

# **DIPLOMARBEIT**

## **Serum-Indikatoren für Eisen- und Kupfermetabolismus bei Morbus Parkinson**

eingereicht von

**Anna Kendler**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde  
(Dr.<sup>in</sup> med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Neurologie, klinische Abteilung für  
Neurogeriatrie**

unter der Anleitung von

Assoz.-Prof.in Priv.-Doz.in Dr.in med.univ. Petra Schwingenschuh

Dr.med.univ. Sebastian Franthal

Graz, 03.02.2021

## Eidstattliche Erklärung

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe*

*Graz, am 03.02.2021*

*Anna Kendler eh*

## Danksagungen

Ich möchte mich an dieser Stelle ganz besonders bei meiner Diplomarbeitbetreuerin Prof. Dr. Petra Schwingenschuh und meinem Diplomarbeitbetreuer Dr. Sebastian Frantl bedanken, die mir mit Rat und Tat zur Seite standen und stets eine freundliche und geduldige Betreuung boten.

Weiters bedanke ich mich bei meinen Eltern, die mich durch das gesamte Studium unterstützt haben, und bei Sara, die mich durch die Höhen und Tiefen des Studiums begleitet hat.

Ich bedanke mich außerdem bei Isabella für die tolle gemeinsame Studienzeit, in der wir so viel gemeinsam durchgestanden haben.

Und mein größter Dank gilt Jakob, der mir immer, auch in schwierigen Zeiten, zur Seite stand und steht, für die großartige Unterstützung und die richtigen Worte im richtigen Moment.

# Inhaltsverzeichnis

---

Danksagungen .....	ii
Abkürzungsverzeichnis .....	vii
Abbildungsverzeichnis.....	ix
Tabellenverzeichnis.....	x
Zusammenfassung.....	xi
Abstract.....	xii
1. Einführung .....	1
1.1. Parkinson-Syndrom.....	1
1.2. Epidemiologie.....	1
1.3. Ätiologie .....	1
1.4. Pathophysiologie .....	2
1.5. Symptome .....	6
1.5.1. Motorische Symptome .....	6
1.5.2. Nicht-motorische Symptome.....	8
1.5.3. Verlaufsformen und Prognose .....	9
1.6. Diagnostik .....	10
1.6.1. Klinische Diagnostik.....	10
1.6.2. Diagnostische Rating-Skalen.....	12
1.7. Therapie .....	13
1.7.1. Medikamentöse Therapie .....	14
1.7.2.. Nicht-medikamentöse Therapie .....	16
1.8. Systemischer Eisenmetabolismus.....	16
1.8.1. Ferritin .....	17
1.8.2. Eisen-Absorption .....	17
1.8.3. Eisenabgabe ins Blut .....	18
1.8.4. Transferrin .....	18
1.9. Eisenmetabolismus im Zentralnervensystem .....	19
1.9.1. Eisentransport im Gehirn .....	19

1.9.2.	Regulation des Eisenstoffwechsels .....	20
1.9.3.	Eisen und oxidativer Stress .....	21
1.9.4.	Bildgebung zerebraler Eisenablagerungen .....	24
1.10.	Serumeisenparameter bei IPS .....	26
1.10.1.	Serumeisenparameter im Zusammenhang mit zerebralen Eisenablagerungen .....	28
1.11.	Kupfermetabolismus.....	28
1.11.1	Kupfer im Zusammenhang mit dem IPS .....	29
1.12.	Ziel der Diplomarbeit .....	31
2.	Subjekte und Methoden .....	32
2.1.	Subjekte .....	32
2.2.	Methoden .....	34
2.2.1.	Klinische Untersuchung .....	34
2.2.2.	Blutabnahme.....	34
2.2.3.	MRT .....	35
2.2.4.	Statistische Analysen.....	35
3.	Ergebnisse.....	36
3.1.	Deskriptive Statistik .....	36
3.1.1.	Baseline Gruppenvergleich der Serumparameter .....	37
3.2.	Korrelationen.....	38
3.2.1.	Korrelationen zwischen MRT-R2* der Substantia nigra und Serumtransferrin bei der Parkinson-Gruppe .....	38
3.2.2.	Korrelationen zwischen klinischen Symptomen und Laborparametern bei der Parkinson-Gruppe.....	39
3.3.	Longitudinalanalyse.....	40
3.3.1.	Longitudinaler Vergleich zwischen Erstuntersuchung und Follow Up im Labor bei der Parkinson-Gruppe.....	40
3.3.2.	Longitudinaler Vergleich zwischen Baseline und Follow-Up im MRT bei der Parkinson-Gruppe.....	41
3.3.3.	Longitudinaler Vergleich der klinischen Parameter zwischen Baseline und Follow-Up bei der Parkinson-Gruppe.....	42

3.3.4.	Korrelationen des longitudinalen Unterschieds zwischen Serumeisen und –kupferparametern mit MRT-Veränderungen und klinischen Parametern bei IPS .....	43
4.	Diskussion .....	44
4.1.	Deskriptive Statistik .....	44
4.2.	Korrelationen .....	46
4.2.1.	Korrelationen zwischen Laborparametern und MRT-R2* der Substantia nigra bei der Parkinson-Gruppe .....	46
4.2.2.	Korrelationen zwischen Laborparametern und klinischen Parametern .....	47
4.3.	Longitudinalanalyse .....	49
4.3.1.	Longitudinaler Vergleich zwischen Erstuntersuchung und Follow Up im Labor bei der Parkinson-Gruppe .....	49
4.3.2.	Longitudinaler Vergleich zwischen Baseline und Follow-Up im MRT bei der Parkinson-Gruppe .....	49
4.3.3.	Longitudinaler Vergleich der klinischen Parameter zwischen Baseline und Follow-Up .....	50
4.3.4.	Korrelation der longitudinalen Entwicklung von Eisen- und Kupferparametern im Labor mit klinischen Parametern und MRT bei IPS .....	50
5.	Konklusion .....	51
5.1.	Keine Unterschiede bei den Serumparametern zwischen der Parkinson-Gruppe und der gesunden Kontrollgruppe .....	51
5.2	Signifikante Korrelation zwischen Serum-Transferrin und Eisenablagerungen in der Substantia nigra .....	51
5.3.	Patienten und Patientinnen mit hohem Serumkupfer zeigen schwereres Krankheitsbild .....	51
5.4.	Signifikante Abnahme von Serumeisen, -transferrinsättigung und -ferritin im zeitlichen Verlauf .....	52
5.5.	Signifikante Zunahme von R2* im MRT bei der Parkinson-Gruppe .....	52
5.6.	Signifikante Zunahme im zeitlichen Verlauf in der MDS-UPDRS, in der Hoehn-Yahr-Skala und der Levodopa-Äquivalenzdosis .....	52

5.7. Kein Zusammenhang zwischen der longitudinalen Entwicklung von systemischen Eisen- und Kupferparametern mit Klinik und MRT bei IPS .....	53
Literaturverzeichnis .....	54

## Abkürzungsverzeichnis

ATP.....	Adenosintriphosphat
CAMP.....	Cyclisches Adenosinmonophosphat
COMT-Hemmer....	Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer
CTR1.....	Copper transporter 1
DFP.....	Deferiprone
DMT-1.....	Divalenter Metalltransporter
FRAP.....	Ferric reducing ability of plasma
GABA.....	Gamma-Aminobuttersäure
HC.....	Healthy controls
HCP1.....	Heme carrier protein 1
HIF-1 $\alpha$ .....	Hypoxia inducible factor 1 $\alpha$
HIF-1 $\beta$ .....	Hypoxia inducible factor 1 $\beta$
HRE.....	Hypoxia responding element
IPS.....	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
IRE.....	Iron responsive elements
IREG 1.....	Iron regulated transporter 1
IRP1.....	Iron regulatory protein 1
IRP2.....	Iron regulatory protein 2
LED.....	Levodopaäquivalenzdosis
LRRK2.....	Leucin-rich repeat kinase 2
MAO-B-Hemmer....	Monoaminoxidase Hemmer vom Typ B
MDS.....	Movement Disorder Society
MIBG.....	Metaiodbenzylguanidin
MMS.....	Mini Mental Status
MRT.....	Magnetresonanztomographie
MTR.....	Magnetization transfer imaging
NMSQ.....	Non-motor Symptoms Questionnaire
NMSS.....	Non-motor Symptoms Scale
NRI.....	selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
PAS.....	Periodic acid Schiff
PD.....	Parkinson's Disease

QSM.....	Quantitative Susceptibility Mapping
RNS.....	Reaktive nitrogene Spezies
ROS.....	Reactive oxygen species
SA.....	Standardabweichung
SN.....	Substantia nigra
SNpc.....	Substantia nigra, pars compacta
SNRI.....	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SOD1.....	Superoxid-Dismutase 1
SSRI.....	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
SWI.....	Susceptibility Weighted Imaging
TFR1.....	Transferrin-Rezeptor 1
TIM 2.....	T cell immunoglobulin-domain and mucin domain 2
UPDRS.....	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
ZNS.....	Zentrales Nervensystem

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Fenton-Reaktion .....	21
------------------------------------	----

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Absolute Ausschlusskriterien für das Vorliegen eines IPS – Movement Disorder Society .....	10
Tabelle 2 - „Red flags“ / Warnsymptome für das Vorliegen eines atypischen Parkinson-Syndroms – Movement Disorder Society .....	11
Tabelle 3 -Unterstützende Kriterien der Movement Disorder Society .....	11
Tabelle 4 - Hoehn-Yahr-Skala.....	12
Tabelle 5 - Einheiten der Serumparameter .....	34
Tabelle 6 - Vergleich IPS-Gruppe und Kontrollgruppe (Alter, Geschlecht, MRT-Abstand, Krankheitsdauer) .....	37
Tabelle 7 - Klinische Parameter im Vergleich (Baseline und Follow-Up), N=45.....	37
Tabelle 8 - Übersicht Gruppenunterschiede im Labor zwischen Parkinsongruppe und Kontrollgruppe zur Baseline .....	38
Tabelle 9 - Signifikante Korrelationen zwischen MRT-R2* der Substantia Nigra und Serum-Transferrin bei der Parkinson-Gruppe (N=45) .....	38
Tabelle 10 - Longitudinaler Vergleich der Laborwerte bei IPS zwischen Baseline und Follow-Up .....	40
Tabelle 11 - MRT-R2* der SN in der Parkinson-Gruppe (Vergleich Baseline/Follow-Up) .	41
Tabelle 12 - Longitudinaler Vergleich klinischer Parameter bei IPS .....	42

## Zusammenfassung

Eisen und Kupfer sind reaktive Metalle mit neurotoxischem Potential und werden als pathogene Mechanismen bei idiopathischem Parkinson-Syndrom (IPS) diskutiert. Bei Patientinnen und Patienten mit IPS zeigen sich vermehrt zerebrale Eisenablagerungen, im Speziellen im Bereich der Stammganglien, welche sich mit Hilfe spezieller MRT-Verfahren (R2\*, QSM) nachweisen lassen.

Im Rahmen der Diplomarbeit wurde mittels Patientinnen- und Patientendaten aus der prospektiven Patientinnen- und Patientendatenbank für Bewegungsstörungen (PROMOVE) der Universitätsklinik für Neurologie Graz untersucht, ob eine Korrelation zwischen den Serum-Indikatoren des Eisen- und Kupferstoffwechsels (Serumeisen, -ferritin, -transferrin, -transferrinsättigung, -coeruloplasmin, -kupfer) und klinischen Daten (Hoehn-Yahr-Skala, MDS-UPDRS, NMSQ, MMS, LED) und zerebralen Eisenablagerungen in MRT-Befunden (R2\* und QSM) der Substantia nigra bei Parkinson-Erkrankten (N=45, 14 Frauen, 31 Männer) zu erkennen ist. Die Werte wurden mit denen einer gesunden Kontrollgruppe (N=30, 18 Frauen, 12 Männer) verglichen.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei den oben genannten Laborparametern zwischen der Parkinson-Gruppe und der gesunden Kontrollgruppe. In der Parkinson-Gruppe wiesen Patientinnen und Patienten mit höherem Serumtransferrin weniger Eisenablagerungen im MRT-R2\* auf ( $p < 0.05$ ). Patientinnen und Patienten mit einem höheren Serumkupfer zeigten eine stärkere symptomatische Ausprägung der Erkrankung gemäß Hoehn-Yahr-Skala ( $p = 0.01$ ). Im zeitlichen Verlauf von drei Jahren zwischen Erstuntersuchung und Follow-Up kam es bei der Parkinson-Gruppe zu einer signifikanten Abnahme von Eisen ( $p = 0.010$ ), Transferrinsättigung ( $p = 0.011$ ) und Ferritin ( $p < 0.001$ ) im Serum. In der Korrelationsanalyse wiesen Patientinnen und Patienten mit längerer Krankheitsdauer höhere Serumferritinwerte auf, als Patienten und Patientinnen mit kürzerer Krankheitsdauer ( $p = 0.031$ ). Im zeitlichen Verlauf wies die Parkinson-Gruppe eine signifikante Zunahme von R2\* im MRT auf, hinweisend auf vermehrte Eisenablagerungen bei fortschreitendem Krankheitsverlauf ( $p < 0.05$ ). Zudem zeigte sich im zeitlichen Verlauf bei den klinischen Parametern eine Zunahme der Werte der MDS-UPDRS gesamt ( $p = 0.039$ ) und Teil II ( $p = 0.002$ ), der Hoehn-Yahr-Skala ( $p = 0.035$ ) und der LED ( $p < 0.001$ ) bei der Parkinson-Gruppe.

