE-[epsilon]2 allele associated with higher prevalence of sporadic Parkinson disease. *Neurology* 2004 June 22;62(12):2198-202.
- (135) Zarepari S, Camicioli R, Sexton G, Bird T, Swanson P, Kaye J, Nutt J, Payami H. Age at onset of Parkinson disease and apolipoprotein E genotypes. *Am J Med Genet* 2002 January 15;107(2):156-61.
- (136) Pankratz N, Byder L, Halter C, Rudolph A, Shults CW, Conneally PM, Foroud T, Nichols WC. Presence of an APOE4 allele results in significantly earlier onset of Parkinson's disease and a higher risk with dementia. *Mov Disord* 2006 January;21(1):45-9.
- (137) Papapetropoulos S, Farrer MJ, Stone JT, Milkovic NM, Ross OA, Calvo L, McQuorquodale D, Mash DC. Phenotypic associations of tau and ApoE in Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2007 March 6;414(2):141-4.

- (138) Parsian A, Racette B, Goldsmith LJ, Perlmutter JS. Parkinson's disease and apolipoprotein E: possible association with dementia but not age at onset. *Genomics* 2002 March;79(3):458-61.
- (139) Kruger R, Kuhn W, Leenders KL, Sprengelmeyer R, Muller T, Voitalla D, Portman AT, Maguire RP, Veenma L, Schroder U, Schols L, Epplen JT, Riess O, Przuntek H. Familial parkinsonism with synuclein pathology: clinical and PET studies of A30P mutation carriers. *Neurology* 2001 May 22;56(10):1355-62.
- (140) Leroy E, Boyer R, Auburger G, Leube B, Ulm G, Mezey E, Harta G, Brownstein MJ, Jonnalagada S, Chernova T, Dehejia A, Lavedan C, Gasser T, Steinbach PJ, Wilkinson KD, Polymeropoulos MH. The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature* 1998 October 1;395(6701):451-2.
- (141) Wintermeyer P, Kruger R, Kuhn W, Muller T, Voitalla D, Berg D, Becker G, Leroy E, Polymeropoulos M, Berger K, Przuntek H, Schols L, Epplen JT, Riess O. Mutation analysis and association studies of the UCHL1 gene in German Parkinson's disease patients. *Neuroreport* 2000 July 14;11(10):2079-82.
- (142) Wszolek ZK, Vieregge P, Uitti RJ, Gasser T, Yasuhara O, Mcgeer P, Berry K, Calne DB, Vingerhoets FJG, Klein C, Pfeiffer RF. German-Canadian family (family A) with parkinsonism, amyotrophy, and dementia - Longitudinal observations. *Parkinsonism & Related Disorders* 3[3], 125-139. 1997.
Ref Type: Abstract
- (143) Wszolek CK, Gwinn-Hardy K, Wszolek EK, Muentner MD, Pfeiffer RF, Rodnitzky RL, Uitti RJ, McComb RD, Gasser T, Dickson DW. Neuropathology of two members of a German-American kindred (Family C) with late onset parkinsonism. *Acta Neuropathol* 2002 February 20;(103):344-50.
- (144) Zimprich A, Biskup S, Leitner P, Lichtner P, Farrer M, Lincoln S, Kachergus J, Hulihan M, Uitti RJ, Calne DB, Stoessl AJ, Pfeiffer RF, Patenge N, Carbajal IC, Vieregge P, Asmus F, Muller-Myhsok B, Dickson DW, Meitinger T, Strom TM, Wszolek ZK, Gasser T. Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron* 2004 November 18;44(4):601-7.
- (145) Zimprich A, Muller-Myhsok B, Farrer M, Leitner P, Sharma M, Hulihan M, Lockhart P, Strongosky A, Kachergus J, Calne DB, Stoessl J, Uitti RJ, Pfeiffer RF, Trenkwalder C, Homann N, Ott E, Wenzel K, Asmus F, Hardy J, Wszolek Z, Gasser T. The PARK8 locus in autosomal dominant parkinsonism: confirmation of linkage and further delineation of the disease-containing interval. *Am J Hum Genet* 2004 January;74(1):11-9.
- (146) Berg D, Schweitzer K, Leitner P, Zimprich A, Lichtner P, Belcredi P, Brussel T, Schulte C, Maass S, Nagele T. Type and frequency of mutations in the LRRK2 gene in familial and sporadic Parkinson's disease*. *Brain* 2005 December;128(Pt 12):3000-11.
- (147) Ohta E, Hasegawa K, Gasser T, Obata F. Independent occurrence of I2020T mutation in the kinase domain of the leucine rich repeat kinase 2 gene in Japanese and German Parkinson's disease families. *Neurosci Lett* 2007 April 24;417(1):21-3.

