

**Aus der Sektion für neurologische Schmerzforschung und -therapie
in der Klinik für Neurologie
Leiter: Professor Dr. med. Baron
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian–Albrechts-Universität zu Kiel**

**VERÄNDERUNGEN SOMATOSENSORISCHER FUNKTIONEN
BEI ASYMPTOMATISCHEN PINK1-MUTATIONSTRÄGERN
UND
ASYMPTOMATISCHEN PARKIN-MUTATIONSTRÄGERN
IM VERGLEICH ZU GESUNDEN KONTROLLEN**

**Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel**

**vorgelegt von
SONJA SCHUMACHER
aus Hannover
Kiel 2010**

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Baron , Klinik für Neurologie

**2. Berichterstatter: Prof. Dr. Siniatchkin, Klinik für Neuropädiatrie Universität
Gießen-Marburg**

Tag der mündlichen Prüfung: 12.03.2012

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 12.03.2012

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Morbus Parkinson	1
1.2 Klinische Symptome	1
1.3 Pathophysiologie	2
1.4 Genetische Beteiligung bei der Entstehung von Morbus Parkinson	3
1.4.1 PARK2/PARKIN	5
1.4.2 PARK6/PINK1	6
1.5 Ziel der Arbeit	7
2 Methoden	9
2.1 Probanden.....	9
2.2 Quantitative sensorische Testung (QST).....	9
2.2.1 Quantitative Thermotestung	10
2.2.2 Mechanische Schmerzschwelle	10
2.2.3 Druckschmerzschwelle.....	11
2.2.4 Mechanische Detektionsschwelle	11
2.2.5 Vibratioesschwelle	11
2.3 Elektroneurographie	12
2.4 Statistik.....	12
3 Ergebnisse	14
3.1 PARKIN	14
3.1.1 Probanden.....	14
3.1.2 Klinische Symptome	14
3.1.3 Elektroneurographie	16
3.1.4 QST-Messwerte.....	16
3.1.5 Somatosensorisches Profil der PARKIN-Mutationsträger.....	18
3.1.6 Häufigkeiten pathologischer QST-Messwerte	21
3.2 PINK1	23
3.2.1 Probanden.....	23
3.2.2 Klinische Symptome	23
3.2.3 Elektroneurographie	25
3.2.4 QST-Messwerte.....	26

3.2.5 Somatosensorisches Profil der PINK1-Mutationsträger verglichen mit dem der Kontrollen.....	26
3.2.6 Häufigkeiten pathologischer QST-Werte.....	28
4 Diskussion	30
4.1 Veränderungen in der somatosensorischen Funktion der verschiedenen Ätiologien des Morbus Parkinson	30
4.1.1 PARKIN	30
4.1.2 PINK1.....	31
4.2 Somatosensorische Funktionen verschiedener Ätiologien des Morbus Parkinsons im Vergleich	32
4.3 Ätiologie der sensorischen Defizite	34
4.3.1 Störungen der Rezeptoren und der peripheren Nerven	34
4.3.2 Störungen in der zentralen Verarbeitung	35
4.4 Methodenkritik	36
5 Zusammenfassung.....	37
6 Literaturverzeichnis.....	38
7 Danksagung.....	47
8 Anhang	48
a) Schreiben der Ethikkommission	48
b) Curriculum vitae	50

1 Einleitung

1.1 Morbus Parkinson

Beim Morbus Parkinson handelt es sich um die häufigste neurodegenerative Bewegungsstörung (Gerlach et al. 2007). Es wird von einer mittleren Prävalenz von 0,1 bis 0,3% in Europa ausgegangen (von Campenhausen et al. 2005).

Seitdem das Krankheitsbild 1817 zum ersten Mal von James Parkinson in seinem „Essay on the Shaking Palsy“ (Schüttellähmung) beschrieben worden ist, wurden viele neue Erkenntnisse gewonnen. Es wurden neuropathologische und pathophysiologische Entdeckungen gemacht, dem Krankheitsbild Leitsymptome zugeordnet und das Krankheitsbild klassifiziert. Meist handelt es sich, wenn man über den Morbus Parkinson spricht, um das sporadisch auftretende idiopathische Parkinson-Syndrom, bei dem die Ursache der pathologischen Veränderungen noch unklar ist (Gerlach et al. 2007). Die Symptome des Morbus Parkinson können jedoch auch medikamentös, traumatisch, postenzephalitisch oder toxisch hervorgerufen werden. Die Genese ist hier bekannt und man spricht von einem symptomatischen oder auch sekundären Parkinson-Syndrom (Gerlach et al. 2007).

Der idiopathische Morbus Parkinson ist eine Erkrankung, die man dem höheren Lebensalter zuordnet. Die Prävalenz steigt ab dem 50. Lebensjahr fast exponentiell an (Tanner und Ben-Shlomo 1999). Doch auch jüngere Patienten erkranken an Morbus Parkinson. Bei Patienten die unterhalb des 40.-50. Lebensjahres erkranken, spricht man von einem juvenilen Parkinson-Syndrom (de Andrade 1996). Dieser Form des Morbus Parkinson wird eine genetische Ursache zugeschrieben und tritt gehäuft familiär auf (Marder et al. 2003).

1.2 Klinische Symptome

Die klinischen Symptome des Morbus Parkinson zeigen sich vorwiegend als eine Trias, bestehend aus Tremor (Zittern), Rigor (Steifigkeit der Muskulatur) und Bradykinese (Verlangsamung der Bewegungsabläufe) (Poeck et al. 2001). Ein später hinzugefügtes Kardinalsymptom ist die posturale Instabilität (Beeinträchtigung des motorischen Gleichgewichtes) (Schwarz und Storch 2007). Inzwischen sind jedoch auch viele weitere auch nicht motorische Komplikationen beim Morbus Parkinson beschrieben worden. Dazu gehören Symptome wie: Depression, Angstzustände, Demenz, Schlafprobleme, Impotenz,

gastrointestinale Störungen, Orthostase, Blasenentleerungsstörungen und sensorische Funktionsstörungen (Adler 2005). In einer Studie wird berichtet, dass 40-60% der Parkinson-Patienten unter sensorischen Funktionsstörungen leiden und diese Symptome bei über 10% der Patienten vor den motorischen Symptomen auftreten (Sandyk 1989). Zu den sensorischen Störungen gehören Symptome wie Kribbeln, Brennen und mitunter ein Engegefühl. Das häufigste sensorische Symptom ist jedoch das Auftreten von Schmerzen (Adler 2005). Es wird berichtet, dass ungefähr 40% der Parkinson-Patienten unter Schmerzen leiden. Dabei wurde eine positive Korrelation zwischen Stärke der Schmerzen und Stärke der motorischen Symptome gefunden (Tinazzi et al. 2006). Diese Studien deuten darauf hin, dass es sich hierbei um sekundäre Schmerzen handelt, die durch die Steifheit der Muskulatur hervorgerufen werden. Ein Teil der Parkinson-Patienten mit unilateralen motorischen Symptomen gibt jedoch auch Schmerzen in der nicht betroffenen Körperhälfte an, was wiederum für ein primäres Schmerzsymptom sprechen würde. Dies würde bedeuten, dass Schmerzen im Rahmen der Pathogenese des Parkinson auftreten und nicht als Folge von motorischen Symptomen. Somit ist unklar, ob die sensorischen Phänomene primärer oder sekundärer Genese sind.

1.3 Pathophysiologie

Ein neuropathologisch charakteristisches Merkmal des Morbus Parkinson, welches bei 75-90% der Patienten vorkommt, ist das Auftreten von Lewy-Körperchen in den Neuronen sowie deren Fortsätzen (Hughes et al. 1992; Hughes et al. 2002). Bei den Lewy-Körperchen handelt es sich um intraneurale granulofilamentöse Einschlusskörperchen, bestehend aus dem Protein α -Synuclein, dem Polypeptid Ubiquitin und anderen Proteinen (Pollanen et al. 1993). α -Synuclein ist ein kleines Protein, welches an den Synapsen der Neurone vorkommt, seine genaue Funktion ist noch unklar (Maroteaux et al. 1988; Jakes et al. 1994). Ubiquitin dient als Marker für Proteine, um diese vom Ubiquitin-Protease-System abbauen zu lassen (Snyder und Wolozin 2004).

Beim Morbus Parkinson werden Lewy-Körperchen speziell in der Substantia Nigra (pars compacta) gefunden. Dabei handelt es sich um ein Kerngebiet mit melaninhaltigen, dopaminergen Zellen im Gehirn, welches zu den Basalganglien gezählt wird und dessen Efferenzen zum Striatum ziehen. Die dopaminergen Fasern dieses nigrostrialen Systems haben eine hemmende Wirkung auf das Striatum, welches eine zentrale Rolle in der

Steuerung der Muskeltätigkeiten spielt. Neurone, die vom Auftreten der Lewy-Körperchen betroffen sind, sind anfällig für Zelltod und Phagozytose durch Mikroglia. Der Befall führt zum Schwund der pigmentierten Neurone in diesen Regionen und sekundär zu einem verringerten Dopamin-Spiegel im Striatum (Jellinger 2002). Wenn ca. 60 bis 80 % der Neurone zerstört sind, ergibt sich ein Mangel an Dopamin, dem größten neurochemischen Problem der Erkrankung. In dessen Folge kommt es zu den bekannten motorischen Symptomen des Morbus Parkinson (Schapira 1999; McGeer et al. 1988).

Für das Auftreten der nicht motorischen Symptome wurde noch kein detaillierter Pathomechanismus gefunden. Ähnliche pathologische Vorgänge wie in der Substantia Nigra wurden jedoch auch in adrenergen Neuronen im Bereich des Locus coeruleus, in cholinergen Neuronen im Nucleus basalis (Meynert), im olfaktorischen Bulbus und im dorsalen glossopharyngealen Vagus-Komplex beobachtet (Perl 2007; Heiss und Hilker 2004). Die dortigen Degenerationen des Gehirns erklären eventuell die weiteren klinischen Manifestationen des Morbus Parkinson (Churchyard und Lees 1997; Hawkes et al. 1997). Speziell für das Auftreten von somatosensorischen Störungen und Schmerzen beim Morbus Parkinson gibt es verschiedene Ansatzpunkte zur Klärung des Pathomechanismus. Es wurde gezeigt, dass die Basalganglien eine Rolle bei der Verarbeitung von sensorischen Reizen spielen (Brown et al. 1997; Bares und Rektor 2001). Ob Schädigungen in diesem Bereich, speziell auch ein Mangel an Dopamin, für die somatosensorischen Defizite beim Morbus Parkinson verantwortlich sind, ist jedoch unklar. Eine mögliche Ursache könnten auch pathologische Vorgänge, wie das Auftreten von α -Synuclein positiven Einschlusskörperchen in der dem Schmerzsystem zugeordneten Lamina 1 im Hinterhorn des Rückenmarkes sein (Braak et al. 2007). Weiterhin besteht die Möglichkeit, dass die somatosensorischen Defizite nicht durch Störungen im zentralen Nervensystem hervorgerufen sind, sondern ihre Ursache in peripheren Bereichen liegt. Eine neue Studie geht davon aus, dass es sich dabei um eine Degeneration und einen Verlust der freien epidermalen Nervenfasern, sowie der Meissner-Tastkörperchen handelt (Nolano et al. 2008).

1.4 Genetische Beteiligung bei der Entstehung von Morbus Parkinson

70 Jahre nachdem das Krankheitsbild des Morbus Parkinson 1817 erstmals wissenschaftlich beschrieben wurde, kam die Vermutung auf, dass die Genetik eine Rolle bei der Entwicklung des Morbus Parkinson spielen könnte (Gowers 1888). Inzwischen ist durch die Möglichkeit

von Genanalysen eine genetische Komponente bei der Entwicklung des Morbus Parkinson gesichert. In einer großen Fall-Kontroll-Studie zeigte sich, dass 10-15% der eingeschlossenen Parkinson-Patienten einen Verwandten ersten Grades haben, der unter dem gleichen Krankheitsbild leidet (Vieregge 1994). Die Größe der Bedeutung, die die genetische Komponente bei der Entstehung eines Morbus Parkinson hat, ist noch nicht bekannt. Es wird vermutet, dass es sich bei der Entwicklung des idiopathischen Morbus Parkinson um ein Zusammenspiel aus genetischen Variablen, Umwelteinflüssen und zufälligen Ereignissen auf molekularer Ebene handelt. Bei der Entwicklung eines juvenilen Parkinson Syndroms wird der genetischen Komponente jedoch eine sehr viel bedeutendere Rolle zugeschrieben (Marder et al. 2003).

In Tabelle 1 sind 11 bis jetzt identifizierte Gene dargestellt, die bei der Entwicklung eines Morbus Parkinson eine Rolle spielen. *PARK2*, *PARK6* und *PARK7* werden autosomal-rezessiv vererbt und für die Entstehung eines autosomal-rezessiv juvenilen Parkinsons verantwortlich gemacht (Klein et al. 2005). Ein weiteres autosomal-rezessiv vererbtes Gen ist *PARK9*. *PARK9* wurde bis jetzt erst in einer einzigen Familie gefunden und beschrieben (Najim al-Din et al. 1994). Die sehr viel häufiger betroffenen Gene, und für diese Arbeit wichtigen, sind *PARK2* (*PARKIN*) und *PARK6* (*PINK1*). Mutationen in *PARKIN* sind zu 50% für die Entstehung eines familiär auftretenden Morbus Parkinson und zu 18% für einen sporadisch auftretenden Morbus Parkinson verantwortlich (L. Clark et al. 2006). Mutationen in *PINK1* sind nicht so häufig wie in *PARKIN*, das Mutationsrisiko liegt jedoch höher als das von *PARK7* und *PARK9*. Auch wird angenommen, dass *PINK1* keine Rolle bei der Entstehung eines sporadischen Morbus Parkinson hat (Singleton und Clarimon 2007; Healy et al. 2004). Alle weiteren *PARK*-Gene werden autosomal-dominant vererbt.