## Abstract

Iron and copper are reactive metals with neurotoxic potential and are discussed as a pathogenic mechanism in Parkinson's disease (PD).

Patients with Parkinson's disease show increased cerebral iron deposits especially in the area of basal ganglia which can be measured by MRI-R2\* and QSM.

The aim of this thesis was to find correlations between serum-indicators for iron and copper metabolism (serum iron, -ferritin, -transferrin, -transferrin saturation, -coeruloplasmin, -copper) and clinical parameters (Hoehn-Yahr-scale, MDS-UPDRS, NMSQ, MMS, LED) and MRI (R2\*, QSM) of the substantia nigra of patients with Parkinson's disease (N=45, 14 female, 31 male). The obtained values were compared with the results of a healthy control group (N=30, 18 female, 12 male). For this thesis, patients were drawn from the longitudinal registry on movement disorders (PROMOVE) at the university hospital of Graz.

The serum indicators for iron and copper did not differ significantly between the PD group and the HC. Patients with PD with higher levels of serum transferrin showed less iron deposits in the substantia nigra on the MRI-R2\* ( $p < 0.05$ )

PD patients with higher levels of serum copper showed more severe clinical symptoms according to Hoehn-Yahr-scale ( $p = 0.01$ ). Over the course of three years between baseline examination and follow-up a significant decrease of serum iron ( $p = 0.010$ ), transferrin saturation ( $p = 0.011$ ) and serum ferritin ( $p < 0.01$ ) was found in the PD group. PD patients with longer disease duration had higher serum ferritin levels than patients with shorter disease duration in the correlation analysis ( $p = 0.031$ ). The PD group showed a significant increase of R2\* on MRI between the baseline examination and the follow-up, giving indication of iron deposits as the disease progresses ( $p < 0.05$ ). Furthermore, an increase of MDS-UPDRS cumulative (0.039) and MDS-UPDRS part II ( $p = 0.002$ ), Hoehn-Yahr-scale ( $p = 0.035$ ) and LED ( $p < 0.01$ ) was detected over the course of time in the Parkinson group.

# **1. Einführung**

## **1.1. Parkinson-Syndrom**

Das Parkinson-Syndrom ist eine degenerative Erkrankung des Nervensystems, charakterisiert durch die motorischen Kardinalsymptome Bradykinesie/Akinesie, Rigor und (Ruhe-)Tremor sowie posturale Instabilität (1). Fakultativ können sensorische, vegetative, psychische und kognitive Symptome, sowie Schlafstörungen auftreten (1). Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS, Synonyme: Morbus Parkinson, Parkinsonkrankheit) macht zirka 75 % aller Parkinson-Syndrome aus und muss unter anderem von genetischen, atypischen und symptomatischen Parkinson-Syndromen abgegrenzt werden (1)

## **1.2. Epidemiologie**

Das IPS ist in Mitteleuropa und Nordamerika mit 100-200 Erkrankten pro 100.000 Einwohner die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung, wobei 90 Prozent der Parkinson-Erkrankungen sporadisch auftreten (1). Die jährliche Inzidenz wird mit 0.1 auf 1000 Einwohner angegeben, bei den über 65-Jährigen sogar mit 2 auf 1000 (2).

Bei über 60-Jährigen liegt die Prävalenz bei 1-2 Prozent, bei über 80-Jahren liegt sie bei zirka 3 Prozent (3). Etwa 40 Prozent der Patientinnen und Patienten erkranken zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr (3). 20-25 Prozent der Erkrankten haben wenigstens einen Verwandten ersten Grades, der ebenfalls an IPS leidet (1). Männer sind etwa 1.5-mal häufiger von der Krankheit betroffen als Frauen (1,4).

## **1.3. Ätiologie**

Beim IPS ist nach derzeitigem Forschungsstand keine klare Ätiologie bekannt. Es wird eine multifaktorielle Krankheitsentstehung vermutet, in der in unterschiedlicher Gewichtung genetische, metabolische, immunologische, umweltbedingte und eventuell auch andere Faktoren eine Rolle spielen (1). In der

Übersichtsarbeit von Zhang et al. werden genetische Formen von Parkinson beschrieben, wobei neben zahlreichen Mutationen an SNCA (dem Gen, welches  $\alpha$ -Synuclein kodiert) Mutationen an der Leucin-rich repeat kinase 2 (LRRK2) mit über 50 Mutationen eine der häufigsten Formen der familiären Parkinson-Erkrankung darstellen (5). Autosomal-rezessiv vererbte genetische Mutationen am Enzym Parkin stellen heutzutage die häufigste Form des sogenannten „Young-onset Parkinsonismus“ (mit Krankheitsbeginn vor dem 50. Lebensjahr) dar (5). In einer epidemiologischen Übersichtsarbeit von Abbas et al. (2017) wird ein geographisches West-Ost-Gefälle der Erkrankung beschrieben mit einer höheren Prävalenz der Parkinson-Krankheit in Europa und Nordamerika als in Asien (6). Es wird vermutet, dass Pestizidexposition das Risiko erhöht, an Parkinson zu erkranken. Der Konsum von Milchprodukten (im Speziellen Low-Fat-Milchprodukte) korreliert mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko, wobei die Kontamination von Milchprodukten mit Pestiziden zu dem erhöhten Risiko beitragen könnte (6,7). Kaffeekonsum und Nikotinkonsum scheinen das Risiko, an IPS zu erkranken, zu vermindern, wobei Nikotin potentiell einen neuroprotektiven Faktor darstellt (6). Im Gegensatz dazu stellt Alter einen Risikofaktor, jedoch keine Ursache dar (1).

#### **1.4. Pathophysiologie**

Die Basalganglien sind physiologisch über komplexe Transmitterwege miteinander verschaltet, die über exzitatorische oder inhibitorische Transmittersubstanzen die motorischen Kortexareale aktivieren oder inhibieren. Die Hauptaufgabe der Basalganglien besteht in der Steuerung von Ausmaß, Kraft, Geschwindigkeit und Richtung einer Bewegung (8). Die Entstehung einer Bewegung beginnt primär im limbischen System, welches Impulse an den Assoziationskortex (einschließlich prä- und supplementärmotorischer Areale) weitergibt (8). Vom Assoziationskortex ausgehend werden Bewegungsimpulse über das Cerebellum und die Basalganglien zum Thalamus (Ncl. ventralis anterolateralis) geleitet (8). Der Weg über die Basalganglien und das Kleinhirn dient hierbei der Korrektur und Modulation von Bewegungsabläufen (8). Vom Thalamus ausgehend werden die nun modulierten Bewegungsentwürfe zum motorischen Kortex und anschließend über die kortikonukleäre oder kortikospinale Bahn zum Hirnstamm oder

Rückenmark weitergeleitet (8). Die Verschaltung von Assoziationskortex, Thalamus und motorischen Kortex wird auch kortiko-thalamo-kortikale Neuronenschleife genannt, welche über die oben genannte Verschaltung über die Basalganglien und das Cerebellum moduliert wird (8). Man unterscheidet innerhalb der Verschaltung der Basalganglien zwischen einem direkten und indirekten Pfad (1). Beim direkten Transmissionsweg spielen vor allem D1-Rezeptoren die tragende Rolle, beim indirekten Weg die D2-Rezeptoren (2). Derzeit sind 5 Subtypen von Dopaminrezeptoren bekannt: D1- und D2-Rezeptoren finden sich vor allem im Striatum, D3-, D4- und D5-Rezeptoren sind im limbischen System und anderen dopaminergen Transmissionswegen vorhanden (9). Alle Dopaminrezeptoren sind G-Protein gekoppelt (10). Während D1- und D5-Rezeptoren über ein stimulierendes G-Protein aktivierend auf die Adenylatcyclase wirken und somit zu einer cAMP-Erhöhung führen, wirken die D2-, D3-, und D4-Rezeptoren über ein inhibitorisches G-Protein, was zu einer Senkung des cAMP-Spiegels führt (10). Der D2-Rezeptor steht vermutlich in einem stärkeren Zusammenhang mit der Entstehung der für das IPS typischen Symptome (9). Beim IPS kommt es zu einer Down-Regulation der D1-Rezeptoren im Striatum und zu einer Vermehrung der D2-Rezeptoren, was zu einer verstärkten Wirkung des indirekten Pfades führt (9).

Unter physiologischen Bedingungen wirkt das Striatum, welches davor über die Transmittersubstanz Glutamat vom Kortex erregt wurde, über den indirekten Pfad mittels GABA hemmend auf die Pars lateralis des Globus pallidus (Pars externa) (8). Der Globus pallidus (Pars externa) kann durch diese GABAerge Wirkung seine eigene hemmende Wirkung mittels GABA auf den Nucleus subthalamicus nur vermindert ausüben (8). Die Enthemmung des Nucleus subthalamicus führt zu einer verstärkten Wirkung des Nucleus subthalamicus, welcher mittels Glutamat die Pars medialis des Globus pallidus (Pars interna) verstärkt erregen kann (8). Dies führt zu einer Verstärkung der Hemmung des Thalamus (Ncl. ventralis anterolateralis) durch GABA durch den Globus Pallidus (Pars interna) (8). Der Thalamus wird dadurch in seiner Wirkung gehemmt, die motorischen Kortexareale zu erregen (8). Beim direkten Pfad wirkt das zuvor durch den Kortex erregte Striatum mittels GABA hemmend auf die Pars interna des Globus pallidus, sowie auf die Pars reticulata der Substantia nigra (SN) (1). Durch die Hemmung der Pars interna des Globus pallidus hemmt dieser vermindert mit seiner

Transmittersubstanz GABA den Thalamus und es kommt zu einer Enthemmung und verstärkten Wirkung des Thalamus (Ncl. ventralis anterolateralis) (1,8). Der indirekte Pfad der Basalganglien beschreibt also im weiteren Sinne die motorikhemmende Wirkung, der direkte Pfad die motorikfördernde Wirkung des Striatum (8).

Eine entscheidende Rolle der Entstehung des IPS kommt der Substantia nigra zu, da diese physiologisch mittels Dopamin über Fibrae nigrostriatales das Striatum vorwiegend hemmt (11). Afferenzen erhält die Substantia nigra vom Striatum und von der Großhirnrinde über Fibrae strionigrales und Fibrae corticonigrales. Die nigrostriatalen Efferenzen der Substantia nigra inhibieren die Aktivität der Neurone des Striatums, die hemmend auf motorische Impulse des Großhirns wirken (11). Die Wirkung von Dopamin am Striatum ist sehr komplex, da es an unterschiedliche striatale Rezeptoren binden kann, die zu unterschiedlichen Effekten führen (12). Durch die dopaminerge Wirkung werden die kortikalen Inputs, die auf den direkten motorischen Pfad einwirken, verstärkt (12). Dopamin unterstützt also dadurch indirekt den direkten motorischen Pfad. Die Substantia nigra ist also entscheidend bei der Bewegungsinitiation (11).

Dem IPS liegt jedoch ein Dopaminmangel an den Rezeptoren des Striatums zugrunde, der seine Ursache in der Degeneration dopaminergere Zellen der Substantia nigra und der von ihr ausgehenden nigro-striatalen Projektion hat (12). Der Dopaminmangel in der Substantia nigra macht sich vor allem in der motorischen Symptomatik des IPS bemerkbar (1). Anatomische Untersuchungen zeigen, dass die Pars compacta in der ventrolateralen Substantia nigra bei Krankheitsbeginn zuerst betroffen ist (9).

In der Frühphase der Erkrankung kommt es durch den Dopaminmangel vor allem zu einer Beeinträchtigung des Putamens, weshalb die motorischen Symptome dominieren (2). In späteren Krankheitsstadien mit ausgeprägterem Dopaminmangel kommt es zur Störung weiterer dopaminergere und nicht dopaminergere Kerne der Basalganglien, des Thalamus und des Hirnstamms, wodurch sich nicht-motorische Symptome wie Stimmungsschwankungen, Schlafstörungen und kognitive Störungen entstehen können (2).

Obligat kommt es zum Untergang der melaninpigmenthaltigen Zellen und zu einer Zunahme der Faserglia der Substantia nigra (Pars compacta) (2). Fallweise sind

auch andere melaninpigmenthaltige Kerne des Hirnstamms, der Globus pallidus, das Corpus striatum, der Nucleus dentatus und der Thalamus betroffen (2).