- (148) Berg D, Schweitzer K, Leitner P, Zimprich A, Lichtner P, Belcredi P, Brussel T, Schulte C, Maass S, Nagele T. Type and frequency of mutations in the LRRK2 gene in familial and sporadic Parkinson's disease*. *Brain* 2005 December;128(Pt 12):3000-11.
- (149) Ozelius LJ, Senthil G, Saunders-Pullman R, Ohmann E, Deligtisch A, Tagliati M, Hunt AL, Klein C, Henick B, Hailpern SM, Lipton RB, Soto-Valencia J, Risch N, Bressman SB. LRRK2 G2019S as a cause of Parkinson's disease in Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 2006 January 26;354(4):424-5.
- (150) Lesage S, Durr A, Tazir M, Lohmann E, Leutenegger AL, Janin S, Pollak P, Brice A. LRRK2 G2019S as a cause of Parkinson's disease in North African Arabs. *N Engl J Med* 2006 January 26;354(4):422-3.
- (151) Toft M, Mata IF, Kachergus JM, Ross OA, Farrer MJ. LRRK2 mutations and Parkinsonism. *Lancet* 2005 April 2;365(9466):1229-30.
- (152) Pramstaller PP, Schlossmacher MG, Jacques TS, Scaravilli F, Eskelson C, Pepivani I, Hedrich K, Adel S, Gonzales-McNeal M, Hilker R, Kramer PL, Klein C. Lewy body Parkinson's disease in a large pedigree with 77 Parkin mutation carriers. *Ann Neurol* 2005 September;58(3):411-22.
- (153) Lohmann E, Periquet M, Bonifati V, Wood NW, De MG, Bonnet AM, Fraix V, Broussolle E, Horstink MW, Vidailhet M, Verpillat P, Gasser T, Nicholl D, Teive H, Raskin S, Rascol O, Destee A, Ruberg M, Gasparini F, Meco G, Agid Y, Durr A, Brice A. How much phenotypic variation can be attributed to parkin genotype? *Ann Neurol* 2003 August;54(2):176-85.
- (154) Klein C, Pramstaller PP, Kis B, Page CC, Kann M, Leung J, Woodward H, Castellan CC, Scherer M, Vieregge P, Breakefield XO, Kramer PL, Ozelius LJ. Parkin deletions in a family with adult-onset, tremor-dominant parkinsonism: expanding the phenotype. *Ann Neurol* 2000 July;48(1):65-71.
- (155) Pramstaller PP, Schlossmacher MG, Jacques TS, Scaravilli F, Eskelson C, Pepivani I, Hedrich K, Adel S, Gonzales-McNeal M, Hilker R, Kramer PL, Klein C. Lewy body Parkinson's disease in a large pedigree with 77 Parkin mutation carriers. *Ann Neurol* 2005 September;58(3):411-22.
- (156) Farrer M, Chan P, Chen R, Tan L, Lincoln S, Hernandez D, Forno L, Gwinn-Hardy K, Petrucelli L, Hussey J, Singleton A, Tanner C, Hardy J, Langston JW. Lewy bodies and parkinsonism in families with parkin mutations. *Ann Neurol* 2001 September;50(3):293-300.
- (157) Pramstaller PP, Schlossmacher MG, Jacques TS, Scaravilli F, Eskelson C, Pepivani I, Hedrich K, Adel S, Gonzales-McNeal M, Hilker R, Kramer PL, Klein C. Lewy body Parkinson's disease in a large pedigree with 77 Parkin mutation carriers. *Ann Neurol* 2005 September;58(3):411-22.
- (158) Furtado S, Farrer M, Tsuboi Y, Klimek ML, de IF-F, Hussey J, Lockhart P, Calne DB, Suchowersky O, Stoessl AJ, Wszolek ZK. SCA-2 presenting as parkinsonism in