Tabelle 1: Genmutationen die zum Auftreten eines Morbus Parkinson beitragen können

Name	Gen-Lokalisation	Erkrankungsalter	Vererbungsmodus	Gen-Symbol	Jahr der Entdeckung
PARK1	4q21	~45	AD	SNCA	1996
PARK2	6q25.2-q27	7-60	AR	PARK2	1997
PARK3	2p13	59	AD	-	1998
PARK4	4q21	30-60	AD	SNCA	1999
PARK5	4p14	30-60	AD	UCHL-1	unbekannt
PARK6	1p36	36-60	AR	PINK1	2001
PARK7	1p36	27-40	AR	PARK7	2001
PARK8	12q12	38-79	AD	LRRK2	2002
PARK9	1p36	Jugendlich	AR	-	2001
PARK10	1p	Spät	AD	-	2002
PARK11	2q36-q37	58±12	AD	-	2002

AD = autosomal-dominant AR = autosomal-rezessiv
Umgezeichnet nach Singleton et al. (2007)

1.4.1 PARK2/PARKIN

Erstmalig gelang 1997 auf Chromosom 6q25.2 -27 die Lokalisation eines Gens, welches für das Auftreten eines autosomal-rezessiven juvenilen Parkinsons verantwortlich gemacht werden konnte (Matsumine et al. 1997). Kurze Zeit später wurde das Gen identifiziert und das kodierte Protein *PARKIN* genannt (Kitada et al. 1998). *PARKIN* fungiert als eine Ubiquitin-Ligase, die Ubiquitin an Proteine bindet (Shimura et al. 2000). Die Proteine sind somit für die Proteasomen zum Abbau markiert. Vermutlich führt der Verlust der Parkinfunktion zur Akkumulation von nicht abbaubaren Proteinen, dieses führt zu Dysfunktion und Tod von Neuronen und somit zur Entstehung der Parkinsonsymptome (Coelln et al. 2004).

Unter den Probanden zeigte sich, dass nicht nur homozygote Mutationsträger betroffen sind, sondern auch einzelne heterozygote Mutationen im *PARKIN*-Gen die Prädisposition an einem Morbus Parkinson zu erkranken, erhöhen (L. Clark et al. 2006).

Klinisch lässt sich das autosomal-rezessive juvenile Parkinson Syndrom nicht vom idiopathischen Typus unterscheiden. Charakteristisch ist ein früher Beginn der Krankheit (wobei die Altersspannbreite jedoch sehr groß ist), eine gute Ansprechbarkeit auf L-Dopa, ein

langsamer Progress, lebhafte Reflexe und eine Verbesserung der Symptome nach dem Schlafen. Weiterhin wird über symmetrisch auftretende Symptome und eine ausgeprägte Dystonie bei Beginn der Erkrankung berichtet (Lücking et al. 2000).

Neuropathologisch kommt es, wie bei der idiopathischen Form, zum Verlust der dopaminergen Neurone in der Substantia Nigra. Auffällig ist allerdings, dass im Gegensatz zum idiopathischen Morbus Parkinson, die typischen Lewy-Körperchen fehlen (van de Warrenburg et al. 2001; Gouider-Khouja et al. 2003).

1.4.2 PARK6/PINK1

2001 fand man bei einer sizilianischen Familie eine weitere Genlokalisierung für das autosomal-rezessive juvenile Parkinson-Syndrom, 1p35-p36, *PARK6* (Valente et al. 2001). Bei dem kurze Zeit später identifizierten, auf *PARK6* kodierten Protein *PINK1*, handelt es sich um eine putative Serin-/Proteinkinase, welche mitochondrial gelegen ist (Valente u. Abou-Sleiman et al. 2004). Genaue pathologische Wege sind noch nicht bekannt. Es zeigt sich jedoch, dass eine Mutation im *PINK1*-Gen eine Dysfunktion der Mitochondrien sowie oxidativen Stress in der Zelle hervorruft, welche eine Rolle in der Pathogenese des Parkinsons spielen (IE. Clark et al. 2006).

Weitere Untersuchungen in japanischen Familien mit *PARKIN*-negativen, autosomal-rezessiven juvenilen Parkinson zeigten, dass die *PINK1*-Mutation nach *PARKIN*-Mutation voraussichtlich die zweithäufigste Genmutation ist, die für das autosomal juvenile Parkinson-Syndrom verantwortlich gemacht werden kann (Hatano et al. 2004).

Im Gegensatz zu den *PARKIN*-Patienten wurde das klinische Bild der *PINK1*-Patienten erst ähnlich dem des idiopathischen Parkinsons beschrieben. Es wurden keine Symptome wie Dystonien bei Beginn der Erkrankung, symmetrisches Auftreten sowie Verbesserung der Symptome nach dem Schlafen beobachtet. Den *PARKIN*-Patienten gleich ist jedoch das variable Alter bei Beginn der Erkrankung, der langsame Progress und das gute Ansprechen auf L-Dopa (Valente et al. 2002; Valente u. Salvi et al. 2004). Eine andere Studie hingegen zeigte, dass Patienten mit einer homozygoten *PINK1*-Mutation klinisch keine Unterschiede zu den *PARKIN*-Patienten aufwiesen. Die Symptome traten symmetrisch auf, sie verbesserten sich nach dem Schlafen und Dystonien wurden bei Beginn der Erkrankung beobachtet. Es wird somit davon ausgegangen, dass das klinische Bild der *PINK1*-Patienten eine Variabilität aufweist (Bonifati et al. 2005).

Untersuchungen an heterozygoten *PINK1*-Mutationsträgern zeigten, dass auch sie eine leicht erhöhte Prädisposition an einem juvenilen Parkinson-Syndrom zu erkranken, haben (Abou-Sleiman et al. 2006; Djarmati et al. 2006; Marongiu et al. 2008). Der Krankheitsbeginn scheint jedoch später einzutreten (Bonifati et al. 2005; Hedrich et al. 2006).

Pathologisch waren bei heterozygoten *PINK1*-Mutationsträgern, wie beim idiopathischen Parkinson, Lewy-Körperchen nachzuweisen. Pathologische Untersuchungen an homozygoten *PINK1* Mutationsträgern stehen noch aus (Abou-Sleiman et al. 2007).

1.5 Ziel der Arbeit

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den somatosensorischen Symptomen bei dem Morbus Parkinson. Es ist bis jetzt unklar, ob die somatosensorischen Symptome primär, das heißt durch eine direkte Störung der sensorischen peripheren oder zentralen afferenten Bahnen, oder sekundär, das heißt als Folge der motorischen Symptome oder der dopaminergen Therapie, auftreten. Mutationen im *PARKIN*-Gen und *PINK1*-Gen gelten als eine Ursache des autosomal-rezessiven juvenilen Parkinson-Syndroms. Asymptomatische *PINK1*- und *PARKIN*-Mutationsträger sind damit gefährdet, früher oder später an einem Morbus Parkinson zu erkranken. Die Untersuchung somatosensorischer Funktionen von asymptomatischen Mutationsträgern kann somit als ein Modell zur Untersuchung der somatosensorischen Funktionen beim Morbus Parkinson dienen, bevor eindeutige klinische Symptome auftreten, und so Aufschluss darüber geben, ob die somatosensorischen Symptome primärer oder sekundärer Herkunft sind. Es können so Erkenntnisse über den Pathomechanismus der somatosensorischen Symptome beim Morbus Parkinson gewonnen werden. Dieses Wissen könnte in Zukunft helfen, Therapieansätze für Parkinson-Patienten mit starken somatosensorischen Symptomen zu entwickeln, sowie dazu beitragen, frühzeitiger die Diagnose Morbus Parkinson zu stellen und möglicherweise irgendwann neuroprotektiv zu behandeln. Ziel dieser Arbeit war es daher, herauszufinden, ob Veränderungen der somatosensorischen Funktionen bei familiären Parkinson-Syndromen vorkommen und den motorischen Symptomen vorangehen können. Außerdem, ob es gegebenenfalls eindeutige Unterschiede der somatosensorischen Veränderungen in Bezug auf den Mutationsstatus gibt. Dazu wurde mit Hilfe einer standardisierten quantitativ-sensorischen Testbatterie, dem sogenannten QST-Protokoll (QST = quantitativ-sensorische Testung) des Forschungsverbundes Neuropathischer Schmerz, das somatosensorische Profil von

asymptomatischen Mitgliedern einer Familie mit einer heterozygoten *PINK1*-Mutation, asymptomatischen Mitgliedern einer Familie mit einer heterozygoten *PARKIN*-Mutation und gesunden Kontrollen erstellt und verglichen.

2 Methoden

2.1 Probanden

Untersucht wurden vier verschiedene Gruppen. Eine Gruppe von Probanden, die eine heterozygote *PARKIN*-Genmutation aufwies (n = 9), eine Gruppe von Probanden, die eine heterozygote *PINK1*-Genmutation aufwies (n = 11) und jeweils entsprechend eine Kontrollgruppe ohne *PARKIN*- oder *PINK1*-Mutation (n = 9/ n = 14). Der Mutationsstatus der in dieser Arbeit eingeschlossenen Probanden war uns dabei im Voraus bekannt. Es wurde eine *PARKIN*- und *PINK1*-Mutationsanalyse analog Hedrich et al. 2001 erstellt. Neben der konventionellen Methode, der Einzelstrang-Konformations-Polymorphismus-Analyse und Sequenz, wurde auch ein neueres Testverfahren mit Hilfe einer quantitativen duplex Polymerasen-Ketten-Reaktion durchgeführt (Hedrich et al. 2001)

Bei allen Probanden wurde zunächst eine Anamnese erhoben. Dabei wurde insbesondere nach dem Vorliegen möglicher sensorischer und motorischer Symptome gefragt. Anschließend wurden alle Probanden klinisch-neurologisch sowie mit dem Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) III und mit einer gekürzten Fassung des Protokolls der quantitativen sensorischen Testung (QST Protokoll) aus dem Forschungsverband neuropathischer Schmerz (DFNS) untersucht. Als zusätzliche Untersuchung wurde eine Neurographie durchgeführt.

Die mitwirkenden Probanden wurden ausführlich über die Untersuchungen aufgeklärt und gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung zur freiwilligen Teilnahme an der Studie. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt und durch die Ethikkommission des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel und Lübeck bewilligt.

2.2 Quantitative sensorische Testung (QST)

Das QST-Protokoll des Deutschen Forschungsverbundes Neuropathischer Schmerz (DFNS) ermöglicht es, standardisiert alle somatosensorischen Funktionen einer Person zu überprüfen, es besteht aus sieben Tests in denen 13 Parameter gemessen werden (Rolke et al. 2006) Da kein Proband über eine mechanisch-dynamische Allodynie oder Hyperalgesie klagte, benutzten wir im Rahmen dieser Arbeit eine verkürzte Form des Protokolls, in dem neun der 13 Parameter getestet wurden. Die QST-Testung wurde randomisiert an rechter und linker Hand sowie rechtem und linkem Fuß durchgeführt.

Die einzelnen QST-Parameter werden von verschiedenen peripheren Nervenfasertypen weitergeleitet und repräsentieren somit die Funktion dieser sensorischen Afferenzen oder der zugehörigen zentralen Bahnen. Die Kaltschwelle, die mechanische Schmerzschwelle und das Vorliegen einer paradoxen Hitzeempfindung repräsentieren die Funktion von A δ -Fasern oder deren zentralen Bahnen. Die mechanische Detektionsschwelle und das Vibrationsempfinden repräsentieren die Funktion von A β -Fasern oder deren zugehörigen zentralen Bahnen. Die Warmschwelle, Hitzeschmerzschwelle und Kälteschmerzschwelle repräsentieren die Funktion der C-Fasern oder deren zentrale Bahnen. Die Druckschmerzschwelle untersucht die Funktionen der A δ -Fasern und C-Fasern oder deren zentrale Bahnen (Rolke et al. 2006). Verschiedene Symptome im QST-Protokoll spiegeln dabei unterschiedliche Pathomechanismen wieder (Greenspan 2001; Jensen und Baron 2003).

2.2.1 Quantitative Thermotestung

Die Temperaturempfindungsschwellen (Kaltschwelle **CDT**: engl. cold detection threshold, Warmschwelle **WDT**: engl. warm detection threshold), die thermischen Schmerzschwellen (Kälteschmerz **CPT**: engl. cold pain threshold, Hitzeschmerz **HPT**: engl. heat pain threshold) sowie das Vorliegen einer paradoxen Hitzeempfindung (**PHS**: engl. paradoxical heat sensation) wurden mit Hilfe einer Thermode (A 2001-II; Medoc, Israel; contact area 7.84cm²) bestimmt.

Zuerst wurde die Detektionsschwelle für Kalt- und Warmreize gemessen. Anschließend wurden die Kälte- und Hitzeschmerzschwellen erfasst und die Anzahl der paradoxen Hitzeempfindungen erfragt. Die Basistemperatur der Thermode betrug zu Beginn jedes Untersuchungsgangs 32 °C. Zur Bestimmung der Schwellen stieg oder sank die Temperatur kontinuierlich um 1°C/s und wurde gestoppt wenn der Patient einen Knopf drückte. Die Messung wurde bei 50 °C und 0° abgebrochen. Als durchschnittliche Schwelle wurde der Mittelwert aus drei Messungen bestimmt.

2.2.2 Mechanische Schmerzschwelle

Ein standardisiertes siebenteiliges Set von Nadelstichsonden, welche eine Kraft zwischen 8 und 512 mN und eine Kontaktfläche von 0,2 mm Durchmesser aufwiesen, diente zur

Bestimmung der mechanischen Schmerzschwelle (**MPT**: engl. mechanical pain threshold) (Greenspan und McGillis 1994). Der geometrische Mittelwert der mechanischen Schmerzschwelle wurde in fünf Serien auf- und absteigender Stimulusintensitäten bestimmt.

2.2.3 Druckschmerzschwelle

Die Druckschmerzschwelle (**PPT**: engl. pressure pain threshold) wurde mit Hilfe eines federgeladenen Druckalgesiometers (Kontaktfläche 1 cm² FDN200, Wagner Instruments, USA) über dem Thenarmuskel der Hand, beziehungsweise über dem Muskulus abductor hallucis des Fußes, gemessen. Die Druckschmerzschwelle wurde als Mittelwert in drei Serien mit einer 50 kPa/s kontinuierlich stärker werdenden Druckintensität ermittelt.

2.2.4 Mechanische Detektionsschwelle

Zur Bestimmung der mechanischen Detektionsschwelle (**MDT**: engl. mechanical detection threshold) wurden standardisierte von-Frey-Haare (Optihair₂-Set, Marstock Nervtest, Germany) genutzt. Die Haare brachten eine Kraft zwischen 0,25 und 512 mN auf. Die Kontaktfläche der von-Frey-Haare hatte eine genormte Größe (0,5 mm Durchmesser) und eine gerundete Spitze um die Aktivierung von Nozizeptoren durch scharfe Kanten auszuschließen. Der geometrische Mittelwert der mechanischen Detektionsschwelle wurde in fünf Serien auf- und absteigender Stimulusintensitäten bestimmt.

2.2.5 Vibrationschwelle

Zur Bestimmung des Vibrationsempfindens (**VDT**: engl. vibration detection threshold) wurde eine Stimmgabel (64Hz, 8/8 Skala) am Processus Styloideus radii (für die obere Extremität) oder am Fußinnenknöchel (für die untere Extremität) aufgesetzt. Die Vibrationsschwelle wurde als Mittelwert von drei Serien absteigender Stimulusintensitäten als zuletzt wahrgenommene Vibration angegeben.