Die erkrankten Ganglienzellen enthalten die hyalinen Lewy-Körper (2). Diese färben sich PAS-positiv und enthalten Neurofilamente, welche vorwiegend aus Alpha-Synuclein und Ubiquitin bestehen. (2). Bei Parkinson-Patienten und -Patientinnen finden sich Lewy-Körper nicht nur an der Substantia nigra, sondern auch in andere subcortikalen Kernen, im limbischen System und im Kortex, teilweise in Kombination mit Alzheimer-typischen Veränderungen (2). Das in den Lewy-Körpern vorhandene Alpha-Synuclein ist ein Protein, welches in vielen Nervenzellen und seinen synaptischen Kontaktstellen vorkommt. Normalerweise ist Alpha-Synuclein ungefaltet und bindet an die Membranen axonaler Kontaktstellen (13,14). Unter nicht ausreichend erforschten Umständen kann Alpha-Synuclein seine Struktur ändern und verliert seine Membranbindung. In diesem Zustand liegt es als freies Molekül im Zytoplasma vor und bildet in Teilbereichen eine starre Beta-Faltblatt-Struktur. In dieser Formation neigt das Protein zur Aggregation mit anderen, ebenfalls veränderten Alpha-Synucleinmolekülen (13). Die Aggregate zeichnen sich durch eine ungewöhnlich hohe Stabilität aus und können von zelleigenen Enzymen nicht abgebaut werden, wodurch es zu einer Ansammlung der Aggregate in den betroffenen Nervenzellen kommt (13). Aus den Aggregaten entstehen Lewy-Neuriten in den Zellfortsätzen und Lewy-Bodies in den Zelleibern (13). Betroffene Zellen können diese Veränderungen lange überleben, büßen jedoch in Funktionen frühzeitig ein (13). Es wird vermutet, dass diese pathologischen Vorgänge die Krankheit induzieren und die Entwicklung der motorischen und nicht-motorischen Parkinson-Symptomatik vorantreiben (13).

## **1.5. Symptome**

### **1.5.1. Motorische Symptome**

#### **Brady- und Hypokinese**

Die Bradykinese als eines der Kardinalsymptome des IPS äußert sich bereits in Frühphasen der Erkrankung durch Verlangsamung und Amplitudenabfall auf der betroffenen Seite bei repetitiven Bewegungen (3). Patienten und Patientinnen beklagen oft initial eine Schwäche oder einen Geschicklichkeitsverlust der Hand, ist die dominante Hand betroffen, lässt sich beim Schreiben eine Mikrographie nachweisen (3). Ein Nachziehen des Beines mit daraus folgendem schlurfenden Gangbild als Folge einer unilateralen Bradykinese der unteren Extremität ist zumeist erst nach ein- bis dreijährigem Krankheitsverlauf feststellbar (3). Je nach Krankheitsstadium und - schwere sind die Körperseiten ein- oder beidseitig betroffen, eine gewisse Seitenassymetrie bleibt aber nach klinischer Erfahrung meist auch im Verlauf bemerkbar (15).

Weitere Symptome sind Hypomimie und daraus folgender Seborrhoe im Gesichtsbereich, Hypophonie, Sialorrhoe, (ursächlich in einer Hypokinese der Schluckmotorik und nicht in vermehrter Speichelproduktion) (3).

Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium tritt die Akinese stärker in den Vordergrund der Erkrankung (3). Dies äußert sich in Bewegungsinitiationsschwierigkeiten nach dem Aufstehen aus dem Sitzen (Starthemmung) oder auch durch so genanntes „Freezing“ während des Gehens zum Beispiel durch Türen oder beim Wenden (Schwellenängste, motorische Blockaden) (3). Weiters ist das Auftreten einer Pro – oder Retropulsion bei plötzlichem Abbremsen möglich und die Schrittlänge verkürzt (3).

#### **Rigor**

Als Rigor wird der wächserne Widerstand gegen passive Bewegungen bezeichnet, der bei Beugung, Streckung und im Bewegungsverlauf gleichermaßen vorhanden ist (1). Zwischendurch kann es vor allem bei zusätzlich vorhandenem Tremor zu

einem ruckartigen Nachgeben der passiv bewegten Extremität kommen (Zahnradphänomen) (1). Oft äußert sich der Rigor initial in den proximalen Muskelgruppen der oberen Extremität, was sich in Schulter-Arm-Schmerzen bemerkbar machen kann, wodurch Patientinnen und Patienten häufig primär orthopädisch vorstellig werden (3). Das sogenannte Kopfkissenphänomen ist eine Bezeichnung für den ausgeprägten Nackenrigor, welcher sich im Liegen als „Schweben“ des Kopfes über dem Kissen äußert (3).

## **Tremor**

Der Tremor ist ein Hauptsymptom des IPS, stellt jedoch bei weniger als 50 Prozent der Patienten und Patientinnen das initiale Symptom dar (3). Typisch ist ein Ruhetremor, zusätzlich kann auch ein Haltetremor auftreten, was in der Kombination der beiden Tremortypen zu funktionsbeeinträchtigenden Beschwerden führen kann (3). Der Ruhetremor beginnt meist unilateral und äußert sich mit einer mittleren Frequenz von 4-6 Hz (1,3). Bei Anspannung und Erregung erhöht sich die Amplitude, jedoch nicht die Frequenz (1). Typisch ist die Lokalisation an der distalen oberen Extremität, wobei häufig die Pronatoren und Supinatoren betroffen sind (1,3). Typisch sind Tremormuster, die als „Pillendreher“- oder „Geldzähler-Phänomen“ bezeichnet werden (1,3).

## **Posturale Instabilität**

Im Verlauf der Erkrankung kommt es zu der für das IPS typischen posturalen Instabilität, welche eine Störung von gleichgewichtserhaltenden Reflexen darstellt und sich in einer Pro-, Retro- und Lateropulsion äußert (1). Im fortgeschrittenen Erkrankungsprozess kommt es zum Fehlen der Stabilisierung, was zu einer erhöhten Sturzneigung führt. Erwähnenswert ist hier die sogenannte „Festination“, die die Propulsionstendenz im Gang beschreibt (3). Die Patientinnen und Patienten beschleunigen den Gang bei vornübergebeugter Körperhaltung mit schnellen kleinen Schritten, wodurch es häufig zum Sturz kommt (3).

## **1.5.2. Nicht-motorische Symptome**

### **Somatosensorische Symptome**

Bei 40 Prozent der Patientinnen und Patienten sind primäre somatosensorische Symptome in der Anamnese zu eruieren (3). Die Erkrankten beschreiben vor allem Schmerzen, Parästhesien und Taubheitsgefühle auf der Seite der motorischen Symptomatik (3).

### **Neuropsychiatrische Symptome**

In Frühstadien der Erkrankung ist eine Demenz selten, nach 20 Jahren Verlauf sind jedoch über 80 Prozent der an IPS Erkrankten dement (3). Etwa 35 Prozent der an IPS Erkrankten leiden unter einer klinisch signifikanten Depression, welche zu einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität führt (3). Eine Studie zeigt, dass depressive Parkinson-Patienten und – Patientinnen im Vergleich mit nicht-depressiven Erkrankten ein signifikant jüngeres Erkrankungsalter besitzen, eine längere Erkrankungsdauer aufweisen, sowie über ein signifikant niedrigeres Bildungslevel verfügen (16). Die depressive Patienten- und Patientinnengruppe zeigt signifikant höhere Hoehn-Yahr-Level, sowie einen höheren UPDRS II – Score als nicht-depressive Parkinsonerkrankte (16). Weitere neuropsychiatrische Symptome sind kognitive Verlangsamung (Bradyphrenie) (Perseveration, Aufmerksamkeitsdefizit, Defizite beim Entwickeln von Problemlösestrategien), Ängste, Apathie und affektive Nivellierung (1,3).

### **Vegetative Symptome**

Beim IPS werden regelmäßig vegetative Symptome wie orthostatische Dysregulation, verzögerte Magenentleerung, Obstipation, Detrusorhyperreflexie und Impotenz beschrieben, welche durch die Einnahme von Antiparkinsonika verstärkt werden können (3).

### 1.5.3. Verlaufsformen und Prognose

Je nach Ausprägung der motorischen Symptome wird das IPS in unterschiedliche Verlaufsformen eingeteilt (1). Dabei wird zwischen dem akinetisch-rigiden Typ, dem Äquivalenztyp, dem Tremordominanztyp und dem seltenen monosymptomatischen Ruhetremor unterschieden (1). Übergänge zwischen den einzelnen Verlaufsformen sind möglich (1). Der Tremordominanztyp zeigt die langsamste Krankheitsprogression, jedoch ebenso ein relativ schlechtes Ansprechen auf dopaminerge Therapie (1). Bereits Jahre vor Auftreten der motorischen Symptome berichten zahlreiche Patienten von unspezifischen nicht-motorischen Symptomen, wie Obstipation, Hyposmien, Schlafstörungen, insbesondere eine REM-Schlaf-Verhaltensstörung, oder Depressionen (1,17,18). Erste feinmotorische Verlangsamungen und leichte Muskelsteifigkeit werden zu Beginn nicht gleich der Parkinson-Krankheit zugeordnet, sodass oft erst 1-3 Jahre nach dem Auftreten erster motorischer Symptome die Diagnose gestellt wird (1).

Die ersten Krankheitsjahre können bei adäquater medikamentöser Therapie und guter Medikamentenverträglichkeit von den Erkrankten mit wenigen Einschränkungen bewältigt werden (1). Nach mehrjährigem Krankheitsverlauf können Wirkungsfluktuationen auftreten und die erhöhten Medikamentendosen zu vermehrten Nebenwirkungen und Einschränkungen der Lebensqualität führen (1). Der Krankheitsverlauf ist individuell verschieden und neben medikamentöser Therapie und geistiger und körperlicher Aktivität spielen auch nicht zu beeinflussende Faktoren wie Alter, Genetik und Begleiterkrankungen eine relevante Rolle (1).

Unter medikamentöser Therapie beträgt die Lebenserwartung annähernd die von nicht-erkrankten Personen (1). Bis zur Pflegebedürftigkeit vergehen im Schnitt 20 Jahre (1).

## 1.6. Diagnostik

### 1.6.1. Klinische Diagnostik

Das IPS kann mit den Kriterien der Movement Disorder Society (MDS) in ein „klinisch definitives IPS“ und ein „klinisch wahrscheinliches IPS“ eingestuft werden (19,20). Für die Diagnose eines IPS müssen als Kardinalsymptome eine Bradykinese und zumindest Ruhetremor und/oder Rigor vorliegen (19,20). Liegen die genannten Symptome vor, müssen Kriterien, welche das Vorliegen eines IPS absolut ausschließen, festgestellt werden (siehe Tabelle 1) (19). Unter „Red Flags“ (siehe Tabelle 2) versteht man Warnsymptome für das Vorliegen eines atypischen Parkinson-Syndroms, diese müssen in die Diagnostik mit einbezogen werden (19,20).

Zerebelläre Funktionsstörungen
Vertikal nach unten gerichtete Blickparese
Mögliche Vorliegen einer frontotemporalen Demenz oder primär progressiven Aphasie innerhalb der ersten 5 Jahre der Erkrankung
Streng beinbetonte Symptomatik für mehr als 3 Jahre
Medikamentöse Therapie mit einem Dopamin-Rezeptorblocker oder mit dopaminreduzierenden Substanzen (in Dauer und Dosierung, welche einen Medikamentös induzierten Parkinsonismus wahrscheinlich macht)
Fehlendes Ansprechen auf eine hochdosierte Levodopa-Therapie trotz zumindest mäßiger Schwere der Erkrankung
Verlust kortikaler Sensibilität
Physiologische funktionelle Bildgebung des dopaminergen Systems
Alternative Symptome, welche das Vorliegen eines sekundären Parkinson-Syndroms wahrscheinlicher machen
<b>Tabelle 1 - Absolute Ausschlusskriterien für das Vorliegen eines IPS – Movement Disorder Society (19,20).</b>

Rasche Progression einer Gangverschlechterung innerhalb von 5 Jahren nach Erkrankungsbeginn
Fehlende Progression motorischer Symptome für mehr als 5 Jahre
Frühe bulbäre Symptomatik (Dysphonie, Dysarthrie, schwere Dysphagie) innerhalb der ersten 5 Erkrankungsjahre
Inspiratorische Dysfunktion
Schwere autonome Dysregulation innerhalb der ersten 5 Erkrankungsjahre (orthostatische Hypotension, Harninkontinenz, Harnverhalt)
Rezidivierende (>1/Jahr) Stürze
Dystoner Anterocollis oder Hand-/Fußkontrakturen innerhalb der ersten 10 Erkrankungsjahre
Abwesenheit nonmotorischer Symptome
Pyramidenbahnzeichen
Bilaterale symmetrische Parkinson-Symptome
<b>Tabelle 2 - „Red flags“ / Warnsymptome für das Vorliegen eines atypischen Parkinson-Syndroms – Movement Disorder Society (19,20)</b>

Bei der Diagnostik ist zu beachten, ob mindestens zwei Kriterien vorliegen, welche die Diagnose IPS unterstützen (sog. unterstützende Kriterien, siehe Tabelle 3).

Ein „klinisch definitives IPS“ liegt vor, wenn kein absolutes Ausschlusskriterium zutrifft, zumindest zwei unterstützende Kriterien vorliegen und keine „Red Flags“ festgestellt wurden (19). Das „klinisch wahrscheinliche IPS“ erfordert die Abwesenheit absoluter Ausschlusskriterien, sowie bei Vorliegen von einem „Red Flag“ – Kriterium zumindest das Vorhandensein eines unterstützenden Kriteriums, beziehungsweise bei Nachweis zweier „Red Flag“ – Kriterien das gleichzeitige Auftreten zweier unterstützender Kriterien (19).