- an Alberta family: clinical, genetic, and PET findings. *Neurology* 2002 November 26;59(10):1625-7.
- (159) Furtado S, Farrer M, Tsuboi Y, Klimek ML, de IF-F, Hussey J, Lockhart P, Calne DB, Suchowersky O, Stoessl AJ, Wszolek ZK. SCA-2 presenting as parkinsonism in an Alberta family: clinical, genetic, and PET findings. *Neurology* 2002 November 26;59(10):1625-7.
- (160) Payami H, Nutt J, Ganchar S, Bird T, McNeal MG, Seltzer WK, Hussey J, Lockhart P, Gwinn-Hardy K, Singleton AA, Singleton AB, Hardy J, Farrer M. SCA2 may present as levodopa-responsive parkinsonism. *Mov Disord* 2003 April;18(4):425-9.
- (161) Gwinn-Hardy K, Singleton A, O'Suilleabhain P, Boss M, Nicholl D, Adam A, Hussey J, Critchley P, Hardy J, Farrer M. Spinocerebellar ataxia type 3 phenotypically resembling parkinson disease in a black family. *Arch Neurol* 2001 February;58(2):296-9.
- (162) Tsuboi Y. Neuropathology of familial tauopathy. *Neuropathology* 2006 October;26(5):471-4.
- (163) Martin ER, Scott WK, Nance MA, Watts RL, Hubble JP, Koller WC, Lyons K, Pahwa R, Stern MB, Colcher A, Hiner BC, Jankovic J, Ondo WG, Allen FH, Jr., Goetz CG, Small GW, Masterman D, Mastaglia F, Laing NG, Stajich JM, Ribble RC, Booze MW, Rogala A, Hauser MA, Zhang F, Gibson RA, Middleton LT, Roses AD, Haines JL, Scott BL, Pericak-Vance MA, Vance JM. Association of single-nucleotide polymorphisms of the tau gene with late-onset Parkinson disease. *JAMA* 2001 November 14;286(18):2245-50.
- (164) Maraganore DM, de AM, Lesnick TG, Strain KJ, Farrer MJ, Rocca WA, Pant PV, Frazer KA, Cox DR, Ballinger DG. High-resolution whole-genome association study of Parkinson disease. *Am J Hum Genet* 2005 November;77(5):685-93.
- (165) Pankratz N, Nichols WC, Uniacke SK, Halter C, Rudolph A, Shults C, Conneally PM, Foroud T. Genome screen to identify susceptibility genes for Parkinson disease in a sample without parkin mutations. *Am J Hum Genet* 2002 July;71(1):124-35.
- (166) Gwinn-Hardy K. Genetics of parkinsonism. *Mov Disord* 2002 July;17(4):645-56.
- (167) Wszolek ZK, Gwinn-Hardy K, Wszolek EK, Muentner MD, Pfeiffer RF, Rodnitzky RL, Uitti RJ, McComb RD, Gasser T, Dickson DW. Neuropathology of two members of a German-American kindred (Family C) with late onset parkinsonism. *Acta Neuropathol* 2002 April;103(4):344-50.
- (168) Gasser T, Muller-Myhsok B, Wszolek ZK, Oehlmann R, Calne DB, Bonifati V, Bereznaï B, Fabrizio E, Vieregge P, Horstmann RD. A susceptibility locus for Parkinson's disease maps to chromosome 2p13. *Nat Genet* 1998 March;18(3):262-5.
- (169) Klein C, Vieregge P, Hagenah J, Sieberer M, Doyle E, Jacobs H, Gasser T, Breakefield XO, Risch NJ, Ozelius LJ. Search for the PARK3 founder haplotype in a large cohort of patients with Parkinson's disease from northern Germany. *Ann Hum Genet* 1999 July;63(Pt 4):285-91.