2.3 Elektroneurographie

Bei allen Patienten wurde eine Elektroneurographie durchgeführt, wie sie in der täglichen Routine der Klinik für Neurologie angewendet wird, um die Funktion der peripheren Nerven beurteilen zu können. Untersucht wurden dabei der rechte Nervus peroneus motorisch, sowie der linke Nervus suralis sensibel. Bestimmt wurden beim Nervus peroneus die distale motorische Latenz (DML), die motorische Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) und das Muskelsummenaktionspotential (MSAP). Beim Nervus suralis wurde die sensorische Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) sowie das sensorische Nervenaktionspotential (SNAP) bestimmt. Als Gerät diente dazu ein Multiliner 4 der Marke Tönnies/Jäger (Germany).

Die Untersuchung wurde auf diese zwei Nerven beschränkt, da die Untersuchung weiterer Nerven die Sensitivität zur Detektion einer Funktionsschädigung peripherer Nerven nicht erhöht (Claus et al 1993).

2.4 Statistik

Für die statistische Auswertung wurden in Anlehnung an Rolke et al. 2006, die Messwerte für die Kaltschwelle, die Warmschwelle, die mechanische Detektionsschwelle, die mechanische Schmerzschwelle und die Druckschmerzschwelle logarithmiert. Für die restlichen Messwerte (Hitzeschmerz, Kälteschmerz, paradoxes Hitzeempfinden und Vibrationsempfinden) wurden die Rohdaten verwendet.

Innerhalb des Zeitraumes in der diese Arbeit entstanden ist, kam es in der Arbeitsgruppe zur Weiterentwicklung und Umstellung der statistischen Auswertung. Daher wurden die erhobenen Daten der *PINK1*- und *PARKIN*-Mutationsträger unterschiedlich ausgewertet. Somit war ein direkter Vergleich der Daten nicht möglich.

Bei den *PINK1*-Mutationsträgern zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Messungen der rechten und der linken Körperseite, somit wurden die Messwerte von Händen und Füßen gemittelt. Fragliche Unterschiede zwischen der Messlokalisation (Hand, Fuß), dem Geschlecht und dem Mutationsstatus wurden mit Anwendung einer Varianzanalyse mit Messwertwiederholungen (ANOVA, multivariate analysis of variance) ermittelt. Hierbei diente die Region (Hand, Fuß) als Innersubjektvariable, der Mutationsstatus und das Geschlecht als Zwischensubjektfaktoren. Ein p-Wert von $p < 0.05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

Aufgrund der kleineren Fallzahl von *PARKIN*-Mutationsträgern erfolgte die Auswertung mit nicht-parametrischen Tests (Mann-Whitney-U-Test) und getrennt für die rechte und linke Körperhälfte.

Zur Darstellung des somatosensorischen Profils der einzelnen Gruppen (*PINK1*, *PARKIN*, Kontrollen) wurde für jeden Probanden und für jeweils jeden QST-Parameter der sogenannte Z-Wert nach folgender Formel berechnet:

$$\mathbf{Z\text{-Wert} = (\text{Messwert}_{\text{Proband}} - \text{Mittelwert}_{\text{Kontrollen}}) / \text{Standardabweichung}_{\text{Kontrollen}}}$$

Aus den berechneten Z-Werten jedes Parameters konnte nun der Mittelwert der Gruppe berechnet werden und ein somatosensorisches Profil erstellt werden. In diesem somatosensorischen Profil sind alle QST-Parameter unabhängig von ihrer eigentlichen Messeinheit als Standard-Normalverteilung dargestellt. Dabei entspricht „0“ dem Mittelwert der Kontrollen. Z-Werte zwischen -1,96 und +1,96 liegen innerhalb des 95% Konfidenzintervalls der Kontrollen. Z-Werte größer als „0“ zeigen eine Hyperfunktion (= zuviel an Empfindung), Z-Werte kleiner als „0“ eine Hypofunktion (= zuwenig Empfinden) an. Die Z-Normierung ermöglicht es, für jeden einzelnen Mutationsträger sowie für die Mittelwerte der Gruppen (*PINK1*, *PARKIN*) direkt zu sehen, ob sie gegenüber den Kontrollen erniedrigte (Z-Wert > 0) oder erhöhte Schwellen (Z-Wert < 0) aufweisen.

Mit Hilfe des Chi²-Test können die Häufigkeiten individueller pathologischer QST-Messwerte zwischen den Gruppen verglichen werden. Auch hier wurde ein p-Wert von $p < 0.05$ als statistisch signifikant angesehen.

Angegeben werden jeweils Mittelwert \pm SD.

3 Ergebnisse

3.1 *PARKIN*

3.1.1 Probanden

Die Patientengruppe mit der heterozygoten *PARKIN* Genmutation bestand aus 9 Familienmitgliedern (4 Frauen, 5 Männer, Alter zwischen 30-45 Jahren, mittleres Alter: $40,1 \pm 3,9$ Jahre, siehe **Tab. 2**). Verglichen wurde mit einer Gruppe aus 9 Kontrollen, die keine *PARKIN*-Mutation aufwiesen (4 Frauen, 5 Männer, Alter zwischen 33 und 46 Jahren, mittleres Alter: $40,4 \pm 4,3$ Jahre).

3.1.2 Klinische Symptome

Die *PARKIN*-Mutationsträger sowie die zugehörigen Kontrollen, gaben an, keine Parkinsonmedikamente einzunehmen und auch keine typischen Symptome dieser Krankheit bemerkt zu haben, sie waren somit asymptomatisch (**Tab. 2**). In der neurologischen Untersuchung zeigte sich allerdings, dass 3 Mutationsträger leichte motorische Symptome aufwiesen (UPDRS III-Werte von 2, 4 und 14 Punkten, $UPDRS\ III = 2,22 \pm 4,63$, **Tab. 2**). Zwei der *PARKIN*-Mutationsträgerinnen mit erhöhtem UPDRS III Score klagten über regelmäßige chronische Schmerzen im Rücken, eine im Bereich der Lendenwirbelsäule, die andere im Bereich der Halswirbelsäule und im Nacken, gegen die sie gelegentlich Nicht-Steroidale Antirheumatika einnahmen. Ein weiterer *PARKIN*-Mutationsträger litt seit einer Unterschenkelamputation nach einem Unfall unter Phantomschmerzen, die er bei Bedarf mit Tramal behandelte (**Tab. 2**). Die Kontrollgruppe war gesund und zeigte in der klinisch-neurologischen Untersuchung keine Auffälligkeiten. Zum Zeitpunkt der Testung litt keiner der untersuchten Personen unter Schmerzen oder hatte am Tag der Testung Schmerzmedikamente eingenommen.

Tabelle 2: PARKIN-Mutationsträger

Proband	Alter	Geschlecht	Mutationsstatus	Symptomatisch	UPDRS III	Parkinson Medikamente	Andere Medikamente	Schmerzen	NAS	Lokalisation	weitere Erkrankungen
B25	30	M	heterozygot	--	0	--	--	--	0	--	--
B27	45	W	heterozygot	--	4	--	--	--	0	--	--
B28	40	W	heterozygot	--	0	--	--	--	0	--	--
B 29	42	W	heterozygot	--	2	--	Bei Bedarf Schmerztabletten	++	6	HWS + Nacken Kopf	--
B32	39	M	heterozygot	--	0	--	Marcumar, Tramal bei Bedarf	++	1-10	Phantomschmerz li. Unterschenkel	Z.n. Beinamputation links, oberhalb des Knies
B36	43	M	heterozygot	--	0	--	--	--	0	--	--
B39	41	M	heterozygot	--	0	--	--	--	0	--	--
B43	39	M	heterozygot	--	0	--	--	--	0	--	--
B962	41	W	heterozygot	--	14	--	--	++	4	LWS	Z.n. Bandscheibenprolaps LWS

M = männlich, W = weiblich, symptomatisch: -- = geben an, nicht von Parkinson betroffen zu sein, UPDRS III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale Teil III, NAS = Numerische Analogskala (0 = keine Schmerzen, 10 = maximal vorstellbare Schmerzen), LWS = Lendenwirbelsäule, HWS = Halswirbelsäule

3.1.3 Elektroneurographie

In der Neurographie wurden weder bei den *PARKIN*-Mutationsträgern, noch bei den Kontrollen pathologische Werte gemessen. Eine Polyneuropathie konnte somit bei allen untersuchten Personen ausgeschlossen werden. Mit der Ausnahme des Muskelsummenaktionspotentials des motorischen Nervus peroneus konnten keine Unterschiede zwischen den *PARKIN*-Mutationsträger gegenüber den Kontrollen gefunden werden (**Tab. 3**). Insgesamt ergibt sich damit kein Hinweis auf eine periphere Nervenfaserschädigung bei den *PARKIN*-Mutationsträgern.

Tabelle 3: Mittelwerte der neurophysiologischen Untersuchungsergebnisse des motorischen Nervus peroneus und des sensorischen Nervus suralis der asymptomatischen *PARKIN*- Mutationsträger und deren Kontrollen

		<i>PARKIN</i>	Kontrollen	Signifikanz
N.peroneus	NLG[m/sec]	52,5 ± 4,2	50,1 ± 4,0	n.s
	DML[ms]	4,2 ± 0,6	4,7 ± 0,7	n.s
	MSAP[μV]	10,8 ± 3,2	8,6 ± 2,4	<0,05
N.suralis	rechts SNAP[μV]	9,8 ± 3,7	13,1 ± 4,7	n.s
	rechts NLG[m/sec]	48,5 ± 5,2	50,9 ± 7,2	n.s
	links SNAP[μV]	9,9 ± 3,7	13,1 ± 4,7	n.s
	links NLG[m/sec]	48,5 ± 5,2	50,9 ± 7,2	n.s

NLG = Nervenleitgeschwindigkeit, DML = Distale motorische Latenz, MSAP = Muskelsummenaktionspotenzial, SNAP = sensorisches Nervenaktionspotential

3.1.4 QST-Messwerte

Die Mittelwerte der QST-Messwerte der *PARKIN*-Mutationsträger und Kontrollen sind in **Tabelle 4** dargestellt. Im Vergleich zeigte sich lediglich ein vermindertes Vibrationsempfinden (VDT) am linken Fuß der *PARKIN*-Mutationsträger. Alle weiteren Messwerte wiesen keine Unterschiede auf.

Tabelle 4: QST- Messwerte

Parameter	Lokalisation	Seite	<i>PARKIN</i>	Kontrollen	p
CDT [°C]	Hand	rechts	30,1 ± 0,84	30 ± 1,1	n.s.
		links	29,5 ± 1,46	30 ± 1,1	n.s.
	Fuß	rechts	28,8 ± 2,02	27,8 ± 2,7	n.s.
		links	28,3 ± 3,16	28,1 ± 2,6	n.s.
WDT [°C]	Hand	rechts	34,9 ± 1,58	33,9 ± 0,8	n.s.
		links	35,1 ± 1,92	33,8 ± 0,8	n.s.
	Fuß	rechts	38,7 ± 2,91	38,6 ± 2,6	n.s.
		links	37,5 ± 3,72	39,1 ± 4	n.s.
PHS	Hand	rechts	0 ± 0	0 ± 0	n.s.
		links	0,33 ± 1	0 ± 0	n.s.
	Fuß	rechts	0,33 ± 1	0 ± 0	n.s.
		links	0,63 ± 1,2	0 ± 0	n.s.
CPT [°C]	Hand	rechts	13,3 ± 9	6,7 ± 8	n.s.
		links	13,8 ± 9,8	8,5 ± 9,8	n.s.
	Fuß	rechts	11,8 ± 11	3,4 ± 4	n.s.
		links	13,3 ± 11	6,1 ± 7,7	n.s.
HPT [°C]	Hand	rechts	45,6 ± 3,6	46,6 ± 3	n.s.
		links	45 ± 3,3	45,9 ± 3	n.s.
	Fuß	rechts	45,9 ± 2,3	46,5 ± 2,2	n.s.
		links	45,2 ± 3,7	47 ± 2,4	n.s.
MPT [mN]	Hand	rechts	125,9 ± 98	98,6 ± 87,7	n.s.
		links	156,3 ± 115,3	102,5 ± 103,8	n.s.
	Fuß	rechts	103,4 ± 97,6	64,6 ± 52	n.s.
		links	113,5 ± 121,3	69,4 ± 53,7	n.s.
PPT [kpas]	Hand	rechts	646 ± 110,2	563,9 ± 228	n.s.
		links	615,2 ± 130,8	566,1 ± 213,2	n.s.
	Fuß	rechts	641,7 ± 152,3	611,2 ± 153,9	n.s.
		links	606,5 ± 147,7	611,2 ± 165,4	n.s.
MDT [mN]	Hand	rechts	5,14 ± 11,89	0,72 ± 0,6	n.s.
		links	2,92 ± 5,57	0,79 ± 0,6	n.s.
	Fuß	rechts	9,1 ± 15,59	4,05 ± 3,1	n.s.
		links	6,37 ± 8,2	4,3 ± 2,9	n.s.
VDT [/8]	Hand	rechts	7,63 ± 0,59	7,93 ± 0,1	n.s.
		links	7,59 ± 0,43	7,81 ± 0,4	n.s.
	Fuß	rechts	7,69 ± 0,44	7,89 ± 0,3	n.s.
		links	7,44 ± 0,56	7,96 ± 0,1	< 0.05

CDT: Kaltschwelle; WDT: Wärmeschwelle; PHS: Paradoxe Hitzeempfindung; CPT: Kälteschmerzschwelle; HPT: Hitzeschmerzschwelle; MPT: Mechanische Schmerzschwelle; PPT: Druckschmerzschwelle; MDT: Mechanische Detektionsschwelle; VDT: Schwelle für Vibrationsempfinden