Bei mehr als zwei „Red-Flag“ – Kriterien kann ein klinisch wahrscheinliches IPS nicht diagnostiziert werden (19).

Eindeutiges Ansprechen auf dopaminerge Therapie
Levodopa-induzierte Dyskinesien
Ruhetremor einer Extremität
Anosmie/Hyposmie oder MIBG-Szintigraphie mit eindeutiger sympathischen Denervierung des Herzens
<b>Tabelle 3 -Unterstützende Kriterien der Movement Disorder Society (19,20)</b>

Die Diagnose ist deshalb klinisch zu stellen, weil ein für das IPS pathognomischer biochemischer, genetischer oder neuroradiologischer/nuklearmedizinischer Biomarker fehlt (3).

## 1.6.2. Diagnostische Rating-Skalen

### Hoehn-Yahr-Skala

Die Hoehn-Yahr-Skala dient der Einschätzung der Schwere der motorischen Behinderung durch das IPS:

H&Y 0	Keine Anzeichen der Erkrankung
H&Y 1	Einseitige Erkrankung
H&Y 1.5	Einseitige Erkrankung mit Beteiligung von Wirbelsäule und Nacken
H&Y 2	Beidseitige Erkrankung ohne Gleichgewichtsstörungen
H&Y 2.5	Milde Symptomatik auf beiden Seiten mit Ausgleich beim Zugtest
H&Y 3	Leichte bis mäßige beidseitige Erkrankung, Gleichgewichtsstörungen, körperlich unabhängig
H&Y 4	Schwere Behinderung, aber noch ohne Hilfe geh- und stehfähig
H&Y 5	Ohne Hilfe an den Rollstuhl gefesselt oder bettlägerig
<b>Tabelle 4 - Hoehn-Yahr-Skala (15)</b>	

### Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)

Die UPDRS ist eine 1987 eingeführte multidimensionale Skala zur Erfassung des IPS mit drei Sektionen zur Erfassung des Grades der Beeinträchtigung und einer vierten Sektion zur Evaluierung von Therapiekomplikationen (15,21). Die Kategorien zur Erfassung der Beeinträchtigung durch die Krankheit berücksichtigen zum einen die mentale Aktivität, die Stimmung, das Verhalten, sowie eine Selbsteinschätzung der Patientin oder des Patienten zu Aktivitäten des täglichen Lebens, zum anderen werden motorische Funktionen evaluiert (15,21). Die UPDRS wurde seit ihrer Veröffentlichung von der Movement Disorder Society erweitert und aktualisiert (MDS-UPDRS) (21). Die MDS-UPDRS umfasst Untergruppen: Teil I (Erfahrungen des täglichen Lebens – nicht-motorische Aspekte), Teil II (Erfahrungen des täglichen Lebens – motorische Aspekte), Teil III (motorische Untersuchung) und Teil IV (motorische Komplikationen) (21).

## **Non-motor Symptoms Questionnaire (NMSQ) und Scale (NMSS)**

Der NMSQ ist ein Fragebogen, der von Parkinson-Patientinnen und –Patienten eigenständig oder mit Hilfe von betreuenden Personen im Wartezimmer zu beantworten ist. Er besteht aus 30 Fragen, welche mit „ja“ oder „nein“ beantwortet werden und stellt ein Screening-Tool zur Erfassung verschiedener Symptomencluster dar. Dabei werden neuropsychiatrische Symptome, wie beispielsweise Depressionen oder Halluzinationen, Schlafstörungen, vegetative und gastrointestinale Symptome, Schmerzen und vermehrter Gewichtsverlust und sexuelle Dysfunktionen erfasst. Der NMSQ ist kein Bewertungsinstrument zur Einschätzung des Schweregrads der Erkrankung. Er dient jedoch der Erfassung der Präsenz von nicht-motorischen Symptomen der Krankheit und der weiteren Untersuchung dieser (22).

Der NMSS wird in Kombination mit dem NMSQ eingesetzt und wird von der untersuchenden Person durchgeführt und ausgewertet. Er wird in 9 Bereiche unterteilt: kardiovaskuläre Symptome, Schlaf/Erschöpfung, Stimmung/Kognition, Wahrnehmungstörungen, Aufmerksamkeit/Erinnerung, gastrointestinale und sexuelle Funktion, Blasenfunktion und andere, nicht einer Gruppe zuordenbare Symptome. Der NMSS kann verwendet werden, um die Frequenz und den Schweregrad des IPS in allen Krankheitsstadien zu erfassen. In der Studie von Chaudhuri et al. ist eine signifikante Beziehung zwischen dem NMSS-Score und der Hoehn und Yahr-Skala, welche den Schweregrad der Erkrankung beschreibt, und dem NMSQ erkennbar (23).

### **1.7. Therapie**

Eine kausale Therapie ist nicht verfügbar, weshalb eine symptomatische Therapie des IPS zum einen durch Pharmakotherapie und zum anderen durch aktivierende Therapien aus dem Bereich der Physio- und Ergotherapie und der Logopädie erfolgt (3). Zusätzlich stellt die tiefe Hirnstimulation eine weitere wichtige Therapiesäule für ausgewählte Patientinnen und Patienten dar (1).

### 1.7.1. Medikamentöse Therapie

Den Goldstandard in der Medikation zur Behandlung eines IPS stellt L-Dopa dar, um das fehlende Dopamin zu ersetzen (3,9). L-Dopa, welches aus Tyrosin gebildet wird, stellt die Vorstufe von Dopamin dar, im Gegensatz zu Dopamin ist es jedoch liquorgängig (3). Um eine extrazerebrale Verstoffwechslung zu verhindern erfolgt die Darreichung in Kombination mit einem peripheren Decarboxylasehemmer (Benserazid, Carbidopa), was zu einer deutlich verminderten Metabolisierung von L-Dopa zu Dopamin bei der Resorption im Jejunum und in der Leber führt (3,9).

Bei längerer Behandlung mit L-Dopa kommt es häufig zu sog. Fluktuationen (1). Es kommt zu einer deutlichen Wirkungsverschlechterung der Therapie vor Einnahme der nächsten Dosis („wearing off“), wobei diese On-off-Phasen im weiteren Verlauf unberechenbar werden (1). Der Patient oder die Patientin verfällt teilweise innerhalb weniger Sekunden von einem „On-Zustand“, in dem er sich gut bewegen kann, in einen akinetisch-rigiden „Off-Zustand“, mit der Unfähigkeit, eine Bewegung zu initiieren (1). Der „Off-Zustand“ kann auch rasch wieder zu einem „On-Zustand“ „fluktuieren“ (1). Bei fortgeschrittenem Erkrankungsstadium treten die Fluktuationen unabhängig vom Wirkspiegel auf („random fluctuations“) (1).

Neben den motorischen Symptomen der „Off-Phasen“ kann es häufig auch zur Verschlechterung der nicht-motorischen Symptome kommen.

Eine weitere häufige Nebenwirkung der Langzeittherapie mit L-Dopa sind L-Dopa-induzierte Dyskinesien (choreatische Hyperkinesien vor allem der Extremitäten-, Gesichts-, Hals- und Schultermuskulatur), die dazu führen können, dass die Patientinnen und Patienten keine normalen Bewegungen mehr ausführen können (1). Diese Dyskinesien können beeinträchtigend sein und zwingen dann zur Dosisreduktion (1). Fluktuationen, die durch Verteilung der Gesamtdosis auf viele kleine Dosen nicht befriedigend ausgeglichen werden können, können unter anderem durch eine intrajejunale Levodopatherapie als Duaodopa-Gel über eine Pumpe therapiert werden, um einen gleichmäßigen L-Dopa-Spiegel im Blut aufrechterhalten zu können (1). Alternative Behandlungsstrategien sind die kontinuierliche subkutane Verabreichung von Apomorphin, einem Dopaminagonisten, über eine Pumpe oder die tiefe Hirnstimulation, meist des Nucleus subthalamicus, mit implantierten Elektroden (1,24,25). Eine

Dosisreduktion der L-Dopa-Therapie oder eine zusätzliche Therapie mit atypischen Neuroleptika kann erforderlich werden, wenn als Nebenwirkung psychotische Symptome auftreten (1).

Weitere wichtige Parkinson-Therapeutika sind COMT-Hemmer (Entacapon, Tolcapon), MAO-B-Hemmer (Selegilin, Rasagilin), und sog. Dopaminagonisten aus der Gruppe der Nicht-Ergot-Derivate (Apomorphin, Pramipexol, Ropinirol, Rotigotin, Pirinedil) der Ergot-Alkaloide (Bromocriptin, Lisurid, Pergolid, Dihydroergocriptin, Cabergolin (3). Die ergolinen Dopaminagonisten haben aktuell kaum noch Stellenwert in der Parkinsontherapie (26). Budipin und Amantadin sind andere, nicht vorwiegend dopaminerge Medikamente (3).

Da eine Langzeittherapie mit Levodopa in höherer Dosis mit motorischen Nebenwirkungen assoziiert ist, ist es eine übliche Vorgangsweise, die L-Dopa-Dosis zu senken, um Nebenwirkungen zu reduzieren (27). Als alternative Strategie kommen Dopaminagonisten oder MAO-B-Hemmer als Monotherapie zum Einsatz (27). Dopaminagonisten, MAO-B-Hemmer oder COMT-Hemmer in Kombination mit niedrigdosiertem Levodopa stellen eine Form der „adjuvanten“ Parkinsontherapie dar (27). Um eine Vergleichbarkeit innerhalb der verschiedenen medikamentösen Therapiemöglichkeiten und Therapiekombinationen erreichen zu können, findet die Levodopa-Äquivalenzdosis (englisch Levodopa Equivalent Dose, LED) Anwendung (27). Die LED eines Medikaments entspricht der gleichen Wirkung bei der Parkinsonerkrankung wie 100 mg Levodopa (27,28). Die totale LED, welche durch Addition der LED jedes einzelnen Antiparkinson-Medikaments, welches verabreicht wird, berechnet wird, bietet einen Überblick der gesamten medikamentösen Dosis, die die therapierte Person täglich erhält (27).

Für spezifische nichtmotorische Symptome des IPS sind je nach Symptomatik verschiedene Medikamente, wie zum Beispiel Clozapin (zur Behandlung der pharmakogenen Psychose), und der Cholinesterasehemmer Rivastigmin (zur Therapie einer mit dem idiopathischen Parkinson assoziierten Demenz) zugelassen (3).

Etwa 40 Prozent der Erkrankten leiden an Begleitdepressionen, oft schon bevor motorische Symptome der Erkrankung eintreten (1). Bei der Therapie kommen SSRI, Trizyklische Antidepressiva, sowie andere Antidepressiva, wie zum Beispiel Mirtazapin (im Speziellen bei Vorliegen von Schlafstörungen), Bupropion, SNRI (Venlafaxin, Duloxetin), MAO-A-Inhibitoren (Moclobemid) und NRI (Reboxetin)

zum Einsatz (1). SSRI sollten nicht in Kombination mit MAO-B-Hemmern verabreicht werden (1). Bei trizyklischen Antidepressiva ist darauf zu achten, dass die Verträglichkeit aufgrund der anticholinergen Nebenwirkungen schlecht sein kann (1).

## **1.7.2.. Nicht-medikamentöse Therapie**

### **Tiefe Hirnstimulation**

Die tiefe Hirnstimulation stellt einen wichtigen Therapiebaustein in der Behandlung von Bewegungsstörungen dar (1). Sie wird bei medikamentös unzufriedenstellend einstellbarem IPS eingesetzt (1). Dabei werden Elektroden operativ stereotaktisch ins Gehirn implantiert und mit einem Stimulator, der sich unter der Clavicula oder im subkutanen Bauchfettgewebe befindet, verknüpft (1). Über elektrische, reversible Stimulation können so Symptome wie Rigor, Hypo-/Bradykinese und Tremor beeinflusst werden (1). Hauptzielgebiet der Implantation ist meist der Nucleus subthalamicus, weitere Zielgebiete sind je nach Symptomatik das innere Pallidum oder seltener der ventrale Intermediärkern des Thalamus (1). Die tiefe Hirnstimulation spielt vor allem in der Behandlung des fortgeschrittenen IPS eine potente Rolle (1). Die Wirkung hält 24 Stunden an und zeigt ihren Vorzug in der Besserung der Off-Symptomatik um 50-70 Prozent (1). Manche Symptome, wie zum Beispiel Gangstörungen sprechen jedoch schlecht auf die Therapie an und können sich sogar verschlechtern (1). Zusätzlich ist das allgemeine Operationsrisiko mit möglichen Komplikationen zu beachten (1).

## **1.8. Systemischer Eisenmetabolismus**

Eisen gehört zu der Gruppe der Übergangsmetalle und hat vor allem als Zentralatom der Porphyrine Hämoglobin und Myoglobin eine wichtige Funktion (29). Da Eisen-Ionen zwischen zwei- und dreiwertigem Zustand wechseln können, eignen sie sich ideal für die Elektronenübertragung bei Redoxreaktionen (29). Der Eisenbedarf beträgt bei Männern etwa 1 mg/d und bei gebärfähigen Frauen zirka 2 mg/d (29). Der Gesamteisenbestand beträgt beim Erwachsenen zirka 3-5

Gramm, wobei sich in den Erythrozyten das meiste Eisen befindet (29). Im Hämoglobin findet man etwa 75 Prozent des Körpereisens (29).