- (170) West AB, Zimprich A, Lockhart PJ, Farrer M, Singleton A, Holtom B, Lincoln S, Hofer A, Hill L, Muller-Myhsok B, Wszolek ZK, Hardy J, Gasser T. Refinement of the PARK3 locus on chromosome 2p13 and the analysis of 14 candidate genes. *Eur J Hum Genet* 2001 September;9(9):659-66.
- (171) Markopoulou K, Larsen KW, Wszolek EK, Denson MA, Lang AE, Pfeiffer RF, Wszolek ZK. Olfactory dysfunction in familial parkinsonism. *Neurology* 1997 November;49(5):1262-7.
- (172) Wider C, Skipper L, Solida A, Brown L, Farrer M, Dickson D, Wszolek ZK, Vingerhoets FJ. Autosomal dominant dopa-responsive parkinsonism in a multigenerational Swiss family. *Parkinsonism Relat Disord* 2008 March 12.
- (173) Kruger R, Eberhardt O, Riess O, Schulz JB. Parkinson's disease: one biochemical pathway to fit all genes? *Trends Mol Med* 2002 May;8(5):236-40.
- (174) Jain S, Wood NW, Healy DG. Molecular genetic pathways in Parkinson's disease: a review. *Clin Sci (Lond)* 2005 October;109(4):355-64.
- (175) Farrer MJ. Genetics of Parkinson disease: paradigm shifts and future prospects. *Nat Rev Genet* 2006 April;7(4):306-18.
- (176) Healy DG, bou-Sleiman PM, Wood NW. PINK, PANK, or PARK? A clinicians' guide to familial parkinsonism. *Lancet Neurol* 2004 November;3(11):652-62.
- (177) Gwinn-Hardy K. Genetics of parkinsonism. *Mov Disord* 2002 July;17(4):645-56.
- (178) Farrer MJ. Genetics of Parkinson disease: paradigm shifts and future prospects. *Nat Rev Genet* 2006 April;7(4):306-18.
- (179) Daum RF, Sekinger B, Kobal G, Lang CJ. [Olfactory testing with "sniffin' sticks" for clinical diagnosis of Parkinson disease]. *Nervenarzt* 2000 August;71(8):643-50.

8 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Privatdozent Dr. med. Hans-Hermann Klünemann, der mir dieses interessante Thema überlassen hat und auf dessen Unterstützung ich mich stets verlassen konnte.

Ohne das besondere Engagement des Indexpatienten aus Familie E und seiner Ehefrau wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen. Bei ihnen, ihren Angehörigen sowie den Patienten und Kontrollpersonen aus den Familien F bis P möchte ich mich herzlich bedanken.

Darüber hinaus geht mein Dank an Michaela Nowicki, Achim Weigl und Eva Sperger aus der Gedächtnisambulanz des Bezirksklinikums Regensburg, an Helga Friedrich, Stephan Lehneis, Dr. med. Evelyn Orsó und Professor Dr. rer. nat. Charalampos Aslanidis aus dem Institut für klinische Chemie der Universität Regensburg und an Privatdozent Dr. med. Jörg Marienhagen und Ernst Fuchs aus dem Institut für Nuklearmedizin der Universität Regensburg, an Dr. med. Stefanie Hauk und Jelena Golic aus dem Institut für Humangenetik, TU München, sowie an das Archiv des Bistums Augsburg. Sie alle haben einen Beitrag zur Datensammlung für diese Arbeit geleistet.

Ich möchte meiner Familie und meinen Eltern danken, die mich stets unterstützt haben.

9 Lebenslauf

Name: Katrin Stangl, geb. Hulla

Geburtsdatum: 13.01.1983

Geburtsort: Landau, a.d. Isar

Eltern: Dr. med. Johann Hulla
Angelika Hulla

Schulbildung: 1989 –1993 Grundschule St. Josef, Dingolfing
1993 –2002 Gymnasium Dingolfing
2002 Allgemeine Hochschulreife

Studium: 2000 Junior Scholars Program, Miami University,
Oxford, Ohio, USA
2002 –2009 Medizinstudium Universität Regensburg
2007 – 2009 Praktisches Jahr, Wahlfach Psychiatrie
(02/08 – 07/08 Erziehungsurlaub)
2009 2. Ärztliche Prüfung

Berufliche Tätigkeit: seit 01.08.09 Ärztin in Weiterbildung an der Klinik für Neurologische
Rehabilitation am Bezirksklinikum Regensburg

Veröffentlichungen:

Klünemann HH, Hulla K, Gürtler K, Marienhagen J. A bavarian kindred with Parkinson disease, dementia and pyramidal tract signs. *Psychiatrische Praxis* 2007; 34 (suppl 1):122-3.

Hulla K, Klünemann HH, Marienhagen J, Winkelmann J, Klein HE. Atypical Familial Parkinson Syndrome in the Allgäu (Bavaria): Phenotype, Imaging and LRRK2-Screening. *Neurodegenerative Diseases* 2007; 4 (suppl 1):116