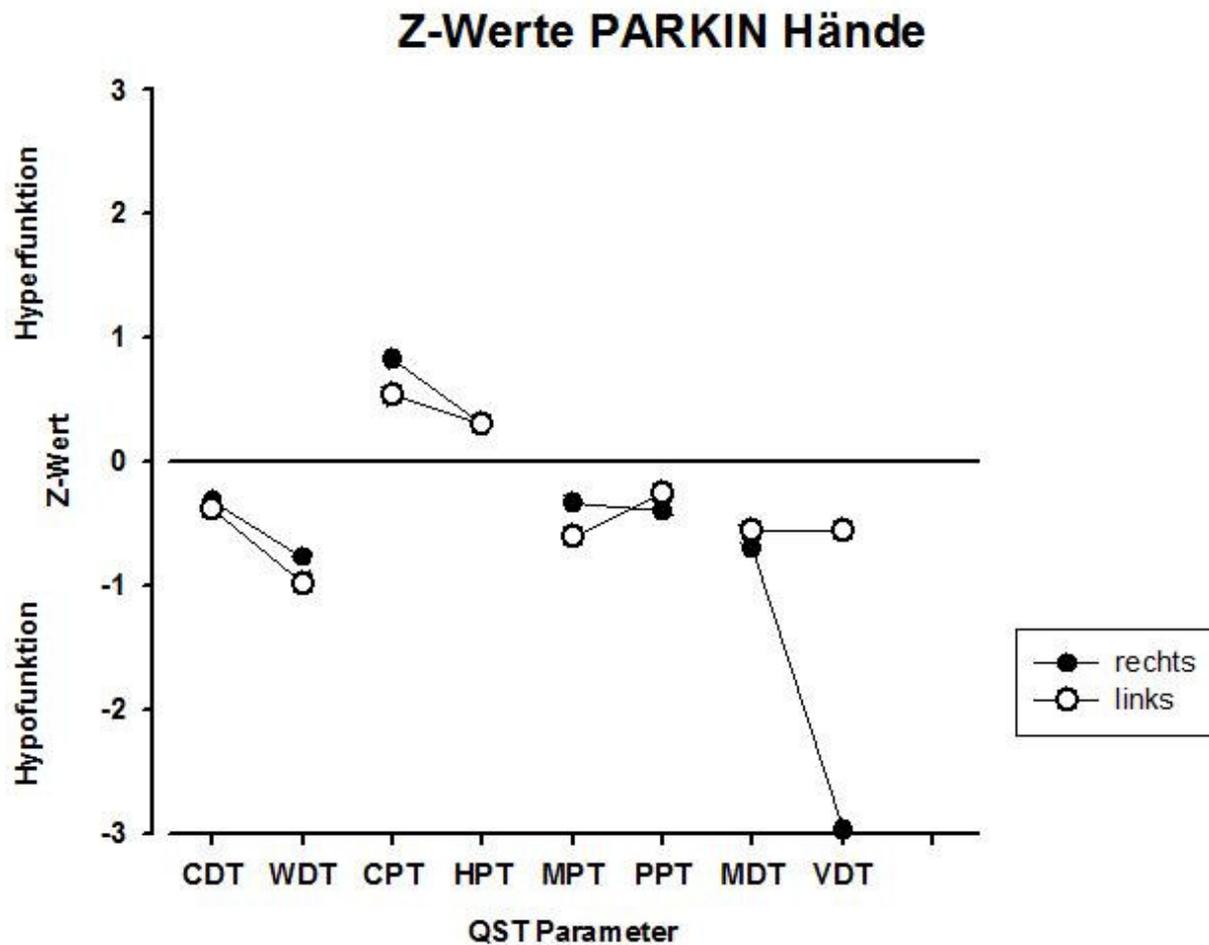
3.1.5 Somatosensorisches Profil der PARKIN-Mutationsträger

Das somatosensorische Profil der *PARKIN*-Mutationsträger ist jeweils getrennt für Hände (**Abb. 1**) und Füße (**Abb. 2**) dargestellt.

An den Händen zeigten sich Detektionsdefizite für thermische Reize (CDT, WDT) sowie für mechanisch nichtschmerzhafte und schmerzhafte Reize (MDT, VDT, MPT, PPT). Auffallend war dies insbesondere für das Vibrationsempfinden an der rechten Hand. Für schmerzhaft thermische Reize (CPT, HPT) zeigte sich hingegen eine vermehrte Sensibilität (**Abb.1**).

An den Füßen zeigte sich für alle thermischen Reize (CDT, WDT, CPT, HPT) eine vermehrte Sensibilität und für alle mechanischen Reize (MDT, VDT, MPT, PPT) ein Detektionsdefizit. Auffallend ist hier das Detektionsdefizit des Vibrationsempfindens (VDT) am linken Fuß sowie die vermehrte Sensibilität am rechten Fuß für schmerzhaft kalte Reize (CPT) (**Abb.2**).

Abbildung 1: Somatosensorisches Profil der Hände der *PARKIN*-Mutationsträger

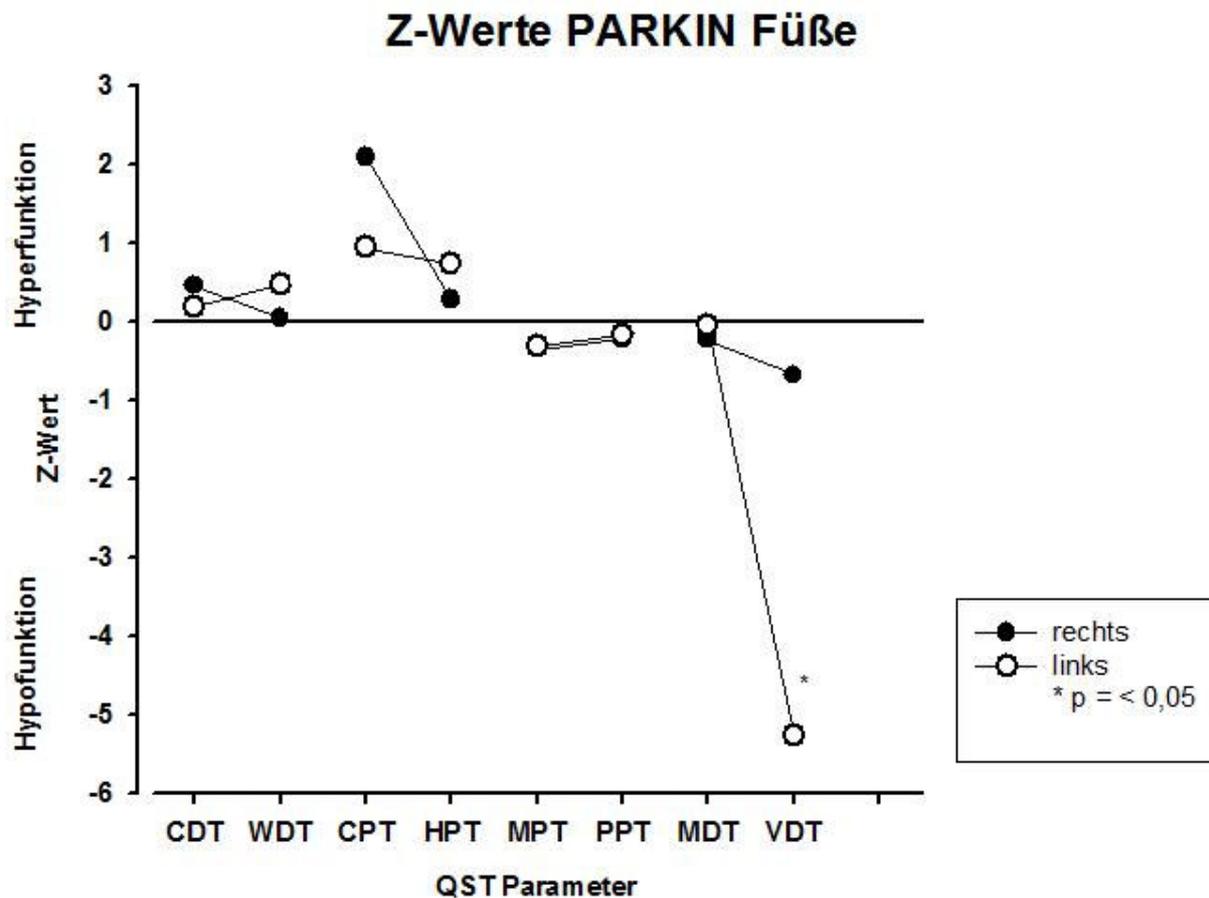


CDT: Kaltschwelle; WDT: Warmschwelle; CPT: Kälteschmerzschwelle; HPT: Hitzeschmerzschwelle; MPT: Mechanische Schmerzschwelle; PPT: Druckschmerzschwelle; MDT: Mechanische Detektionsschwelle; VDT: Schwelle für Vibrationsempfinden

Legende Abbildung 1

Dargestellt sind die gemittelten Z-Werte der rechten (schwarzer Kreis) und linken (weißer Kreis) Hand der *PARKIN*-Mutationsträger ($n = 9$), welche das somatosensorische Profil gegenüber den Kontrollen ($n = 9$) widerspiegeln. Die Nulllinie steht für den Mittelwert der Kontrollen. Abweichungen unterhalb dieser Linie besagen eine Hyposensibilität, Abweichungen oberhalb dieser Linie eine Hypersensibilität.

Abbildung 2: Somatosensorisches Profil der Füße der *PARKIN*-Mutationsträger



CDT: Kaltschwelle; WDT: Warmschwelle; CPT: Kälteschmerzschwelle; HPT: Hitzeschmerzschwelle; MPT: Mechanische Schmerzschwelle; PPT: Druckschmerzschwelle; MDT: Mechanische Detektionsschwelle; VDT: Schwelle für Vibrationsempfinden

Legende Abbildung 2

Dargestellt sind die gemittelten Z-Werte des rechten (schwarzer Kreis) und linken (weißer Kreis) Fuß der *PARKIN*-Mutationsträger ($n = 9$), welche das somatosensorische Profil gegenüber den Kontrollen ($n = 9$) widerspiegeln. Die Nulllinie steht für den Mittelwert der Kontrollen. Abweichungen unterhalb dieser Linie besagen eine Hyposensibilität, Abweichungen oberhalb dieser Linie eine Hypersensibilität. * = $P < 0,05$

3.1.6 Häufigkeiten pathologischer QST-Messwerte

Bei den *PARKIN*-Mutationsträgern wurden insgesamt 33 (von 280) pathologische QST-Werte gemessen. Nur ein Profil war komplett unauffällig (11%).

Passend zu den somatosensorischen Veränderungen im somatosensorischen Profil zeigte sich ein vermehrtes Auftreten von pathologisch geminderten QST-Messwerten für nichtschmerzhaft mechanische Reize (VDT/ MDT) sowie ein vermehrtes Auftreten erhöhter QST-Messwerte für schmerzhaft thermische Reize (CPT, HPT) (**Tab. 5**).

In der Kontrollgruppe wurden keine pathologischen QST-Werte gemessen.

Tabelle 5: Häufigkeiten pathologischer QST-Werte

PARKIN	Proband	rechts								links							
		CDT	WDT	CPT	HPT	MPT	PPT	MDT	VDT	CDT	WDT	CPT	HPT	MPT	PPT	MDT	VDT
Hand	B 25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	B 27	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	B 28	0	0	0	++	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	B 29	0	0	0	0	0	0	0	--	0	0	0	0	0	0	0	--
	B 32	0	0	0	0	0	0	--	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	B 36	0	--	0	0	0	0	--	--	0	--	0	0	0	0	--	--
	B 39	0	0	0	0	0	0	--	0	0	--	0	0	0	0	--	0
	B 43	0	--	++	0	0	0	0	0	0	--	++	0	0	0	0	0
	B 964	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anzahl	Positiv	+0	+0	+1	+1	+0	+0	+0	+0	+0	+0	+1	+0	+0	+0	+0	+0
	Negativ	-0	-2	-0	-0	-0	-0	-3	-2	-0	-3	-0	-0	-0	-0	-2	-2
Prozent	Positiv	0%	0%	11%	11%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	11%	0%	0%	0%	0%	0%
	Negativ	0%	22%	0%	0%	0%	0%	33%	22%	0%	33%	0%	0%	0%	0%	22%	22%
Chi² Test		n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s
PARKIN versus Kontrolle		n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s
Fuß	B 25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	B 27	0	0	++	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	--
	B 28	0	0	0	++	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	B 29	0	0	0	0	0	0	0	0	--	0	0	0	0	0	0	--
	B 32	0	0	++	0	0	0	0	0	0	0	++	0	0	0	0	0
	B 36	0	0	++	0	0	0	0	0	0	0	0	0	--	0	--	--
	B 39	0	0	++	0	0	0	--	0	0	0	++	0	0	0	0	0
	B 43	0	0	++	0	0	0	0	0	Aufgrund Beinamputation nicht getestet							
	B 964	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anzahl	Positiv	+0	+0	+5	+1	+0	+0	+0	+0	+0	+0	+2	+0	+0	+0	+0	+0
	Negativ	-0	-0	-0	-0	-0	-0	-1	-1	-0	-0	-0	-0	-1	-0	-1	-4
Prozent	Positiv	0%	0%	55%	11%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	25%	0%	0%	0%	0%	0%
	Negativ	0%	0%	0%	0%	0%	0%	11%	11%	0%	0%	0%	0%	13%	0%	13%	50%
Chi² Test		n.s	n.s	<0,05	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s
PARKIN versus Kontrolle		n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	<0,05

0 = Z-Wert liegt im Konfidenzintervall; ++ = Z-Wert >+1,96 ; -- = Z-Wert < -1,96; CDT: Kaltschwelle; WDT: Warmschwelle; CPT: Kälteschmerzschwelle; HPT: Hitzeschmerzschwelle; MPT: Mechanische Schmerzschwelle; PPT: Druckschmerzschwelle; MDT: Mechanische Detektionsschwelle; VDT: Schwelle für Vibrationsempfinden

3.2 *PINK1*

3.2.1 Probanden

Die Patientengruppe mit der *PINK1* Genmutation bestand aus 11 heterozygoten *PINK1*-Mutationsträgern (2 Frauen, 9 Männer, Alter zwischen 30 und 50 Jahren, mittleres Alter: $42,5 \pm 6,1$ Jahre, siehe **Tab. 6**). Diese Gruppe wurden mit einer Gruppe aus 14 Kontrollen, die keine *PINK1*-Mutation aufwiesen verglichen (9 Frauen, 5 Männer, Alter zwischen 31 und 65 Jahren, mittleres Alter: $46,4 \pm 9,9$ Jahre).

3.2.2 Klinische Symptome

Die *PINK1*-Mutationsträger sowie die zugehörigen Kontrollen gaben an, keine Parkinsonmedikamente einzunehmen und auch keine typischen Symptome dieser Krankheit bemerkt zu haben, sie waren somit asymptomatisch (**Tab. 6**). 6 der 11 Mutationsträger zeigten in der neurologischen Untersuchung jedoch leichte motorische Symptome (UPDRS III-Werte von 8, 7 und jeweils zweimal 3 und 5 Punkte, $UPDRS\ III = 3 \pm 3,26$, (**Tab. 6**).

4 der *PINK1*-Mutationsträger litten unter Rückenschmerzen im Lendenwirbelbereich, 2 von ihnen gehörten zu den Mutationsträgern mit Parkinsonsymptomen im UPDRS III (**Tab. 6**).

Die Kontrollgruppe war gesund und zeigte in der klinisch-neurologischen Untersuchung keine Auffälligkeiten. Zum Zeitpunkt der Testung litt keiner der in der Kontrollgruppe untersuchten Personen unter Schmerzen. Keiner der untersuchten Personen hatte am Tag der Testung Schmerzmedikamente eingenommen.

Bei den *PINK1*-Mutationsträgern fiel ein gehäuftes Vorkommen an psychiatrischen Erkrankungen auf. Für eine detaillierte Beschreibung der klinischen Symptome der *PINK1*-Mutationsträger siehe Hedrich et al. 2006.