### **1.8.1. Ferritin**

20 Prozent des Körpereisens befindet sich im Gewebe, wo es vor allem in Kombination mit dem wasserlöslichen Hohlprotein Ferritin vorliegt (29). Dabei wird das  $\text{Fe}^{2+}$  an der Oberfläche des Ferritins zu  $\text{Fe}^{3+}$  oxidiert und in das Protein transportiert (29). Sollen die Eisen-Ionen aus Ferritin freigesetzt werden, müssen sie wieder in die zweiwertige Form reduziert werden (29). Ferritin ist nicht nur in den Zellen, sondern auch im Blut auffindbar, wo es sehr gut mit dem Eisenvorrat des Körpers korreliert (29). Sobald ein bestimmter Maximalwert des Eisenangebots überschritten wird, erfolgt eine Umwandlung des Ferritins in das Abbauprodukt Hämosiderin (29).

### **1.8.2. Eisen-Absorption**

Von dem mit der Nahrung aufgenommenen Häm-Eisen (vor allem in Form von Hämoglobin und Myoglobin in Fleisch und Fisch) werden vor allem im Duodenum etwa 3 – 15 Prozent resorbiert (30). An Häm gebunden wird das  $\text{Fe}^{2+}$  in die Mukosazelle über das Heme carrier protein 1 (HCP1) transportiert und durch die Hämoxygenase vom Häm abgespalten und anschließend zu  $\text{Fe}^{3+}$  oxidiert (30,31).  $\text{Fe}^{3+}$  gelangt anschließend, je nach Körpereisenbestand, ins Blut oder verbleibt als Ferritin- $\text{Fe}^{3+}$  in der Mukosa (30). In freier ungebundener Form liegt Eisen vor allem als  $\text{Fe}^{3+}$  vor und muss, um resorbiert werden zu können, mit der in der luminalen Zellmembran der Enterozyten vorhandenen Ferroxidase in die zweiwertige Form reduziert werden (29,30). Anschließend erfolgt die Absorption des  $\text{Fe}^{2+}$  mit dem  $\text{Fe}^{2+}$ - $\text{H}^+$ -Symport-Carrier DMT-1 (Divalenter Metalltransporter) (30). Ein niedriger pH-Wert des Chymus erhöht den  $\text{H}^+$ -Gradienten, was zu einer verbesserten Resorption des Eisens führt, und löst zusätzlich Nahrungs-Eisen aus Komplexen (29,30). Speichereisen im Ferritin der Enterozyten kann bei Bedarf ans Blut abgegeben werden und geht, wenn es nicht benötigt wird, durch die

physiologische Abschilferung der Epithelzellen nach zwei bis drei Tagen verloren (29).

### **1.8.3. Eisenabgabe ins Blut**

Über den Transporter Ferroportin gelangt zweiwertiges Eisen aus den Enterozyten ins Blut (29). Hephastein, eine Ferroxidase an der Außenmembran, führt  $\text{Fe}^{2+}$  wieder in  $\text{Fe}^{3+}$  über (29). Zweiwertiges Eisen, das nicht von Hephastein in  $\text{Fe}^{3+}$  überführt wurde, wird im Blut vom kupferhaltigen Protein Coeruloplasmin zu  $\text{Fe}^{3+}$  oxidiert und an Apotransferrin gebunden, welches für den Eisentransport im Plasma verantwortlich ist (29,30).

Eine wichtige Rolle bei der Regulation der Eisenaufnahme spielt das in der Leber synthetisierte Peptidhormon Heparin, welches durch Herabregulierung des DMT-1 die Eisenaufnahme in die Enterozyten reduziert und die Eisenfreisetzung ins Blut durch Internalisierung und Degradation von Ferroportin hemmt (31).

### **1.8.4. Transferrin**

Durch die Bindung mit zwei  $\text{Fe}^{3+}$ -Ionen geht Apotransferrin in Transferrin über (29,30). Transferrin ist ein glykosyliertes Plasmaprotein, das in erster Linie in der Leber hergestellt wird (29). Transferrin besitzt eine Größe von etwa 80 kD, weshalb es kaum in der Niere filtriert wird (29). Daher kommt es auf diesem Wege nicht zu Transferrin-Verlusten (29). Unter physiologischen Bedingungen sind 16-45 Prozent der Transferrinmoleküle im Plasma mit Eisen gesättigt (31). Bei einem Überangebot an Eisen ist die Transferrinsättigung erhöht, bei einem Eisenmangel erniedrigt (31). Das Transferrin-gebundene Eisen wird über spezifische Transferrin-Rezeptoren (TfR1) an der Zelloberfläche ins Zellinnere aufgenommen, wobei jeder TfR1 vier eisenbeladene Transferrinmoleküle binden kann (31). Etwa 75 Prozent des an Transferrin gebundenen Eisens werden gelangt in das Knochenmark, wo die Erythroblasten zahlenmäßig die meisten Transferrinrezeptoren besitzen (29). Über Endozytose werden das Transferrin und TfR1 in die Zelle aufgenommen (31). Im Endosom werden Transferrin und Eisen durch eine Protonenpumpe getrennt und Transferrin und der Transferrin-Rezeptor

gelangen wieder an die Zelloberfläche (29). Das Eisen wird mittels DMT-1 in das Zytosol aufgenommen (29).

## **1.9. Eisenmetabolismus im Zentralnervensystem**

### **1.9.1. Eisentransport im Gehirn**

Eisen liegt als  $\text{Fe}^{2+}$  und als  $\text{Fe}^{3+}$  vor und stellt damit ein essentielles Spurenelement, das den Körper in einer Vielzahl von Stoffwechselreaktionen, wie dem Sauerstofftransport, der DNA-Synthese, der mitochondrialen Atmungskette und der Synthese und den Metabolismus von Neurotransmittern unterstützt, dar (21,22). Eine Überladung mit Eisen kann jedoch auch zu oxidativem Stress und Zelltod führen (22). Um neurotoxische Prozesse durch Eisen im Gehirn zu verhindern, erfolgt die Aufnahme und Verteilung des Eisens über die Blut-Hirn-Schranke über streng regulierte Prozesse (23). Die Blut-Hirn-Schranke stellt den Hauptpassageweg des Serumeisens ins Gehirn dar, im Gegensatz zum Plexus choroideus, der nur einen Bruchteil des Serumeisens über die Ependymzellen passieren lässt (32). Um ins Gehirn zu gelangen, überwindet das an Transferrin gebundene  $\text{Fe}^{3+}$  die Blut-Hirn-Schranke mittels des luminal liegenden Rezeptors TfR1, an welchen  $\text{Fe}^{3+}$  andockt und in die Endothelzelle mit Bildung eines Endosoms aufgenommen wird (33). Möglicherweise kommt es durch den intraendosomal sauren pH-Wert zur Lösung des Transferrins von  $\text{Fe}^{3+}$  und anschließend zur Reduktion des  $\text{Fe}^{3+}$  zu  $\text{Fe}^{2+}$  und zu einer Ausschleusung ins Zytosol über den DMT-1 (34,35). Eine andere Möglichkeit wäre, dass das an Transferrin gebundene  $\text{Fe}^{3+}$  von der luminalen zur abluminalen Seite im Endosom über Transcytose transportiert wird (34,35). Der weitere Transport in den Extrazellulärraum ist noch nicht endgültig erforscht, es wird aber vermutet, dass Transporter wie Ferroportin beteiligt sind (33,35). Neben den Oligodendrozyten, die Transferrin vor allem für die Myelinisierung der Axone bilden und benötigen, wird Transferrin vom Plexus choroideus gebildet (33).

Astrozyten spielen möglicherweise eine Schlüsselrolle in der Verteilung von Eisen im Gehirn durch die Ummantelung der Blutgefäße mittels ihrer Zellfortsätze und ihre direkte Verbindung zu Neuronen (33). Astrozyten exprimieren keine

Transferrinrezeptoren, nehmen Eisen an der Blut-Hirn-Schranke aber möglicherweise über DMT-1 auf. Der Transport nach extrazellulär erfolgt über Ferroportin (IREG1 – iron regulated transporter 1) mit nachfolgender Oxidation zu  $\text{Fe}^{3+}$  durch Coeruloplasmin (33,35,36). Coeruloplasmin oxidiert als Ferroxidase das toxische  $\text{Fe}^{2+}$  zu  $\text{Fe}^{3+}$  (36). Kommt es zu einem Coeruloplasminmangel, kann es zur Akkumulation von toxischem Eisen in Hirnregionen und zur Neurodegeneration kommen (36).

Über den IREG1 können Astrozyten  $\text{Fe}^{2+}$  abgeben und an Neuronen und Oligodendrozyten verteilen (35). Neurone nehmen hierbei das  $\text{Fe}^{2+}$  über den DMT-1 in das Zytosol, der Export des Eisens erfolgt über IREG1 (35).

Die Aufnahme von H-Ferritin erfolgt bei Oligodendrozyten über den Oberflächenrezeptor TIM 2 (T cell immunoglobulin-domain and mucin domain 2) (35). Der Eisen-Efflux aus den Oligodendrozyten erfolgt über IREG1 und die nachfolgende Oxidation zu  $\text{Fe}^{3+}$  über die in Oligodendrozyten gebildete Ferroxidase Hephaestin (35,37).

Microglia enthält in ausdifferenziertem Stadium kaum Eisen, Ferritin, Transferrin, Ferroportin oder andere am Eisenstoffwechsel beteiligte Transportproteine (34,35).

### **1.9.2. Regulation des Eisenstoffwechsels**

Auf Zellebene erfolgt die Regulation des Eisenstoffwechsels durch die IRP1 und IRP2 (iron regulatory proteins 1 und 2) (35,38). Diese binden an IRE (iron responsive elements) in der mRNA von Ferritin oder TfR1 (35,38). Bei Bindung an die mRNA von TfR1 wird der Abbau der mRNA durch die Ribonuklease verhindert und die TfR1-Expression vermehrt und die zelluläre Eisenaufnahme gesteigert (35,38). Erfolgt die Bindung an die mRNA von Ferritin, wird die Translation verhindert, die Eisenspeicherkapazität reduziert und das frei verfügbare Eisen erhöht (35,38). Bei erhöhten Eisenspiegeln bindet Eisen an IRP1 und IRP2 und verhindert ihre Bindung an IRE, woraufhin TfR1-mRNA vermehrt abgebaut und Ferritin-mRNA vermehrt translatiert werden (35,38). Dieser Prozess hat eine Absenkung des freien Eisenspiegels zur Folge (35,38).

Der Eisenstoffwechsel wird zusätzlich von hypoxia inducible factors (HIF-1 $\alpha$  und HIF-1 $\beta$ ) reguliert, wobei HIF-1 $\alpha$  unter anderem Sauerstoff und Eisen als Cofaktor für die Hydroxylierung benötigt (38). Bei Hypoxie kommt es zur Dimerisation von HIF-1 $\alpha$  und HIF-1 $\beta$  im Zellkern, was über weitere Prozesse zur Aktivierung der Transkription von Zielgenen mit Hypoxia responding elements (HRE) führt (38). Da Eisen notwendig für die Hydroxylierung von HIF-1 $\alpha$  ist, kommt es bei intrazellulärer Eisenabnahme zu einer vermehrten Dimerisation von HIF-1 $\alpha$  und HIF-1 $\beta$  und in weiterer Folge zu vermehrter Transkription von Zielgenen von Proteinen wie TfR1, Transferrin und DMT-1 (35,38).

### 1.9.3. Eisen und oxidativer Stress

Die eben beschriebenen Kontrollfunktionen des intrazellulären Eisenspiegels sind essenziell, da Eisen an der Bildung toxischer ROS (reactive oxygen species) beteiligt ist (35). Dabei kommt es in der Fenton-Reaktion zur Bildung von Hydroxylradikalen aus Wasserstoffperoxid unter Oxidation von Fe<sup>2+</sup> (siehe Abbildung 1) (35).

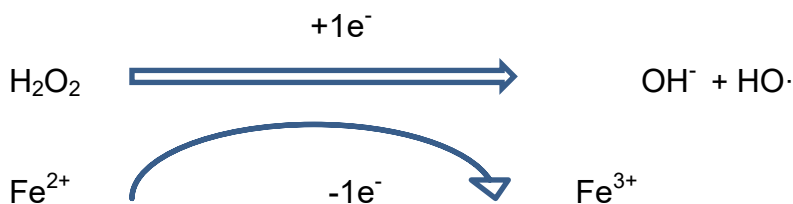


Abbildung 1: Fenton-Reaktion

Da die Ursache für den oxidativen Stress bei der Parkinson-Erkrankung noch nicht eindeutig geklärt ist, werden unterschiedliche Theorien diskutiert. Die Rolle einer mitochondrialen Dysfunktion könnte bei der Pathogenese der Parkinson-Erkrankung eine entscheidende Rolle spielen, was neben dem vermehrten oxidativen Stress unter anderem zu einer Reduktion der ATP-Bildung und Schäden an der mitochondrialen DNA führt (39,40).