Tabelle 6: PINK1-Mutationsträger

Proband	Alter	Geschlecht	Mutationsstatus	Symptomatisch	UPDRS III	Parkinson Medikamente	Andere Medikamente	Schmerzen	NAS	Lokalisation	weitere Erkrankungen
III.1	50	M	heterozygot	--	8	--	Lithium	++	7	LWS	Bipolare Störung, Zwangsstörung
III.2	47	M	heterozygot	--	7	--	Lithium	++	2	LWS	Bipolare Störung
III.3	47	W	heterozygot	--	5	--	Estrogen, Metrogestone, Paroxetine	--	0	--	Depression
III.4	45	W	heterozygot	--	0	--	--	++	5	LWS	Anpassungsstörung, Schizophrenie
III.5	42	M	heterozygot	--	7	--	--	--	0	--	--
III.6	44	M	heterozygot	--	0	--	--	--	0	--	Anpassungsstörung
III.7	43	M	heterozygot	--	0	--	--	++	4	LWS	--
III.8	39	M	heterozygot	--	3	--	--	--	0	--	Zwangsstörung
III.9	34	M	heterozygot	--	0	--	--	--	0	--	--
III.10	47	M	heterozygot	--	3	--	Antihypertensiva, Statine	--	0	--	--
III.11	30	M	heterozygot	--	0	--	--	--	0	--	Depression, Angststörung

M = männlich, W = weiblich, symptomatisch: -- = geben an, nicht von Parkinson betroffen zu sein, UPDRS III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale Teil III,

NAS = Numerische Analogskala (0 = keine Schmerzen, 10 = maximal vorstellbare Schmerzen), LWS = Lendenwirbelsäule, HWS = Halswirbelsäule

Für eine detaillierte Beschreibung der klinischen Symptome sowie den Stammbaum siehe Hedrich et al. 2006.

3.2.3 Elektroneurographie

In der Neurographie wurden weder bei den *PARKIN*-Mutationsträgern noch bei den Kontrollen pathologische Werte gemessen. Eine Polyneuropathie konnte somit bei allen untersuchten Personen ausgeschlossen werden (**Tab. 7**). Es wurden keine Unterschiede zwischen den Messwerten der *PINK1*-Mutationsträger und den Kontrollen gefunden. Es ergibt sich damit kein Hinweis auf eine periphere Nervenschädigung bei den *PINK1*-Mutationsträgern.

Tabelle 7: Mittelwerte der neurophysiologischen Untersuchungsergebnisse des motorischen Nervus peroneus und des sensorischen Nervus suralis der asymptomatischen PINK1- Mutationsträger und deren Kontrollen

		<i>PINK</i>	Kontrollen	Signifikanz
N.peroneus	NLG[m/sec]	47,0 ± 3,6	46,9 ± 2,9	n.s
	DML[ms]	4,5 ± 0,3	4,3 ± 0,7	n.s
	MSAP[μ/V]	11,6 ± 3,6	10,1 ± 3,6	n.s
N.suralis	SNAP[μ/V]	8,2 ± 2,0	10,7 ± 6	n.s
	NLG[m/sec]	45,9 ± 2,7	48,9 ± 8,0	n.s

NLG = Nervenleitgeschwindigkeit, DML = Distale motorische Latenz, MSAP = Muskelsummenaktionspotenzial, SNAP = sensorisches Nervenaktionspotential

3.2.4 QST-Messwerte

Die Mittelwerte der QST-Messwerte der *PINK1*-Mutationsträger und Kontrollen sind in **Tabelle 8** dargestellt. Im Vergleich zeigte sich bei den *PINK1*-Mutationsträgern eine erhöhte mechanischen Schmerzschwelle (MPT, PPT) sowie eine erhöhte mechanische Detektionsschwelle (MDT).

Tabelle 8: QST-Messwerte

Variable	Lokalisation	PINK1-Mutation	Kontrolle	p
CDT [°C]	Hand	28.0 ± 2.6	28.8 ± 1.8	n.s.
CDT [°C]	Fuß	29.9 ± 1.3	30.3 ± 0.5	n.s.
WDT [°C]	Hand	37.3 ± 3.0	37.2 ± 3.6	n.s.
WDT [°C]	Fuß	34.3 ± 1.0	33.9 ± 0.8	n.s.
PHS	Hand	0 ± 0	0 ± 0	n.s.
PHS	Fuß	0 ± 0	0 ± 0	n.s.
CPT [°C]	Hand	3.96 ± 6.6	9.33 ± 8.6	n.s.
CPT [°C]	Fuß	6.89 ± 6.9	10.68 ± 7.6	n.s.
HPT [°C]	Hand	45.4 ± 2.6	43.7 ± 3.6	n.s.
HPT [°C]	Fuß	45.0 ± 3.9	43.2 ± 3.3	n.s.
MPT [mN]	Hand	207.0 ± 160.6	123.0 ± 83.6	< 0.01
MPT [mN]	Fuß	279.7 ± 138.1	97.0 ± 75.4	< 0.01
PPT [kpas]	Hand	794.9 ± 262.5	639.7 ± 137.2	< 0.05
PPT [kpas]	Fuß	823.8 ± 169.0	622.7 ± 144.7	< 0.05
MDT [mN]	Hand	33.9 ± 55.2	3.2 ± 1.9	< 0.01
MDT [mN]	Fuß	8.37 ± 18.8	1.2 ± 1.5	< 0.01
VDT [/8]	Hand	6.9 ± 1.6	7.6 ± 1.0	n.s.
VDT [/8]	Fuß	7.7 ± 0.5	7.8 ± 0.6	n.s.

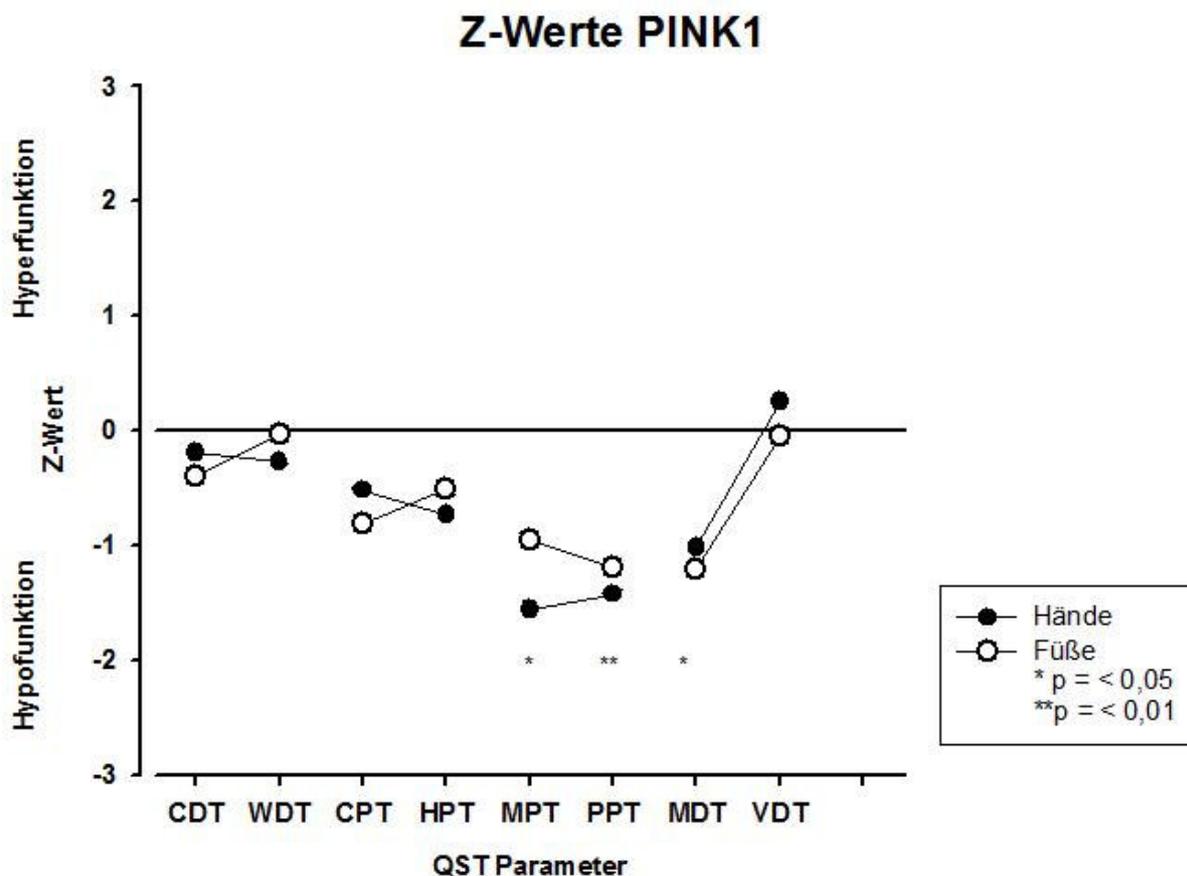
CDT: Kaltschwelle; WDT: Warmschwelle; PHS: Paradoxe Hitzeempfindung; CPT: Kälteschmerzschwelle; HPT: Hitzeschmerzschwelle; MPT: Mechanische Schmerzschwelle; PPT: Druckschmerzschwelle; MDT: Mechanische Detektionsschwelle; VDT: Schwelle für Vibrationsempfinden

3.2.5 Somatosensorisches Profil der *PINK1*-Mutationsträger verglichen mit dem der Kontrollen

Im somatosensorischen Profil zeigten die *PINK1*-Mutationsträger ein eindeutiges Detektionsdefizit für mechanisch nicht-schmerzhaft und schmerzhaft Reize (MDT, MPT,

PPT). Weiterhin fiel ein geringer Verlust der Sensitivität für thermische Schmerzreize auf (CPT, HPT). Das thermische Detektions- (CDT/ WDT) sowie das Vibrationsempfinden (VDT) entsprach nahe zu einer normalen Empfindung (**Abb. 3**).

Abbildung 3: Somatosensorisches Profil der *PINK1*-Mutationsträger



CDT: Kaltschwelle; WDT: Warmschwelle; CPT: Kälteschmerzschwelle; HPT: Hitzeschmerzschwelle; MPT: Mechanische Schmerzschwelle; PPT: Druckschmerzschwelle; MDT: Mechanische Detektionsschwelle; VDT: Schwelle für Vibrationsempfinden

Legende Figur 3

Dargestellt sind die Z-Werte (\pm SEM) von Händen (schwarzes Dreieck) und Füßen (weißes Dreieck) der *PINK1*-Mutationsträgern ($n = 11$), welche das somatosensorische Profil gegenüber den Kontrollen ($n = 14$) widerspiegeln. Die Nulllinie steht für den Mittelwert der Kontrollen. Abweichungen unterhalb dieser Linie besagen eine Hyposensibilität, Abweichungen oberhalb dieser Linie eine Hypersensibilität. * = $P < 0,05$ ** = $P < 0,01$

3.2.6 Häufigkeiten pathologischer QST-Werte

Bei den *PINK1*-Mutationsträgern wurden insgesamt 54 (von 352) pathologische QST-Werte gemessen. Auffällig war dabei, dass es sich zu 96% um eine Verminderung der Reizwahrnehmung handelte. Passend zu den Detektionsverlusten im somatosensorischen Profil zeigte sich auch eine vermehrte Häufigkeit des Auftretens von pathologischen QST-Werten für die Parameter MDT, MPT und PPT an Händen und Füßen (**Tab. 9**). In der Kontrollgruppe wurden keine pathologischen QST-Werte gemessen.

Tabelle 9 Häufigkeiten pathologischer QST-Werte

PINK1	Proband	rechts								links								
		CDT	WDT	CPT	HPT	MPT	PPT	MPT	VDT	CDT	WDT	CPT	HPT	MPT	PPT	MDT	VDT	
Hand	III.1	--	--	0	0	--	0	--	0	0	--	0	0	--	--	--	0	
	III.2	0	0	0	0	--	--	--	0	0	0	0	0	--	--	0	0	
	III.3	0	0	0	0	--	0	--	0	++	++	0	0	--	0	0	0	
	III.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	III.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	III.6	0	0	0	0	--	0	--	0	0	--	0	0	--	--	0	0	
	III.7	0	0	0	0	--	--	--	0	0	0	0	0	--	--	0	0	
	III.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	--	0	0	0	0	
	III.9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	III.10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	III.11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anzahl	Positiv	+0	+0	+0	+0	+0	+0	+0	+0	+1	+1	+0	+0	+0	+0	+0	+0	
	Negativ	-1	-1	-0	-0	-5	-2	-5	-0	-0	-2	-0	-1	-5	-4	-1	-0	
Prozent	Positiv	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	9%	9%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	
	Negativ	9%	9%	0%	0%	45%	18%	45%	0%	0%	18%	0%	9%	45%	36%	9%	0%	
Chi2 Test		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<0,01	<0,01	<0,01	n.s.	n.s.	<0,01	n.s.	<0,01	<0,01	<0,01	n.s.	n.s.	
PINK1 versus Kontrolle		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<0,05	<0,01	<0,05	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<0,05	<0,01	<0,05	n.s.	
Fuß	III.1	0	0	0	0	0	0	0	--	0	0	0	0	0	0	--	--	
	III.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	--	0	--	0	
	III.3	--	0	0	0	--	--	--	0	0	0	0	0	--	--	0	0	
	III.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	III.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	--	0	0	
	III.6	0	0	0	0	--	0	--	0	0	0	0	0	--	0	0	0	
	III.7	0	0	0	0	--	--	--	0	0	--	0	--	--	--	0	0	
	III.8	0	0	0	0	0	--	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	III.9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	--	0	
	III.10	0	0	0	0	0	--	0	0	0	0	0	0	--	0	0	0	
	III.11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anzahl	Positiv	+0	+0	+0	+0	+0	+0	+0	+0	+0	+0	+0	+0	+0	+0	+0	+0	
	Negativ	-1	-0	-0	-0	-3	-4	-3	-1	-0	-1	-0	-1	-5	-3	-3	-1	
Prozent	Positiv	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	
	Negativ	9%	0%	0%	0%	27%	36%	27%	9%	0%	9%	0%	9%	45%	27%	27%	9%	
Chi²Test		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	n.s.	n.s.	n.s.	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	
PINK1 versus Kontrolle		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<0,05	<0,01	<0,05	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<0,05	<0,01	<0,05	n.s.	

0 = Z-Wert liegt im Konfidenzintervall; ++ = Z-Wert >+1,96 ; -- = Z-Wert < -1,96; CDT: Kaltschwelle; WDT: Warmschwelle; CPT: Kälteschmerzschwelle; HPT: Hitzeschmerzschwelle; MPT: Mechanische Schmerzschwelle; PPT: Druckschmerzschwelle; MDT: Mechanische Detektionsschwelle; VDT: Schwelle für Vibrationsempfinden

4 Diskussion

4.1 Veränderungen in der somatosensorischen Funktion der verschiedenen Ätiologien des Morbus Parkinson

4.1.1 PARKIN

Bei der Betrachtung der QST-Parameter der einzelnen *PARKIN*-Mutationsträger ließ sich ein vermehrtes Auftreten einer erhöhten Detektionsschwelle des Vibrationsempfindens sowie von mechanisch nichtschmerzhaften Reizen an Händen und Füßen beobachten. Im Vergleich zu den Kontrollen zeigte sich eine signifikant erhöhte Detektionsschwelle für das Vibrationsempfinden am linken Fuß. Die *PARKIN*-Mutationsträger haben somit die Tendenz zu einer erhöhten mechanischen Detektionsschwelle. Diese Veränderungen lassen eine Störung im afferenten System der Aß-Fasern oder bei deren zentralen Verarbeitung vermuten. Weiterhin zeigte sich ein signifikant vermehrtes Auftreten von Mutationsträgern die am rechten Fuß eine vermehrte Sensibilität für Kältereize haben. Zu ähnlichen Ergebnissen kam es in Studien an Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom. Hier wiesen die untersuchten Patienten eine erhöhte Detektionsschwelle für mechanisch nichtschmerzhafte Reize sowie eine herabgesetzte Schmerzreizschwelle für Kältereize auf (Prätorius et al. 2003, Lim et al. 2008). Auch bei der Betrachtung der mit Hilfe der Z-Werte erstellten somatosensorischen Profile der *PARKIN*-Mutationsträger zeigte sich ein Trend zu einer herabgesetzten Schmerzschwelle für die Parameter Kälteschmerz und Hitzeschmerz. Eine vermehrte Sensibilität für thermalen Schmerz spricht für eine Sensibilisierung des nozizeptiven Systems, welche zu Allodynie und Hyperalgesie führen kann. Eine vermehrte Sensibilität für Hitzeschmerzreize wurde schon zuvor an Patienten mit idiopathischen Parkinsonsyndrom, welche regelmäßig an Schmerzen litten, beschrieben (Schestasky et al. 2007; Djaldetti et al. 2004). In den genannten Studien kam es jedoch bei der Testung der Patienten in On- und Off-Stadium zu abweichenden Ergebnissen. Während die Patienten in beiden Studien im Off-Stadium eine vermehrte Sensibilität für Hitzeschmerzreize aufwiesen, konnte dies im On-Stadium nur in der Studie von Djaldetti et al. 2004 nachgewiesen werden. Pathologische Messwerte wiesen einige der *PARKIN*-Mutationsträger auch für andere QST-Parameter auf. Dies kann für eine generalisierte, primäre Störung bei der Aufnahme und Verarbeitung von sensorischen Reizen oder einer primären Störung im nozizeptiven System sprechen. Die getesteten *PARKIN*-Mutationsträger waren jung (mittleres Alter: 42,5) und ein

Krankheitsbeginn hatte noch nicht eingesetzt. Eine Untersuchung zu einem späteren Zeitpunkt wäre angebracht um diese Aussage zu festigen und um gegebenenfalls eine Störung der einzelnen Systeme eindeutiger zu identifizieren. Interessant wäre es dann zu sehen, inwieweit sich die sensorische Symptomatik im Vergleich zu der motorischen bei den einzelnen Mutationsträgern verändert hat. Speziell ob diejenigen mit derzeitigen sensorischen Auffälligkeiten motorische Symptome entwickelt haben. Dabei sollte berücksichtigt werden, dass heterozygote Mutationsträger ein erhöhtes Risiko haben an einem M. Parkinson zu erkranken, jedoch nicht sicher ist ob dies auch eintreffen wird. Somit ist es ungewiss ob die von uns untersuchten *PARKIN*-Mutationsträger im Verlauf ihres Lebens wirklich an einem klinisch manifesten Morbus Parkinson erkranken werden. Dennoch haben Studien bewiesen, dass auch heterozygoten asymptomatischen Mutationsträgern eine Störung im dopaminergen System haben (Khan et al. 2005, Buhmann et al.2005).

4.1.2 PINK1

Anhand der erhobenen Messwerte zeigte sich gegenüber den Kontrollen eine signifikante Erhöhung der Detektionsschwelle für mechanisch nichtschmerzhafte und schmerzhafte Reize sowie für Druckschmerzreize. Diese verminderte Sensibilität gibt Hinweis auf eine Störung im nozizeptiven und nichtnozizeptiven aufsteigenden System bei asymptomatischen, heterozygoten *PINK1*-Mutationsträgern. Zu einer ähnlichen Erkenntnis gelang man bei einer Studie, in der asymptomatische, heterozygote *PINK1*-Mutationsträger abnorme Werte bei der zeitlichen Verarbeitungen von sensorischen und sensorisch-visuell gekoppelten Stimuli aufwiesen (Fiorio et al. 2008). Auch eine erhöhte Detektionsschwelle für mechanisch nichtschmerzhafte Reize wurde zuvor in einer Studie an Patienten mit einem idiopathischen Parkinson Syndrom festgestellt (Prätorius et al. 2003).

Bei der Betrachtung der einzelnen Z-Werte der *PINK1*-Mutationsträger fiel für einige Parameter ein vermehrtes Auftreten von negativen Werten auf. Der Trend von somatosensorischen Veränderungen bei *PINK1*-Mutationsträgern geht somit zu einer Verminderung der Sensibilität der sensorischen Qualitäten. Ein Muster an Verknüpfungen zwischen den Hypofunktionen der Parameter ließ sich nicht erkennen.

Da die untersuchten *PINK1*-Mutationsträger keine oder nur leichte motorische Symptome aufwiesen sowie unter keiner dopaminergen Therapie standen, lässt sich vermuten, dass diese sensorischen Störungen vor den motorischen Symptomen auftreten und primärer Natur sind.

Sie sind also unabhängig von motorischen Symptomen, wie zum Beispiel Rigor und Bradykines, und einer dopaminergen Therapie.

4.2 Somatosensorische Funktionen verschiedener Ätiologien des Morbus Parkinsons im Vergleich

Im Vergleich der Mutationsträger gegenüber den Kontrollen wiesen die *PARKIN*-Mutationsträger ein vermindertes Vibrationsempfinden auf und zeigten ein gehäuftes Auftreten für eine erhöhte Sensibilität von Kälteschmerzreizen. Die *PINK1*-Mutationsträger hingegen wiesen gegenüber den Kontrollen eine erhöhte mechanische Detektionsschwelle, mechanische Schmerzschwelle und Druckschmerzschwelle auf. Die Mutationsträger wiesen somit unterschiedliche somatosensorische Defizite auf. Während die *PARKIN*-Mutationsträger in ihren einzelnen Z-Werten teils eine vermehrte, teils eine verminderte Sensibilität aufwiesen, zeigten *PINK1*-Mutationsträger fast nur einen Verlust von Sensibilität. Ursächlich für die unterschiedlichen somatosensorischen Veränderungen könnten die unterschiedlichen Pathomechanismen der verschiedenen Genmutationen sein, welche verschieden in die Verarbeitung von sensorischen Stimuli eingreifen und somit zu unterschiedlichen sensorischen Symptomen führen. Dagegen spricht eine Studie an 24 Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom die ähnliche somatosensorische Defizite wie unsere Mutationsträger aufwiesen. In der Studie zeigten die Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom eine höhere Detektionsschwelle für Vibration und mechanische nicht schmerzhaft Reize an der Fußsohle (Prätorius et al. 2003). Eine verminderte Sensibilität für mechanisch nichtschmerzhaft Reize wiesen sowohl die von uns untersuchten *PINK1*-Mutationsträgern sowie die *PARKIN*-Mutationsträger auf. Eine verminderte Sensibilität des Vibrationsempfindens fiel hingegen nur bei den *PARKIN*-Mutationsträgern auf. In der Studie von Prätorius et al. 2003 bestand eine positive Korrelation zwischen einem hohen UPDRS III Wert und der Verminderung des Vibrationsempfindens. Da unsere Mutationsträger keinen oder nur einen leicht erhöhten UPDRS-Wert bei der klinischen Untersuchung zeigten, könnte dies das Fehlen der Verminderung für Vibrationsempfinden bei den *PINK1*-Mutationsträgern erklären. Somit könnte überlegt werden ob, sich die unterschiedlichen somatosensorischen Defizite der *PARKIN*- und *PINK1*-Mutationsträger in unseren Untersuchungen im Verlauf der Erkrankung angleichen werden.

In zwei weiteren Studien wurde eine vermehrte Sensibilität für Hitzeschmerzreize bei Patienten mit einem idiopatischen Parkinson Syndrom festgestellt (Djaldetti et al. 2004, Schestasky et al. 2007). Die verstärkte Sensibilität für Hitzeschmerzreize stand in den Studien im Zusammenhang mit dem Auftreten von Schmerzen. Die von uns untersuchten Mutationsträger litten im Vergleich zu den Kontrollen jedoch nicht vermehrt an Schmerzen. Dies könnte den Unterschied zwischen den Ergebnissen im Vergleich zu den *PINK1*-Mutationsträgern erklären. Auch die *PARKIN*- Mutationsträger litten nicht vermehrt an Schmerzen, zeigten jedoch, wie die Patienten mit dem idiopatischen Parkinsonsyndrom, einen Trend zur vermehrten Sensibilität für Hitzeschmerzreize. Im Gegensatz zu den *PINK1*-Mutationsträgern wird bei dem Krankheitsbeginn der *PARKIN*-Mutationsträger eine ausgeprägte Dystonie beschrieben. Eine Studie vermutet einen gemeinsamen pathophysiologischen Mechanismus beim Auftreten von Dyskinesien und Schmerzen, welches in Form von Kälteschmerz getestet wurde (Lim et al. 2008). Somit könnte die bei den *PARKIN*-Mutationsträgern vermehrte Sensibilität auf thermisch schmerzhaft Reize erklärt werden.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse unsere Untersuchung und auch im Vergleich zu vorangegangenen Studien lassen sich noch keine eindeutigen Muster zur Erkennung der Ätiologie des Morbus Parkinson feststellen. Ob es daher möglich ist anhand von unterschiedlichen somatosensorischen Profilen die Ätiologie eines Morbus Parkinson zu erkennen oder einen Genmutationsträger zu erkennen sollte in Studien mit größeren Fallzahlen durchgeführt werden. Da genetische Untersuchungen jedoch selten an Gesunden durchgeführt werden, wird es sich als schwierig erweisen ein großes Kollektiv an asymptomatischen Mutationsträgern zu finden.

4.3 Ätiologie der sensorischen Defizite

Pathologische Befunde im QST können hervorgerufen werden durch Störungen der Rezeptoren, Störungen der peripheren Nerven sowie Störungen in der zentralen Verarbeitung im sensorischen Cortex.

4.3.1 Störungen der Rezeptoren und der peripheren Nerven

Die in dieser Studie durchgeführte elektroneurographische Untersuchung untersucht nur die Nervenfunktion myelinisierter Nervenfasern und schließt eine Testung der Funktion der Rezeptoren der Haut (freie Nervenfasern sowie Meissner-Tastkörperchen) nicht ein. Daher kann nicht beurteilt werden, ob die veränderten Werte im QST-Protokoll nicht, wie Nolano 2008 in seiner Studie an idiopathischen Parkinson-Patienten untersuchte, durch eine Degeneration und einen Verlust dieser Rezeptoren hervorgerufen werden. Eine dazu notwendige Entnahme von Hautbiopsien wurde nicht durchgeführt. Die durchgeführten elektroneurographischen Untersuchungen der peripheren Nerven zeigten allerdings weder pathologische Befunde bei *PINK1*- und *PARKIN*-Mutationsträgern noch bei den Kontrollen. Somit wiesen keine der getesteten Patienten periphere, neuronale Schädigungen auf. Eine Schädigung der peripheren Nerven gehört damit weder bei der *PARKIN*- noch bei der *PINK1*-Mutation assoziierten Parkinson Syndrom zu den frühzeitigen Symptomen.

Dies widerspricht einer Studie in der acht von neun *PARKIN*-Patienten bei der elektroneurographischen Untersuchung eine verminderte Amplitude des Nervus suralis aufwiesen. Dieses Ergebnis ließ den Autor vermuten, dass periphere, sensorische Neuropathien zum klinischen Bild der *PARKIN*-Mutationsträger gehören und diese sich somit vom idiopathischen Parkinson-Syndrom abgrenzen (Ohsawa et al. 2005). Schon zuvor wurde von einem Patienten mit autosomal-rezessiven juvenilem Parkinsonsyndrom und einer *PARKIN*-Mutation berichtet, der unter sensorischen Störungen litt und Pathologien in der sensorischen Nervenleitung aufwies (Okuma et al. 2003). Die verschiedenen Ergebnisse zwischen dieser und unserer Studie können zum einen an der jeweiligen kleinen Fallzahl liegen, zum anderen waren die Patienten in der Studie von Ohsawa et al. 2005 manifest erkrankt und nahmen regelmäßig L-Dopa ein. Es wird vermutet, dass der Anstieg von neurotoxischem Homocystein, welches beim erhöhten L-Dopa Metabolismus entsteht, zu einer Degeneration der Axone von peripheren, sensorischen Nerven führt. Diese Degeneration kann somit für elektrophysiologische Veränderungen bei Parkinson-Patienten verantwortlich

gemacht werden (Muller et al. 2004). Des Weiteren lag das Durchschnittsalter der von uns untersuchten *PARKIN*-Mutationsträger 9,5 Jahre unterhalb der Probanden der oben genannten Studie. Zum Zeitpunkt der Untersuchung wiesen die *PARKIN*-Mutationsträger keine bis schwach motorische Symptome im UPDRS III auf. Dies könnte sich im Verlauf ändern und eine periphere Neuropathie dann noch auftreten. Genauerem Aufschluss darüber würde eine erneute Untersuchung der *PARKIN*-Mutationsträger in einigen Jahren geben. In Bezug auf die bereits jetzt schon veränderten Werte im QST-Protokoll einiger Mutationsträger lässt sich jedoch vermuten, dass eine Schädigung der peripheren Nerven nicht für die somatosensorischen Symptome beim Morbus Parkinson verantwortlich gemacht werden kann.