Eine Hauptquelle für freie Radikale stellt die Inhibition mitochondrialer Komplexe dar, verursacht durch Toxine oder Alterungsprozesse, wodurch die Atmungskette

behindert wird (39). Vor allem Defekte am Komplex I der Atmungskette stehen im Verdacht, dopaminerge Neurodegeneration zu induzieren und eine vermehrte Produktion von ROS zu verursachen (41,42). Mitochondriale Dysfunktionen an der Atmungskette können beispielsweise durch genetische Mutationen an  $\alpha$ -Synuclein, PINK1 oder PARKIN verursacht werden (41).

Mitochondriale Dysfunktionen führen zu einer inkompletten Reduktion von Sauerstoff, was zur Bildung von reaktivem  $O_2^-$  (ROS) führt, welche durch die Superoxiddismutase zu  $H_2O_2$  abgebaut werden (39,42). Die Superoxiddismutase arbeitet in Verbindung mit Katalasen und der Gluathionperoxidase, welche das  $H_2O_2$  wieder entfernen (42). Auch die Speicherung von Eisen in Ferritin kann die Bildung von ROS verhindern (35). Durch die Fenton-Reaktion (siehe Abbildung 1) erfolgt der Abbau von  $H_2O_2$  mittels der Reduktion von  $Fe^{2+}$  zu  $Fe^{3+}$  zur reaktiven oxidativen Spezies Hydroxylradikal ( $HO\cdot$ ) (42). Hydroxylradikale sind hochreaktiv und können Lipidperoxidationen verursachen (39). Die Bildung reaktiver Radikale kann auch durch die Reaktion von Stickstoffmonoxid, welches in der Immunabwehr von Relevanz ist, mit  $O_2^-$  erfolgen (39). Die gebildeten ROS und RNS (reaktive nitrogene Spezies) verursachen oxidativen Stress, welcher zur Neurodegeneration führen kann (39).

Das Gehirn ist oxidativem Stress stärker ungeschützt ausgesetzt, da es niedrige Level an Antioxidantien aufweist und der Eisengehalt in Regionen wie der Substantia nigra, hoch ist (43).

Dass oxidativer Stress eine Ursache für die Entstehung der Parkinson-Erkrankung sein könnte, untersuchte Alam et al. post mortem an Gehirnen Parkinson-Erkrankter, welche im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöhte Marker für oxidative Schädigung der DNA in der Substantia nigra aufwiesen (44).

Eine andere Untersuchung von Alam et al. zeigt im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikante Erhöhung von Carbonylproteinen in der Substantia nigra Parkinson-Erkrankter, welche als oxidative Stressmarker gelten (45).

Mögliche Faktoren für die vermehrten Eisenablagerungen im alternden Gehirn können die vermehrte Permeabilität für Eisen in der Blut-Hirn-Schranke, Umverteilung von Eisen im Gehirn und Veränderungen der Eisenhomöostase sein

(33,46). In der Studie von Urrutia et al., bei dem an Gehirnzellen von Ratten in-vitro der Effekt von Entzündungsmediatoren auf Gehirnzellen analysiert wurde, zeigt sich bei Neuronen und Astrozyten eine signifikant erhöhte Bildung von DMT-1 sowie einer deutlichen Abnahme von Ferroportin-1 (47). In der Zellkultur zeigte sich außerdem eine vermehrte Akkumulation von Eisen in Neuronen und Micoglia (47). Diese Studie gibt Hinweis auf die Möglichkeit eines Zusammenhangs zwischen erhöhten Entzündungswerten und vermehrten zerebralen Eisenablagerungen (47).

Bei neurodegenerativen Erkrankungen zeigen sich in unterschiedlichen Regionen des Gehirns Eisenablagerungen, welche im direkten Zusammenhang mit oxidativem Stress und Zerstörung zellulärer Strukturen stehen könnten (33). Es ist nicht geklärt, ob die Eisenablagerungen eine Ursache oder eine Folge der Erkrankung sind (33).

In der Studie von Zecca et al. wird der Zusammenhang zwischen Neuromelanin und vermehrten Eisenablagerungen in der Substantia nigra untersucht (48). Neuromelanin, ein Polymer, welches in catecholaminbildenden Zellen der Substantia nigra, sowie im Locus coeruleus vorkommt, weist eine hohe Bindungsaffinität zu Eisen auf, was einen schützenden Faktor vor intraneuronalen Eisenablagerungen darstellen kann (48,49). In einer weiteren Studie von Zecca et al. ließen sich in der der Substantia nigra gesunder Probandinnen und Probanden mehr Eisenablagerungen nachweisen, je älter diese waren (50). Der Eisengehalt im Locus coeruleus blieb jedoch bei den Untersuchten bis ins hohe Alter stabil (50). Außerdem ließ sich im Neuromelanin der Substantia nigra mehr Eisen nachweisen als im Neuromelanin des Locus coeruleus (50). Dass mehr Eisen an das Neuromelanin in der Substantia nigra gebunden ist, gibt Hinweis darauf, dass mehr freies ungebundenes Eisen in der Substantia nigra als im Locus coeruleus vorhanden ist (50). Das könnte ein Grund sein, warum der Locus coeruleus weniger als die Substantia nigra potentiell oxidativem Stress ausgesetzt sein könnte (50).

## 1.9.4. Bildgebung zerebraler Eisenablagerungen

### MRT (Magnetresonanztomografie)

Die Magnetresonanztomografie stellt ein bildgebendes Verfahren zur Schnittbilddiagnostik in beliebigen Ebenen des menschlichen Körpers dar (51). Dabei wird die Kombination aus einem Magnetfeld und Anregung von Wasserstoffprotonen mittels Hochfrequenz-Impulses genutzt. Die elektrisch geladenen Kernteilchen der Protonen drehen sich durch einen Drehimpuls (= Spin) um ihre eigene Achse (52). Im Magnetfeld richten sich die Wasserstoffprotonen des menschlichen Körpers entlang der Feldlinien in Präzessionsbewegungen parallel, sowie antiparallel (in etwa im Verhältnis 50:50) aus (51). Parallel und antiparallel ausgerichtete Protonen heben sich dabei in ihrer Wirkung gegenseitig auf (51). Nur der minimale entstehende Überschuss an Protonen, die sich parallel ausrichten trägt zur Magnetresonanz und somit zur Bildgebung bei (52). Die Ausrichtung im Magnetfeld wird als Längsmagnetisierung bezeichnet. Für eine Bildgebung werden die Protonen durch einen Hochfrequenzimpuls in einer spezifischen Frequenz, der Larmorfrequenz, angeregt und aus ihrer Ausgangslage gekippt (52).

Bei einem Anregungswinkel von  $90^\circ$  wird die Magnetisierung als Transversalmagnetisierung bezeichnet (52). Die angeregten Kernspins führen die Präzessionsbewegungen weiter durch und durch die transversale Magnetisierungskomponente entsteht eine Wechselspannung in der Empfangsantenne, welche in der gemessen und ausgewertet werden kann (52). Durch Abschalten des Hochfrequenz-Impulses wird die aufgenommene Energie von den Kernspins wieder abgegeben, die Longitudinalmagnetisierung wieder auf 63% des Ausgangswertes aufgebaut (T1-Relaxation) und die Transversalmagnetisierung wieder auf 37% des Ausgangswertes abgebaut (T2-Relaxation) (52). T1- und T2-Relaxation werden in Millisekunden angegeben (53). Die Relaxationszeiten bestimmen die Signalintensität und den Bildkontrast (52). Protonendichte, T1 und T2 sind je nach Gewebeart individuell (51).

Für eine Bildentstehung muss die Schicht mehrmals angeregt und gemessen werden (51). Durch Inhomogenitäten im Magnetfeld kann es zu einer Verkürzung der T2-Relaxation kommen, was als T2\*-Effekt bezeichnet wird (52). Je nachdem,

wie schnell die Anregungspulse erfolgen (TR, Repetitionszeit) und wann die Signale abgelesen werden (TE, Echozeit), kann festgelegt werden, ob das Bild T1-, T2- oder Protonendichte-gewichtet sein soll (52). Dadurch kann ein MRT-Bild unterschiedliche Kontraste aufweisen (52).

Als Standard in der anatomischen Bildgebung des Gehirns gilt die T1-gewichtete MRT (1.5 + 3 Tesla) (54). Verbesserungen in der technischen Entwicklung bieten Hochfeld- und Ultrahochfeld-MRT (3 Tesla und 7 Tesla) mit einer verkürzten Aufnahmedauer und mit der Möglichkeit zur Kombination mit neuen MR-Sequenzen, die eine erhöhte Sensitivität für die Darstellung von Eisen im Gehirn aufweisen (54).

Die zu T1 und T2 korrespondierenden Relaxationsraten werden durch  $R1 = 1/T1$  und  $R2 = 1/T2$  definiert, woraus analog gilt:  $R2^* = 1/T2^*$  (53).

$R2^*$  stellt eine Kombination aus der „intrinsischen“ Spin-Spin-Wechselwirkung (R) in Kombination mit „extrinsischen“ Effekten verursacht durch lokale Magnetfeldinhomogenitäten ( $R'$ ) dar (55,56). Dadurch kommt es zum schnelleren Zerfall der transversalen Magnetisierung (55,56).

Im Gehirn und anderen Organen vermehrt angereichertes Speichereisen verursacht eine Dephasierung der in der Nähe befindlichen Protonenspins (55). Dieses Phänomen äußert sich in einer beschleunigten transversalen Relaxation ( $R2$  und  $R2^*$ ) (55).

Die Quantifizierung von Eisen mittels  $R2^*$  ist schneller, als mit  $R2$ , weist jedoch mehr Suszeptibilitätsartefakte auf (56). Durch  $R2^*$  akquirierte MRT-Bilder weisen eine höhere Sensitivität für geringe Eisenmengen auf (56).

### **SWI (Susceptibility Weighted Imaging)**

Traditionell gilt das SWI (Susceptibility weighted imaging) als eine durch magnetische Suszeptibilität ausgelöste Feldstörung und wird in der MRT als potentielle Quelle von Bildartefakten angesehen, da es dadurch zu vermindertem Weichgewebekontrast und unerwünschten Verzerrungen kommen kann (57). Magnetische Suszeptibilität stellt jedoch auch eine intrinsische Gewebeeigenschaft dar und kann bei korrektem Einsatz auch wichtige Informationen über die Struktur und Funktion unterschiedlicher Gewebe liefern (57). SWI verwendet Phaseninformationen, die über  $T2^*$ -gewichtete

Gradientenecho - Bildgebung aufgenommen werden und durch eine relativ lange Echozeit zur qualitativen Verbesserung des Bildkontrastes führen (58). SWI stellt eine etablierte Möglichkeit zur Bildgebung sonst schwierig nachzuweisender Strukturen dar, wie in der MR - Venographie oder auch für den Nachweis zerebraler Eisenablagerungen (58).

### **QSM (Quantitative Susceptibility Mapping)**

QSM stellt eine Erweiterung des SWI dar, mit der zusätzlich quantitative Informationen über magnetische Suszeptibilität gewonnen werden können, was in einer verbesserten Darstellung von Krankheitsentwicklung und – progression resultiert (58).

### **1.10. Serumeisenparameter bei IPS**

In wissenschaftlichen Artikeln herrscht keine Einigkeit über das Verhalten der Serumeisenparameter bei Patienten und Patientinnen mit IPS. Bei der Studie von Shiek et al. zeigten sich niedrigere Serumeisenwerte bei der Parkinson-Gruppe im Vergleich zu den Serumeisenwerten der Kontrollgruppe (59). Gleichzeitig zeigten sich erhöhte Aluminium- und Kupferwerte im Serum bei der Parkinson-Gruppe (59). Auch in der Studie von Medeiros et al. war das Serumeisen bei Parkinson-Erkrankten signifikant niedriger als das der Kontrollgruppe, bei den Ferritin- und Transferrin-Werten konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden (60). Oxidative Stressmarker, wie zum Beispiel Myeloperoxidase, zeigten sich in der Parkinson-Gruppe signifikant erhöht, Antioxidantien, wie zum Beispiel FRAP (ferric reducing ability of plasma) und Vitamin C waren signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (60). Diese Ergebnisse untermauern die Vermutung, dass oxidative Stressprozesse in der Krankheitsentstehung eine relevante Rolle spielen (60).

Bei der Studie von Zhao et al. zeigten sich hingegen erhöhte Serumeisenparameter in der Parkinson-Gruppe, jedoch nur bei Erkrankten unter 55 Jahren. Dies lässt vermuten, dass es in der frühen Krankheitsentwicklung zu einem Anstieg des Serumeisenspiegels mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit zur Eisenablagerung in der Substantia nigra kommen kann (61). Beim Serumeisen

kam es bei den Parkinson-Erkrankten zu einer linearen Abnahme bei steigendem Alter über 55 Jahren (61). Beim Serumkupfer wurde bei Erkrankten über 65 Jahre eine Abnahme beobachtet (61). Es wird vermutet, dass es einen Zusammenhang zwischen dem Alter der Erkrankten sowie der Absorption und dem Metabolismus von Eisen und generell Spurenelementen gibt (61).

In der Studie von Madenci et al. konnten im Vergleich zwischen Parkinson-Gruppe (60 Personen) und Kontrollgruppe (42 Personen) zwar keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Serumeisens und – ferritins, jedoch eine negative Korrelation zwischen der Dauer der Symptome und dem Serumeisen und – ferritin, sowie dem Hämoglobin und Hämatokrit festgestellt werden (62). Das heißt, je länger die Symptome anhielten waren, desto niedriger waren die Werte der genannten Parameter (62).

Eine longitudinale Studie, die den Zusammenhang zwischen Mortalität und systemischen Eisenmetabolismus bei Parkinsonerkrankten untersucht, zeigt, dass die Transferrin-Rezeptorkonzentration im Serum von Parkinsonerkrankten, die starben, signifikant höher war als die Transferrin-Rezeptorkonzentration jener Patienten und Patientinnen, die überlebten (63). Es besteht eine Assoziation zwischen erhöhter Transferrin-Rezeptorkonzentration, erniedrigten Serumeisenwerten sowie der Mortalität von Parkinson-Erkrankten (63).

In der Studie von Si et al. zeigten sich deutlich höhere Plasmatransferrinwerte bei Parkinson-Patienten und –Patientinnen als bei gesunden Kontrollpersonen (64). Die Parkinsonerkrankten vom tremordominanten Typ wiesen zudem niedrigeres Plasmaeisen als die gesunden Kontrollpersonen auf (64). Beim Ferritin und dem - Coeruloplasmin waren keine signifikanten Unterschiede erkennbar (64).

In einer Metaanalyse von Jiao et. al. (2016) mit Einbezug von 11 Publikationen mit insgesamt 829 Parkinson-Erkrankten und 1219 gesunden Kontrollen zeigte sich ein signifikant erhöhtes Serumeisen bei Parkinson-Patienten und –Patientinnen im Vergleich zur Kontrollgruppe (65). Das Serumeisen bei der Parkinson-Gruppe wies unabhängig von europäischer oder asiatischer Population im Vergleich zur Kontrollgruppe höhere Werte auf (65).

Im Gegensatz dazu wies in der Metaanalyse von Genoud et al. (2019) mit der Berücksichtigung von 29 Publikationen mit insgesamt 2443 Parkinson-Erkrankten und 2183 gesunden Kontrollen die Parkinson-Gruppe signifikant niedrigeres Serumeisen als bei der gesunden Kontrollgruppe auf (66).

### **1.10.1. Serumeisenparameter im Zusammenhang mit zerebralen Eisenablagerungen**

In einer Studie von Costa-Mallen et. al. nahmen 51 Studienteilnehmer und – teilnehmerinnen (24 Personen mit IPS und 27 Kontrollen) teil (67). Dabei wurden Serumeisen und Serumferritin bestimmt, sowie eine T2' MRI des Gehirns durchgeführt (67). Signifikant erhöhte Eisenablagerungen wurden dabei bei der Parkinson-Gruppe in der SNpc festgestellt, das Serumeisen in derselben Gruppe war signifikant erniedrigt, die SNpc Hirneisen/Serumeisen-Ratio zeigte bei der Parkinsongruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht (67). Beim Serum-Ferritin konnten jedoch zwischen der Parkinson-Gruppe und der Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (67).

### **1.11. Kupfermetabolismus**

Kupfer ist ein essenzielles Spurenelement, welches über die Nahrung aufgenommen werden muss (68). Im Körper dient es als Kofaktor zahlreicher Enzyme, wie beispielsweise Coeruloplasmin, einer Ferroxidase, oder der Cytochromoxidase in den Mitochondrien, einem Enzymkomplex, der bei der oxidativen Phosphorylierung eine wichtige Funktion hat (69). Jedoch kann Kupfer aufgrund seines Redox-Potentials auch die Bildung toxischer Sauerstoffradikale fördern, weshalb die Regulierung des Kupferhaushalts im menschlichen Körper eine essenzielle Rolle spielt (70).

Die Resorption von Kupfer findet primär in der intestinalen Mukosa statt, wobei bei je nach aktuellem Körperbedarf bei Kupfermangel vermehrt Kupfer aufgenommen wird und bei ausreichendem Kupferhaushalt eine reduzierte Aufnahme stattfindet (71). Das über die Nahrung zugeführte meist divalente Kupfer muss mittels vor der Aufnahme zu monovalentem Kupfer reduziert werden (69,72). Die Mehrheit der intrazellulären Kupferaufnahme erfolgt über den Kupfer-Transporter CTR1, zusätzlich kann die Kupferaufnahme auch über das Transportprotein für Eisen, DMT-1, stattfinden (68,69). Im Serum bindet Kupfer für den weiteren Transport zur Leber an Albumin oder das Macroglobulin Transcuprein (71,73). An den Hepatozyten wird Kupfer wiederum über CTR1 aufgenommen, wo der größte

Anteil des resorbierten Kupfers über den Golgi-Apparat in die Ferroxidase Coeruloplasmin eingebaut und anschließend ins Blut sezerniert wird (69,71). Zusätzlich wird Kupfer zur zytosolischen Zink-Kupfer-Superoxiddismutase transferiert, welche eine relevante Funktion in der Oxidation aggressiver Superoxid-Radikalen hat (69,70,74). Sowohl die Beförderung von Kupfer zu Coeruloplasmin als auch die Exkretion überschüssigen Kupfers werden durch das Protein ATP7B ermöglicht (69,71). Coeruloplasmin transportiert bis zu 95 Prozent des Plasmakupfers und ist an der Oxidation von zweiwertigem Eisen zu dreiwertigem Eisen beteiligt (69).

Kupfer ist im gesamten Gehirn vorkommend, in höherem Maße ist es jedoch in der Substantia nigra, dem Locus coeruleus, dem Kleinhirn und im Hippocampus nachweisbar (75,76). Möglicherweise ist der höhere Kupfergehalt in der Substantia nigra auf die hohe Konzentration von metallbindendem Neuromelanin in diesen Strukturen zurückzuführen (75).

Wie Kupfer ins Gehirn gelangt, wird bis heute untersucht (76,77). Über die Blut-Hirn-Schranke und die Blut-Liquor-Schranke wird die Kupferaufnahme streng reguliert (76). Die Blut-Hirn-Schranke scheint bei der Kupferaufnahme in zerebrale Strukturen eine größere Relevanz zu haben, als die Blut-Liquor-Schranke, welche vor allem der Regulation des Kupferhaushalts im Liquor dient (76,78). Die Kupfer-Transporter CTR1, sowie ATP7A und ATP7B regulieren den Kupfertransport im Gehirn (75). ATP7A ist in hohem Maße in den endothelialen Zellen des Plexus choroideus und den endothelialen zerebrovaskulären Zellen der Blut-Hirn-Schranke nachweisbar und scheint die wichtigste Funktion in der Exkretion des Kupfers aus den Zellen beider Schranken aufzuweisen (76,77,79). Die Kupferaufnahme in die Zellen des ZNS erfolgt über CTR1 (76).

### **1.11.1 Kupfer im Zusammenhang mit dem IPS**

Serum-Kupfer (ob Coeruloplasmin-gebunden oder frei vorkommend) stellt derzeit keinen prognostischen Marker für das IPS dar (75).

In der Metaanalyse von Mariani et al. wurden 9 Studien verglichen, in denen Unterschiede im Serum-Kupfer zwischen Parkinson-Erkrankten und gesunden Kontrollen analysiert wurden (80). Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Serum-Kupfer zwischen den beiden Gruppen (80).

In einer anderen Metaanalyse von Genoud et al. zeigen sich bei 15 berücksichtigten Studien beim Serumkupfer keine signifikanten Unterschiede zwischen Parkinson-Erkrankten und gesunden Kontrollen (in 9 Studien zeigte sich dabei das Serumkupfer bei IPS erniedrigt, in einer Studie das Serumkupfer bei IPS erhöht, in 5 Studien zeigten sich keine Unterschiede zwischen der Parkinson- und der Kontrollgruppe) (66). Es ist zu beachten, dass in beiden genannten Metaanalysen zum Teil identische Studien miteinbezogen wurden (66,80). In der Metaanalyse von Genoud et al. wurden auch die Substantia nigra von Parkinson-Patientinnen und -Patienten sowie von gesunden Kontrollpersonen post mortem untersucht (66). Dabei zeigte sich in der Substantia nigra von Parkinson-Erkrankten signifikant weniger Kupfer als in der Substantia nigra gesunder Kontrollpersonen (66). Serumproben und Organspende in allen Studien der Metaanalyse stammen nicht von den jeweils gleichen Patientinnen und Patienten ab (66).

In der Studie von Davies et al. wurde post mortem die Substantia nigra und der Locus coeruleus von Patientinnen und Patienten mit IPS und gesunden Kontrollen untersucht (81). Dabei zeigte sich ein signifikant erniedrigter Kupfergehalt und eine Verminderung von CTR1 in den verbliebenen neuronalen Zellen sowohl in der Substantia nigra, als auch im Locus Coeruleus bei Patientinnen und Patienten mit IPS (81). Dabei konnte ein Zusammenhang zwischen der selektiven Verminderung von CTR1 und Kupfer in den untersuchten Regionen bei Parkinson-Erkrankten und der Krankheitsdauer festgestellt werden, wobei die Abnahme von CTR1 umso höher war, je länger die Krankheit bereits andauerte und je größer der Zellverlust war (81). Um den Einfluss der Verminderung intrazellulären Kupfers zu determinieren, wurde die antioxidativ wirksame SOD1 in der Substantia nigra bei IPS gemessen (81). Dabei zeigte sich im Vergleich zu anderen Hirnregionen (anterioren cingulärer Cortex, Cortex occipitalis) Parkinson-Erkrankter, in denen Kupfer und CTR1 im Normalbereich lagen, in der Substantia nigra eine Abnahme der SOD1-Aktivität, was Hinweis auf eine Funktionsbeeinträchtigung der SOD1 bei Kupfermangel gibt (81). Intrazelluläres Kupfer reguliert die Expression von SOD1 (81,82). Ein intrazellulärer Kupfermangel kann eine Ursache für verminderte Aktivität von Cuproproteinen, wie SOD1 und Coeruloplasmin darstellen (81,83).

In der post mortem Studie von Ayton et al. zeigte sich eine signifikante Verminderung der Coeruloplasmin-Aktivität und des intrazellulären Kupfers in der

Substantia nigra Parkinson-Erkrankter, was zu einer Begünstigung intrazellulärer Eisenanreicherung und daraus folgendem oxidativem Stress führen könnte (81,83).

In der Studie von Karpenko et al. wiesen Parkinson-Patientinnen und Patienten signifikant niedrigere Serumkonzentrationen von Kupfer und Coeruloplasmin auf, als gesunde Kontrollpatientinnen und -patienten (84). Es konnte jedoch keine Assoziation zwischen der Serumkupferkonzentration und dem Schweregrad der Erkrankung festgestellt werden (84). Die Anzahl gebundener Kupfer-Atome pro Coeruloplasmin-Molekül zeigte sich in der Parkinson-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant vermindert, verursacht durch einen höheren Verlust labiler Kupferatome (84).

Da einige Studien unterschiedliche Ergebnisse zeigen, lässt sich also keine eindeutige Aussage zu Unterschieden beim Serumkupfer zwischen Parkinson-Erkrankten und gesunden Kontrollen machen.

Wie jedoch im vorhergehenden Absatz beschrieben, zeigen sich in verschiedenen Studien und Metaanalysen Hinweise auf intrazellulären Kupfermangel und Mangel an Cuproproteinen in der Substantia nigra bei Parkinson-Erkrankten, was in weiterer Folge zu erhöhter Eisenablagerung in der Substantia nigra und dadurch zu vermehrtem oxidativem Stress führen könnte (66,81,83)

## **1.12. Ziel der Diplomarbeit**

Diese Diplomarbeit befasst sich mit folgenden Fragestellungen:

- Gibt es einen signifikanten Unterschied bei den Serumeisenparametern zwischen Parkinson-Erkrankten und der gesunden Kontrollgruppe?
- Gibt es signifikante Korrelationen zwischen den Serumeisenparametern und dem MRT der Substantia nigra sowie der klinischen Symptomatik von Parkinson-Erkrankten?
- Zeigen sich in der Longitudinalanalyse über den zeitlichen Verlauf signifikante Unterschiede bei den Serumeisenparametern im MRT der

Substantia nigra und in der klinischen Symptomatik bei Parkinson-Erkrankten?

## **2. Subjekte und Methoden**

### **2.1. Subjekte**

Für die Datenauswertung wurden Daten aus der prospektiven Patientinnen- und Patientendatenbank für Bewegungsstörungen an der Universitätsklinik für Neurologie Graz (PROMOVE) verwendet. Dabei werden Serumparameter des Eisenstoffwechsels (Serumeisen, Serumferritin, Serumtransferrin), des Kupferstoffwechsels (freies Serum-Kupfer, Serum-Coeruloplasmin) und Schädel-MRT erfasst. Die PROMOVE-Datenbank sammelt prospektiv seit 2010 Datensätze von Patientinnen und Patienten mit Hyper- und Hypokinetischen Störungen.

Um an der Studie teilnehmen zu können müssen die Patientinnen und Patienten folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- Vorliegen einer Bewegungsstörung
- Alter über 18 Jahre,
- MMSE > 24 Punkte, um die Einverständniserklärung selbst unterschreiben zu dürfen.