4.3.2 Störungen in der zentralen Verarbeitung

Frühere Studien an Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom haben gezeigt, dass primäre sensorische Symptome zur Manifestation der Erkrankung dazugehören und es bei ihnen zu einer abnormen kortikalen und subkortikalen Aktivität nach passiven sensorischen Stimuli kommt (Boecker et al. 1999; Snider et al 1976). Neuere Studien bestätigen eine abnorme Schmerzwahrnehmung und Schmerzverarbeitung welche unabhängig der klinischen motorischen Symptome auftritt (Tinazzi et al. 2009; Tinazzi et al. 2010). Ob diese abnormen zentralen Aktivitäten an das Dopaminsystem gekoppelt sind, wird kontrovers diskutiert. Die gemessenen Unterschiede im On- und Off-Stadium der oben genannten Studie (Schetstasky et al. 2007), die Korrelation zwischen einem hohen UPDRS III und einer Hypofunktion des Vibrationsempfindens (Prätorius et al. 2003) sowie Ergebnisse anderer Studien lassen vermuten, dass die sensorischen Symptome, genauso wie die motorischen, durch einen Mangel an Dopamin hervorgerufen werden (Shin et al. 2005, Lim et al. 2008). Im Gegensatz dazu gibt es Studien an Parkinson-Patienten, in denen signifikante somatosensorische Unterschiede im Vergleich zu den Kontrollen gemessen wurden, es jedoch keine Unterschiede im On- oder Off-Stadium der Patienten gab. Dies wiederum lässt vermuten, dass das Vorkommen von Schmerzen und sensorischen Funktionsstörungen unabhängig von der Störung des dopaminergen Übertragungssystems ist (Djaldetti et al. 2004, Tinazzi et al. 2008).

In unseren Untersuchungen sprechen die Ergebnisse der *PARKIN*- und *PINK1*-Mutationsträger, die keine oder nur geringfügige motorische Defizite, jedoch bereits sensorische Defizite aufwiesen, für ein unabhängiges Auftreten von sensorischen

Funktionsstörungen vom dopaminergen Übertragungssystem in der Substantia nigra. Eine Aussage darüber, ob die somatosensorischen Funktionsstörungen jedoch gänzlich unabhängig vom Dopaminsystem sind lässt sich nicht machen.

4.4 Methodenkritik

Ein Problem dieser Arbeit sind die kleinen Fallzahlen der *PARKIN*- sowie der *PINK1*-Mutationsträger. Leider war es nicht möglich innerhalb der Studiengruppe die Fallzahlen zu erhöhen. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass einige der erhobenen Messwerte des QST abhängig von der Reaktionszeit der Probanden sind. Das bedeutet, dass die erhobenen Messwerte durch vorhandene motorische Störungen und Parkinsonismus verändert sein können, ohne dass eine primäre sensorische Störung besteht. Die Parameter, bei denen es bei den *PARKIN*- und *PINK1*-Mutationsträgern zu signifikanten Unterschieden gegenüber den Kontrollen gekommen ist, sind jedoch unabhängig von der Reaktionszeit. Somit kann davon ausgegangen werden, dass die veränderten Messwerte nicht auf Grund einer verlängerten Reaktionszeit, sondern durch somatosensorische Störungen aufgetreten sind.

Das QST ermöglicht es, standardisierte, somatosensorische Profile zu erstellen, die untereinander vergleichbar sind. Dabei ist es jedoch nicht möglich, bei Abweichungen zweier Profile zu unterscheiden, ob die Abweichung durch einen pathologisch degenerativen Prozess oder eine Veränderung der Wahrnehmung zustande kommt. Vorstellbar ist, dass bei dem Vergleich zweier Probanden, bei dem der eine hauptberuflich im Büro tätig ist, der andere hauptsächlich alljährlich draußen körperliche Arbeiten verrichtet, zwei somatosensorische Profile an den Händen entstehen, die sich auch ohne Parkinson induzierte somatosensorische Störungen sehr unterscheiden können. Dieses Problem wird in der Studie nicht berücksichtigt.

5 Zusammenfassung

Veränderungen somatosensorischer Funktionen sind ein häufiges Symptom beim Morbus Parkinson. Es ist bis jetzt unklar, ob die somatosensorischen Symptome primär, das heißt durch eine direkte Störung der sensorischen peripheren oder zentralen afferenten Bahnen, oder sekundär, das heißt als Folge der motorischen Symptome oder der dopaminergen Therapie, auftreten.

Es wurde das somatosensorische Profil von asymptomatischen *PINK1*- und *PARKIN*-Mutationsträgern, die gefährdet sind früher oder später an einem Morbus Parkinson zu erkranken mit Hilfe einer standardisierten quantitativ-sensorischen Testbatterie, dem so genannten QST-Protokoll (QST = quantitativ-sensorische Testung) des Forschungsverbundes Neuropathischer Schmerz, erstellt. Die Ergebnisse wurden mit einer passend zur Mutationsgruppe gesunden Kontrollgruppe verglichen. Zusätzlich wurde die Häufigkeit des Auftretens von pathologisch gemessenen QST-Werten dargestellt und eine elektrophysiologische Untersuchung der peripheren Nerven durchgeführt.

Dabei zeigte sich, dass die *PARKIN*-Mutationsträger eine Tendenz zu einer erhöhten mechanischen Detektionsschwelle sowie einer heruntergesetzten Reizschwelle für Kälteschmerz haben. Die *PINK1*-Mutationsträger wiesen eine erhöhte mechanische Schmerzschwelle sowie eine erhöhte Detektionsschwelle für mechanische Reize auf. Eine Schädigung der peripheren Nerven konnte mit Hilfe der elektrophysiologischen Untersuchung ausgeschlossen werden.

Diese Ergebnisse zeigten, dass somatosensorische Veränderungen bei den familiären Parkinson-Syndromen vorkommen und den motorischen Symptomen vorangehen. Ein eindeutiges Muster zur Erkennung der Ätiologie des Parkinsonsyndroms durch die Erstellung eines somatosensorischen Profils lies sich nicht feststellen. Weiterhin sprechen die Ergebnisse für eine Störung in der zentralen Verarbeitung der verschiedenen Reize. Eine eindeutige Aussage darüber, ob es sich dabei um Störungen im dopaminergen System handelt, konnte nicht gemacht werden.

6 Literaturverzeichnis

Abou-Sleiman PM, Muqit MM, McDonald NQ, Yang YX, Gandhi S, Healy DG, Harvey K, Harvey RJ, Deas E, Bhatia K, Quinn N, Lees A, Latchman DS, Wood NW. (2006): A heterozygous effect for PINK1 mutations in Parkinson's disease? *Ann Neurol.*, 60: 414-419

Abou-Sleiman PM, Muqit MM, Wood NW. (2007): Hrsg. Dawson T, Parkinson's Disease genetics and pathogenesis, Aufl. 1, 115-125, Informa Healthcare USA, United States of America

Adler CH. (2005): Nonmotor complications in Parkinson's disease. *Mov Disord.*, 20 Suppl 11, 23-29

Bares M, Rektor I. (2001): Basalganglia involvement in sensory and cognitive processing. a depth electrode CNV study in human subjects. *Clin Neurophysiol.*, 112:2022-2030

Boecker H, Ceballos-Baumann A, Bartenstein P, Weindl A, Siebner HR, Fassbender T, Munz F, Schwaiger M, Conrad B. (1999): Sensory processing in Parkinson's and Huntington's disease: investigations with 3D H(2)(15)O-PET. *Brain*, 122:1651-1665

Bonifati V, Rohé CF, Breedveld GJ, Fabrizio E, De Mari M, Tassorelli C, Tavella A, Marconi R, Nicholl DJ, Chien HF, Fincati E, Abbruzzese G, Marini P, De Gaetano A, Horstink MW, Maat-Kievit JA, Sampaio C, Antonini A, Stocchi F, Montagna P, Toni V, Guidi M, Dalla Libera A, Tinazzi M, De Pandis F, Fabbrini G, Goldwurm S, de Klein A, Barbosa E, Lopiano L, Martignoni E, Lamberti P, Vanacore N, Meco G, Oostra BA; Italian Parkinson Genetics Network. (2005): Early-onset parkinsonism associated with PINK1 mutations: frequency, genotypes, and phenotypes. *Neurology*, 65:87-95

Braak H, Sastre M, Bohl JR, de Vos RA, Del Tredici K. (2007): Parkinson's disease: lesions in dorsal horn layer I, involvement of parasympathetic and sympathetic pre- and postganglionic neurons. *Acta Neuropathol.*, 113:421-429

Brown L, Schneider J, Lidsky T. (1997): Sensory and cognitive functions of the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol.*, 7:157-163

Buhmann C, Binkofski F, Klein C, Büchel C, van Eimeren T, Erdmann C, Hedrich K, Kasten M, Hagenah J, Deuschl G, Pramstaller PP, Siebner HR. (2005): Motor reorganization in asymptomatic carriers of a single mutant Parkin allele: a human model for presymptomatic parkinsonism. *Brain*, 128:2281-2290

Churchyard A, Lees AJ. (1997): The relationship between dementia and direct involvement of the hippocampus and amygdala in Parkinson's disease. *Neurology*, 49:1570-1576

Clark IE, Dodson MW, Jiang C, Cao JH, Huh JR, Seol JH, Yoo SJ, Hay BA, Guo M. (2006): *Drosophila pink1* is required for mitochondrial function and interacts genetically with parkin. *Nature*, 441:1162-1166

Clark L, Afridi S, Karlins E, Wang Y, Mejia-Santana H, Harris J, Louis E, Cote L, Andrews H, Fahn, Swaters. C, Ford B, Frucht S, Ottman R, Marder K. (2006): Case-Control Study of the Parkin Gene in Early-Onset Parkinson Disease. *Arch Neurology*, 63:548-552

Claus D, Mustafa C, Vogel W, Herz M, Neundorfer B. (1993): Assessment of diabetic neuropathy: definition of norm and discrimination of abnormal nerve function. *Muscle Nerve*, 16:757-68

Coelln R, Dawson V, Dawson Ted (2004): Parkin-associated Parkinson's Disease. *Cell Tissue res.*, 318:175-184

Djarmati A, Hedrich K, Svetel M, Lohnau T, Schwinger E, Romac S, Pramstaller PP, Kostić V, Klein C. (2006): Heterozygous PINK1 mutations: a susceptibility factor for Parkinson disease? *Mov Disord.*, 21:1526-1530

de Andrade LA.(1996): Early onset Parkinson's disease. Critical review of the literature
Arq Neuropsiquiatr., 54:691-704

Djaldetti R, Shifrin A, Rogowski Z, Sprecher E, Melamed E, Yarnitsky D. (2004):
Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease.
Neurology, 62:2171-2175

Fiorio M, Valente EM, Gambarin M, Bentivoglio AR, Ialongo T, Albanese A, Barone P,
Pellecchia MT, Brancati F, Moretto G, Fiaschi A, Tinazzi M. (2008): Subclinical sensory
abnormalities in unaffected PINK1 heterozygotes. J Neurol., 255:1372-1377

Gerlach M, Reichmann H, Riederer P. (2007): Die Parkinson-Krankheit Grundlagen, Klinik,
Therapie, 4. Auflage, Springer Verlag, Wien/New York

Gouider-Khouja N, Larnaout A, Amouri R, Sfar S, Belal S, Ben Hamida C, Ben Hamida M,
Hattori N, Mizuno Y, Hentati F. (2003): Autosomal recessive parkinsonism linked to parkin
gene in a Tunisian family. Clinical, genetic and pathological study.
Parkinsonism Relat Disord., 9:247-251

Gowers W. (1888): Diseases of the nervous system. Vlakistan, Son

Greenspan JD.(2001): Quantitative assessment of neuropathic pain.
Curr Pain Headache Rep., 5:107-113.

Greenspan JD, McGillis SL.(1994): Thresholds for the perception of pressure, sharpness, and
mechanically evoked cutaneous pain: effects of laterality and repeated testing.
Somatosens Mot Res., 11:311-317.

Hatano Y, Li Y, Sato K, Asakawa S, Yamamura Y, Tomiyama H, Yoshino H, Asahina M,
Kobayashi S, Hassin-Baer S, Lu CS, Ng AR, Rosales RL, Shimizu N, Toda T, Mizuno Y,
Hattori N. (2004): Novel PINK1 mutations in early-onset parkinsonism. Ann Neurol., 56:424-
427

Hawkes CH, Shephard BC, Daniel SE. (1997): Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 62:436-446

Healy DG, Abou-Sleiman PM, Ahmadi KR, Muqit MM, Bhatia KP, Quinn NP, Lees AJ, Latchmann DS, Goldstein DB, Wood NW.(2004): The gene responsible for PARK6 Parkinson's disease, PINK1, does not influence common forms of parkinsonism. *Ann Neurol.*, 56:329-335.

Hedrich K, Hagenah J, Djarmati A, Hiller A, Lohnau T, Lasek K, Grunewald A, Hilker R, Steinlechner S, Boston H, Kock N, Schneider-Gold C, Kress W, Siebner H, Binkofski F, Lencer R, Munchau A, Klein C. (2006): Clinical spectrum of homozygous and heterozygous PINK1 mutations in a large German family with Parkinson disease: role of a single hit? *Arch Neurol.*, 63:833-838

Hedrich K, Kann M, Lanthaler AJ, Dalski A, Eskelson C, Landt O, Schwinger E, Vieregge P, Lang AE, Breakefield XO, Ozelius LJ, Pramstaller PP, Klein C. (2001): The importance of gene dosage studies: mutational analysis of the parkin gene in early-onset parkinsonism. *Hum Mol genet.*, 10:1649-1656

Heiss WD, Hilker R.(2004): The sensitivity of 18-fluorodopa positron emission tomography and magnetic resonance imaging in Parkinson's disease. *Eur J Neurol.*, 11:5-12

Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. (2002): The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain*, 125:861-870

Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. (1992): Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 55:181-184

Jakes R, Spillantini MG, Goedert M. (1994): Identification of two distinct synucleins from human brain. *FEBS Lett.*, 345:27-32

- Jellinger KA. (2002): Recent developments in the pathology of Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl.*, 62:347-376
- Jensen TS, Baron R. (2003): Translation of symptoms and signs into mechanisms in neuropathic pain. *Pain*, 102:1-8
- Khan NL, Scherfler C, Graham E, Bhatia KP, Quinn N, Lees AJ, Brooks DJ, Wood NW, Piccini P. (2005): Dopaminergic dysfunction in unrelated, asymptomatic carriers of a single parkin mutation. *Neurology*, 64:134-136
- Kitada T, Asakawa S, Hattori N, Matsumine H, Yamamura Y, Minoshima S, Yokochi M, Mizuno Y, Shimizu N. (1998): Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature*, 392:605-608
- Klein C, Djarmati A, Hedrich K, Schäfer N, Scaglione C, Marchese R, Kock N, Schüle B, Hiller A, Lohnau T, Winkler S, Wiegers K, Hering R, Bauer P, Riess O, Abbruzzese G, Martinelli P, Pramstaller PP.(2005): PINK1, Parkin, and DJ-1 mutations in Italian patients with early-onset parkinsonis. *Eur J Hum Genet.*, 13:1086-1093
- Lim SY, Farrell MJ, Gibson SJ, Helme RD, Lang AE, Evans AH. (2008): Do dyskinesia and pain share common pathophysiological mechanism in Parkinson's disease? *Mov Disord.*, 23:1689-1695
- Maroteaux L, Campanelli JT, Scheller RH. (1988): Synuclein: a neuron-specific protein localized to the nucleus and presynaptic nerve terminal. *J Neurosci.*, 8:2804-2815
- Lücking CB, Dürr A, Bonifati V, Vaughan J, De Michele G, Gasser T, Harhangi BS, Meco G, Denèfle P, Wood NW, Agid Y, Brice A, (2000): Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. *N Engl J Med.*, 342:1560-1567
- 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. (2003): Familial aggregation of early- and late-onset Parkinson's disease. *Ann Neurol.*, 54:507-513

Marongiu R, Ferraris A, Ialongo T, Michiorri S, Soleti F, Ferrari F, Elia AE, Ghezzi D, Albanese A, Altavista MC, Antonini A, Barone P, Brusa L, Cortelli P, Martinelli P, Pellecchia MT, Pezzoli G, Scaglione C, Stanzione P, Tinazzi M, Zecchinelli A, Zeviani M, Cassetta E, Garavaglia B, Dallapiccola B, Bentivoglio AR, Valente EM; Italian PD Study Group.(2008): PINK1 heterozygous rare variants: prevalence, significance and phenotypic spectrum. *Hum Mutat.*, 29:565

Matsumine H, Saito M, Shimoda-Matsubayashi S, Tanaka H, Ishikawa A, Nakagawa-Hattori Y, Yokochi M, Kobayashi T, Igarashi S, Takano H, Sanpei K, Koike R, Mori H, Kondo T, Mizutani Y, Schäffer AA, Yamamura Y, Nakamura S, Kuzuhara S, Tsuji S, Mizuno Y. (1997): Localization of a gene for an autosomal recessive form of juvenile Parkinsonism to chromosome 6q25.2-27. *Am J Hum Genet.*, 60:588-596

McGeer PL, Itagaki S, Akiyama H, McGeer EG (1988): Rate of cell death in parkinsonism indicates active neuropathological process. *Ann Neurol.*, 24: 574-576

Müller T, Renger K, Kuhn W.(2004): Levodopa-associated increase of homocysteine levels and sural axonal neurodegeneration. *Arch Neurol.*, 61:657-660

Najim al-Din AS, Wriekat A, Mubaidin A, Dasouki M, Hiari M. (1994): Pallido-pyramidal degeneration, supranuclear upgaze paresis and dementia: Kufor-Rakeb syndrome. *Acta Neurol Scand.*, 89:347-352

Nolano M, Provitera V, Estraneo A, Selim MM, Caporaso G, Stancanelli A, Saltalamacchia AM, Lanzillo B, Santoro L.(2008): Sensory deficit in Parkinson's disease: evidence of a cutaneous denervation. *Brain.*, 131:1903-1911

Ohsawa Y, Kurokawa K, Sonoo M, Yamada H, Hemmi S, Iwatsuki K, Hagiwara H, Murakami T, Shirabe T, Shimizu T, Sunada Y. (2005): Reduced amplitude of the sural nerve sensory action potential in PARK2 patients. *Neurology*, 65:459-462

Okuma Y, Hattori N, Mizuno Y.(2003):Sensory neuropathy in autosomal recessive juvenile parkinsonism (PARK2). *Parkinsonism Relat Disord.*, 9:313-314

Perl D, (2007):Hrsg Koller W.C, Melamed E, *Handbook of clinical Neurology*, Bd. 83, Aufl. 3, 205-244, Elsevier B.V. Holland

Poeck K, Hacke W, (2001): *Neurologie*, 11.Auflage, Springer, Deutschland

Pollanen MS, Dickson DW, Bergeron C. (1993): Pathology and biology of the Lewy body. *J Neuropathol Exp Neurol.*, 52:183-191

Prätorius B, Kimmeskamp S, Milani TL.(2003): The sensitivity of the sole of the foot in patients with Morbus Parkinson. *Neurosci Lett.*, 346:173-176

Rolke R, Baron R, Maier C, Tölle T.R, Treede R.D, Beyer A, et al (2006): Quantitative sensory testing in the german research network on neuropathic pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain*, 123:231-243

Sandyk R. (1989): Pineal melatonin and sensory symptoms in Parkinson disease. *Ital J Neurol Sci.*, 10:399-403

Schapira AH. (1999): Science, medicine, and the future: Parkinson's disease. *BMJ*, 318:311-314

Schestatsky P, Kumru H, Valls-Solé J, Valldeoriola F, Marti MJ, Tolosa E, Chaves ML. (2007): Neurophysiologic study of central pain in patients with Parkinson disease. *Neurology*, 69:2162-2169

Schwarz J, Storch A (2007): *Parkinson-Syndrome Grundlagen, Diagnostik und Therapie*,1. Auflage, Kohlhammer GmbH Stuttgart, Deutschland

Shimura H, Hattori N, Kubo S, Mizuno Y, Asakawa S, Minoshima S, Shimizu N, Iwai K, Chiba T, Tanaka K, Suzuki T. (2000): Familial Parkinson disease gene product, parkin, is a ubiquitin-protein ligase. *Nat.Genet.*, 25:302-305

Singleton A.B., Clarimon J (2007): Hrsg. Dawson T, Parkinson's Disease genetics and pathogenesis, Aufl. 1, 19-33, Informa Healthcare USA, United States of America

Snider SR, Fahn S, Isgreen WP, Cote LJ. (1976): Primary sensory symptoms in parkinsonism. *Neurology*, 26:423-429

Snyder H, Wolozin B. (2004): Pathological proteins in Parkinson's disease: focus on the proteasome. *J Mol Neurosci.*, 24:425-442

Tanner CM, Ben-Shlomo Y.(1999): Epidemiology of Parkinson's disease. *Adv Neurol.*, 80:153-159

Tinazzi M, Del Vesco C, Defazio G, Fincati E, Smania N, Moretto G, Fiaschi A, Le Pera D, Valeriani M.(2008): Abnormal processing of the nociceptive input in Parkinson's disease: a study with CO2 laser evoked potentials.*Pain*, 136:117-124

Tinazzi M, Del Vesco C, Fincati E, Ottaviani S, Smania N, Moretto G, Fiaschi A, Martino D, Defazio G. (2006): Pain and motor complications in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77:822-825

Tinazzi M, Recchia S, Siomnetto S, Defazio G, Tamburin S, Moretto G, Fiaschi A, Miliucci R, Valeriani M. (2009): Hyperalgesia and laser evoked potentials alterations in hemiparkinson: evidence for an abnormal nociceptive processing. *J Neurolog Sci.*, 276: 153-158

Tinazzi M, Recchia S, Siomnetto S, Tamburin S, Defazio G, Fiaschi A, Moretto G, Valeriani M. (2010): Muscular pain in Parkinson's disease and nociceptive processing assessed with CO2 laser-evoked potentials. *Mov Disord.*, 25:213-220

Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, Muqit MM, Harvey K, Gispert S, Ali Z, Del Turco D, Bentivoglio AR, Healy DG, Albanese A, Nussbaum R, González-Maldonado R, Deller T, Salvi S, Cortelli P, Gilks WP, Latchman DS, Harvey RJ, Dallapiccola B, Auburger G, Wood NW. (2004): Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science*, 304:1120-1122

Valente EM, Bentivoglio AR, Dixon PH, Ferraris A, Ialongo T, Frontali M, Albanese A, Wood NW. (2001): Localization of a novel locus for autosomal recessive early-onset parkinsonism, PARK6, on human chromosome 1p35-p36. *AM J Hum Genet.*, 68:895-600

Valente EM, Brancati F, Ferraris A, Graham EA, Davis MB, Breteler MM, Gasser T, Bonifati V, Bentivoglio AR, De Michele G, Dürr A, Cortelli P, Wassilowsky D, Harhangi BS, Rawal N, Caputo V, Filla A, Meco G, Oostra BA, Brice A, Albanese A, Dallapiccola B, Wood NW; European Consortium on Genetic Susceptibility in Parkinson's Disease. (2002): PARK6-linked parkinsonism occurs in several European families. *Ann Neurol.*, 51:14-18

Valente EM, Salvi S, Ialongo T, Marongiu R, Elia AE, Caputo V, Romito L, Albanese A, Dallapiccola B, Bentivoglio AR. (2004): PINK1 mutations are associated with sporadic early-onset parkinsonism. *Ann Neurol.*, 56:336-341

van de Warrenburg BP, Lammens M, Lücking CB, Denèfle P, Wesseling P, Booi J, Praamstra P, Quinn N, Brice A, Horstink MW.(2001): Clinical and pathologic abnormalities in a family with parkinsonism and parkin gene mutations. *Neurology*, 56:555-557

Viergge P.(1994): Genetic factors in the etiology of idiopathic Parkinson's disease. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect.*, 8:1-37

von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R, Bötzel K, Sampaio C, Poewe W, Oertel W, Siebert U, Berger K, Dodel R.(2005): Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol.*, 15:473-490

7 Danksagung

Zum Abschluss meiner Arbeit möchte ich allen danken, die bei dem Zustandekommen dieser Arbeit beteiligt waren.

Mein besonderer Dank geht vor allem an meine Betreuerin Frau Doktor Janne Gierthmühlen, die viel Zeit und Engagement in die Unterstützung bei der Erstellung meiner Dissertation steckte.

Ich danke Professor Dr. med. Baron der mir die Möglichkeit gab meine Dissertation in seiner Abteilung zu erstellen.

Weiterhin bedanke ich mich bei Martina Freyer für alle ihre kleinen Hilfestellungen um die Dissertation herum. Bei Frau Elfriede Fritzer für die Unterstützung bei statistischen Fragen. Bei Professor Dr. med. Deuschl, Professor Dr. med. Helmchen, Professor Dr. med. Klein und allen weiteren Mitarbeitern der Neurologie des UKSH und Campus Lübeck, die an diesem Forschungsprojekt beteiligt waren.

Besonderer Dank gilt an dieser Stelle auch den Patienten die an dieser Studie teilgenommen haben, ohne sie wäre die Erstellung der Dissertation nicht möglich gewesen.

Ich danke meiner Schwester Silvia sowie meinen Freunden, speziell Tine, Inga und Alina die alle auf ihre Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Auf diesem Weg möchte ich mich noch bei meinen Eltern bedanken, die mir mein Studium ermöglichten und mich jederzeit, in jeder Hinsicht unterstützt haben.

Sonja Schumacher

Hamburg, November 2010

8 Anhang

a) Schreiben der Ethikkommission

MEDIZINISCHE FAKULTÄT
DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL

ETHIK-KOMMISSION



Universitäts-Kinderklinik · Schwänenweg 20 · 24105 Kiel

Herrn
Prof. Dr. med. R. Baron
Klinik für Neurologie
Niemannsweg 147

Schwänenweg 20
D-24105 Kiel
Telefon 04 31 / 597-18 09
Telefax 04 31 / 597-18 31

Datum:
3.9.2003

24105 Kiel

Az.: A 131/03

Studienplan:

Untersuchung der Funktion und Eigenschaften des somatosensorischen Nervensystems an Patienten mit neuropathischen Schmerzsyndromen im Rahmen des Deutschen Forschungsverbundes Neuropathischer Schmerz (DFNS), gefördert durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Studienprotokoll, Patienteninformation und Einverständniserklärung - überarbeitete Version vom 19.8.03

Studienleiter

**und Antragsteller: Prof. Dr. R. Baron, Klinik für Neurologie,
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel**

Datum des

Erstantrages: 4.6.2003 (Eingegangen 13.6.2003)

Datum des

überarb. Antrages: 19.8.2003 (Eingang 27.8.2003)

Bestätigung

Die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel hat die zu dem oben bezeichneten Versuchsplan eingereichten Unterlagen auf mögliche berufsethische und berufsrechtliche Bedenken hin überprüft. Die Kommission stimmt darin überein, daß gegen die Durchführung der Studie nunmehr keine Bedenken bestehen.

Es wird darauf hingewiesen, daß künftig eventuell für zweckmäßig und notwendig erachtete Änderungen und Erweiterungen des Versuchsplanes der Ethik-Kommission anzuzeigen sind und gegebenenfalls eine erneute Beratung erforderlich machen.

Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, muß die Kommission umgehend benachrichtigt werden.

Nach Abschluß der Studie erbittet die Kommission einen kurzen Bericht mit einem Hinweis, ob im Laufe der Studie ethische oder juristische Probleme aufgetreten sind.

J. Schaub

Prof. Dr. med. Jürgen Schaub
Vorsitzender der Ethik-Kommission
der Medizinischen Fakultät der CAU zu Kiel

Nachfolgend sind die Mitglieder der Ethik-Kommission aufgeführt, die diese Studie im Umlaufverfahren beurteilt haben:

Prof. Dr. med. J. Schaub (Pädiatrie)
Vorsitzender der Ethik-Kommission

Prof. Dr. med. H.M. Mehdorn (Neurochirurgie)
Stellv. Vorsitzender der Ethik-Kommission

Prof. Dr. med. Dr. jur. H.-J. Kaatsch (Rechtsmedizin)

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. B. Kimmig (Strahlentherapie)

Prof. Dr. med. H. Mönig (Innere Medizin)

Frau E. Mosch-Brockstedt (Pastorin)

Priv.-Doz. Dr. med. D. Proppe (Innere Medizin und Klinische Pharmakologie)

Prof. Dr. med. R. Simon (Innere Medizin)

Frau Priv.-Doz. Dr. med. I. Vogel (Chirurgie)

Ergänzt durch ein Votum der Ethikkommission der Universität Lübeck (01-055) vom 21.02.2005.

b) Curriculum vitae

Persönliche Daten

- Name: Sonja Schumacher
- Geburtsdatum: 26.04.1982
- Geburtsort: Hannover
- Staatsangehörigkeit: deutsch

Berufserfahrung:

- 07/2009 Beginn der Weiterbildung zur Fachärztin der Inneren Medizin im Westklinikum Rissen

Veröffentlichung:

- 03/2010 European Journal of Neurology:
„Somatosensory function in asymptomatic
Parkin-mutation carriers”

Dissertation:

- 10/2005 Beginn der Promotionsarbeit in der Sektion für neurologische Schmerzforschung und -therapie in der Klinik für Neurologie des UKSH-Kiel

Hochschulausbildung:

- 2001-2008 Studium der Humanmedizin an der Christian Albrechtsuniversität zu Kiel
- 09/2003 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- 09/2004-03/2005 Auslandssemester im Rahmen des Erasmusprogramms an der Universität Tor Vergata in Rom/Italien
- 09/2008 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Schulische Ausbildung:

- 1988-1992 Grundschule Suthwiesenstrasse in Hannover
- 1992-1998 Sekundarstufe 1 der Integrierten Gesamtschule Hannover-Linden
- 1998-1999 Auslandsschuljahr mit AFS in Südafrika
- 199-2001 Sekundarstufe 2 der Integrierten Gesamtschule Hannover-Linden
Abschluss Abitur