Als Ausschlusskriterien wurden definiert:

- Alter unter 18 Jahre
- Fehlende Bereitschaft der Patientin oder des Patienten oder der gesetzlichen Vertreterin bzw. des gesetzlichen Vertreters, die Einverständniserklärung zu unterschreiben
- Wenn die Patientinnen- und Patienteninformation nicht durch eine Sachwalterin oder einen Sachwalter unterschrieben wurde, besteht ein Ausschlussgrund, wenn die Einwilligungsfähigkeit aufgrund der Einschätzung durch die Studienärztin oder des Studienarztes nicht gegeben ist.

- Teilnahme in einer klinischen Studie zu einer experimentellen medikamentösen Therapie für Bewegungsstörungen.

Für die Diplomarbeit sind Daten von Patientinnen und Patienten mit klinisch gesichertem IPS relevant. Ausgewählt wurden alle Probandinnen und Probanden, welche sowohl an der Baseline-Untersuchung, als auch an der Follow-Up-Untersuchung teilnahmen, bestehend jeweils aus einer 3 Tesla-MRT des Schädels, einer Blutabnahme und einer klinischen Untersuchung (siehe Punkt 2.2.).

Die altersgematchte Kontrollgruppe umfasst Personen aus der Austrian Stroke Prevention Study, einer fortlaufenden, bevölkerungsbasierten Studie, mit einem Mindestalter von 18 Jahren, die keine Blutsverwandtschaft zu den erfassten Patientinnen und Patienten besitzen und nicht im gleichen Haushalt mit jenen wohnhaft sind beziehungsweise nicht deren Betreuungspersonen sind (85). Die Kontrollpersonen dürfen keine neurologische Erkrankung, im Speziellen keine Bewegungsstörung, keine dementielle Erkrankung, keine bösartige Tumorerkrankung oder lebensbedrohliche internistische Erkrankung aufweisen (85).

Die Parkinson-Gruppe (N=45, 14 weiblich, 31 männlich) hat ein Durchschnittsalter von 62.89 Jahren ( $\pm$  9.54 Jahre) und eine Krankheitsdauer von 3.67 Jahren ( $\pm$  3.12 Jahre).

Die Kontrollgruppe (N=30, 18 weiblich, 12 männlich) weist ein Durchschnittsalter von 66.08 Jahren ( $\pm$  8.84 Jahre) auf.

An 2 Zeitpunkten im Abstand von zirka 3 Jahren [1125.49 Tage ( $\pm$  393.513 Tage)] erfolgte jeweils eine neurologische Untersuchung, eine Schädel-MRT (R2\*), sowie eine Blutabnahme mit Bestimmung der Serumparameter Eisen, Transferrin, Transferrinsättigung, Ferritin, Coeruloplasmin und Kupfer.

## 2.2. Methoden

### 2.2.1. Klinische Untersuchung

Die Parkinson-Gruppe wurde bei der Erstuntersuchung, sowie bei der Follow-Up-Untersuchung neurologisch untersucht. Dabei wurden die Hoehn-Yahr-Skala, die MDS-UPDRS, der Mini-Mental-Status, die Levodopa-Äquivalenzdosis und der NMS-Questionnaire zur Erfassung nicht-motorischer Symptome erhoben.

Die Levodopa-Äquivalenzdosis wurde anhand der zum Untersuchungszeitpunkt aktuell verschriebenen medikamentösen Parkinson-Therapie berechnet.

### 2.2.2. Blutabnahme

Die Blutabnahme erfolgte bei der ambulanten Vorstellung bei der Baseline- und der Follow-Up-Untersuchung sowohl bei der Parkinson- als auch der Kontrollgruppe. Die Blutparameter wurden im Klinischen Institut für Medizinische Labordiagnostik der Medizinischen Universität Graz im Rahmen der klinischen Routinetestungen bestimmt. Die Bestimmung von Eisen, Ferritin, Transferrin und Transferrinsättigung erfolgte aus einem Lithium-Heparin-Plasma-Röhrchen. Die Bestimmung von Coeruloplasmin erfolgte aus einem Serumröhrchen.

Die Bestimmung des Serumkupfers wurde aus einem Serumröhrchen extern im Labor Lorenz und Petek in Graz durchgeführt.

Die Einheiten zu den Serumparametern sind in Tabelle 4 zusammengefasst, die jeweiligen Parameter werden im Folgenden immer in diesen Einheiten angegeben

Serumparameter	Einheit	Referenzbereich (Männer/Frauen)
Serum-Eisen	µg/dl	50-160/50-150
Serum-Ferritin	µg/l	Ab 46 Jahren: 14-400/18-120
Serum-Transferrin	mg/l	2000-3600 mg/l
Transferrin-Sättigung	%	16-45
Serum-Kupfer	µg/dl	79-131/74-122
Serum-Coeruloplasmin	g/l	0.2-0.6

**Tabelle 5 - Einheiten der Serumparameter (86)**

### **2.2.3. MRT**

Alle Parkinson-Patientinnen und –Patienten sowie die Kontrollgruppe erhielten insgesamt zwei 3 Tesla –MRT-Scans des Neurocraniums. Dabei erfolgte eine MRT-R2\*-Untersuchung und eine Darstellung zerebraler Strukturen mittels QSM.

Die Rekonstruktion von R2\* erfolgt aus Gradienten-Echosequenzen, welche mittels 3D-Flash-Sequenzen akquiriert wurden. Dabei wurden 6 Echos im gleichen zeitlichen Abstand aufgenommen (TR = 35 ms, TE1 = 4.92 ms, Anregungswinkel = 20°; Inter-Echo-Zeit = 4.92 ms; Flächenauflösung = 0.9 x 0.9 mm<sup>2</sup>; Schichtdicke = 2 mm; Schichtanzahl = 64; Aufnahmezeit = 4 Minuten 51 Sekunden) (87).

Quantitative Susceptibility Mapping (QSM) wurde aus der Phasen-Information des sechsten Echos derselben Gradientenechosequenz berechnet. Die kürzlich publizierte Rekonstruktionsmethode basiert auf einer Total-Generalized-Variation (TGV) – Methode, einer stabilen Lösung aufgrund der Einbeziehung sämtlicher Schritte (wie Phasen-Unwrapping, Hintergrundfeld-Entfernung und Dipol-Inversion) in einem einzelnen Schritt (88).

Da die Substantia nigra inklusive ihrer Subregionen (Pars reticulata, Pars compacta) in der konventionellen MRT-Bildgebung wenig Kontrast aufweisen, erfolgte die Darstellung mittels Kombination aus Magnetization transfer imaging (MTR) und R2-Bildern (87,89,90). MTR beruht auf dem Austausch der Magnetisierung zwischen freien Protonen und in Makromolekülen gebundenen Protonen (90). Die T2 in Makromolekülen gebundener Protonen ist zu kurz, um direkt im MRT detektiert werden zu können, weshalb das MTR ein nützliches Verfahren darstellt, um Gewebekontrastierung zu erhöhen (89).

### **2.2.4. Statistische Analysen**

Alle statistischen Analysen wurden mit der Software SPSS Statistics (IBM Statistics for Windows, Version 20, Armonk, NY, USA), durchgeführt. Die Annahme einer Normalverteilung wurde mittels Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft. Gruppenunterschiede wurden mittels T-Test für unabhängige

Stichproben (für normalverteilte Variablen), ansonsten mittels Mann-Whitney-Test berechnet. Für Korrelationsanalysen führten wir Pearson- oder Spearman-Korrelationsanalysen durch. Um longitudinale Unterschiede zwischen den Untersuchungszeitpunkten in der Parkinson-Gruppe darzustellen, wurden T-Tests für verbundene Stichproben bzw. Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests durchgeführt. Ergebnisse wurden in allen Tests ab einem  $P \leq 0.05$  als signifikant erachtet.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1. Deskriptive Statistik**

An der Studie nahmen 45 Parkinson-Patienten und –Patientinnen (IPS-Gruppe, 31 Männer, 14 Frauen) und 30 gesunde Kontrollen (12 Männer, 18 Frauen) teil. Das mittlere Alter der Parkinson-Erkrankten liegt bei 62.89 Jahren ( $\pm 9.54$  Jahre), das mittlere Alter der gesunden Kontrollen bei 66.08 Jahren ( $\pm 8.84$  Jahre).

In beiden Gruppen liegt beim Alter eine Varianzhomogenität vor (Levene-Test  $F = 0.310$ ,  $p=0.579$ ,  $n=75$ ). Bei der IPS-Gruppe und der Kontrollgruppe liegt eine Mittelwerts-Gleichheit vor (t-Test:  $p= 0.148$ ), die Gruppen sind altersgematched.

Beim Geschlecht liegt bei beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied vor (Chi-Quadrat-Test:  $p=0.013$ ,  $n=75$ ), es sind deutlich mehr Männer (43 Personen) als Frauen (32 Personen) an der Studie beteiligt.

Die Krankheitsdauer der Parkinson-Patientinnen und –Patienten liegt im Durchschnitt bei 3.67 Jahren ( $\pm 3.12$  Jahren).

Die Zeit zwischen Baseline-MRT und Follow-Up-MRT betrug bei der IPS-Gruppe im Durchschnitt 1125.49 Tage ( $\pm 393.513$  Tage) und bei der Kontrollgruppe 1230.50 Tage ( $\pm 328.3$  Tage).

	<b>IPS-Gruppe (N=45)</b>	<b>Kontroll-Gruppe (N=30)</b>
weiblich	14	18
männlich	31	12
Alter (Mittelwert $\pm$ SA)	62.89 Jahre ( $\pm$ 9.54 Jahre)	66.08 Jahre ( $\pm$ 8.84 Jahre)
MRT-Abstand	1125.49 Tage ( $\pm$ 393.513 Tage)	1230.50 Tage ( $\pm$ 328.3 Tage).
Krankheitsdauer (Mittelwert $\pm$ SA)	3.67 ( $\pm$ 3.12 Jahre)	-

**Tabelle 6 - Vergleich IPS-Gruppe und Kontrollgruppe (Alter, Geschlecht, MRT-Abstand, Krankheitsdauer)**

Um klinische Parameter bei den Erkrankten vergleichen zu können, wurden die Hoehn & Yahr – Skala, die MDS-UPDRS, der Mini-Mental-Status-Test (MMS), die Levodopa-Äquivalenzdosis (LED) sowie der NMS-Questionnaire (NMSQ) eingesetzt (siehe Tabelle 7).

	<b>Baseline Mittelwert <math>\pm</math> SA</b>	<b>Follow-Up Mittelwert <math>\pm</math> SA</b>	<b>Mittelwertsdifferenz Mittelwert (<math>\pm</math> SA)</b>
<b>H&amp;Y-Skala</b>	1.87 ( $\pm$ 0.457)	2.02 ( $\pm$ 0.398)	0.16 ( $\pm$ 0.475)
<b>MDS-UPDRS gesamt</b>	39.84 ( $\pm$ 16.205)	46.58 ( $\pm$ 19.980)	6.73 ( $\pm$ 20.276)
<b>MDS-UPDRS III</b>	25.33 ( $\pm$ 11.310)	29.04 ( $\pm$ 11.952)	3.71 ( $\pm$ 14.633)
<b>NMSQ</b>	6.62 ( $\pm$ 4.228)	7.07 ( $\pm$ 4.261)	0.44 ( $\pm$ 3.513)
<b>MMS</b>	27.93 ( $\pm$ 1.452)	28.16 ( $\pm$ 1.894)	0.22 ( $\pm$ 1.677)
<b>LED</b>	230.09 ( $\pm$ 246.447)	590.58 ( $\pm$ 309.643)	360.49 ( $\pm$ 261.970)

**Tabelle 7 - Klinische Parameter im Vergleich (Baseline und Follow-Up), N=45**

### 3.1.1. Baseline Gruppenvergleich der Serumparameter

In Tabelle 8 ist sind die Baseline-Serumparameter der Parkinson-Erkrankten sowie der gesunden Kontrollgruppe abgebildet. Die Mittelwerte inklusive Standardabweichung befinden sich sowohl in der Parkinsongruppe, als auch in der Kontrollgruppe im Referenzbereich (86). Nach Berechnung mit dem Mann-Whitney-U-Test zeigen sich keine Gruppenunterschiede der Serumparameter zwischen der Parkinson-Gruppe und der gesunden Kontrollgruppe. In der Kontrollgruppe wurden keine Kupfer- und Coeruloplasminwerte erhoben, weshalb eine Durchführung des Mann-Whitney-U-Tests bei diesen Parametern nicht möglich ist.

Serumparameter	Patientinnen und Patienten mit IPS (Mittelwert ± SA)	Kontrollgruppe (Mittelwert ± SA)	p
<b>Eisen</b>	110.44 ± 33.616 (N=43)	107.5 ± 33.970 (N=30)	0.487
<b>Transferrin</b>	2064.4235 ± 1057.67091 (N=43)	2471.3333 ± 388.16752 (N=30)	0.382
<b>Transferrinsättigung</b>	31.49 ± 10.518 (N=43)	32.07 ± 12.932 (N=30)	0.809
<b>Ferritin</b>	144.98 ± 83.213 (N=44)	149.47 ± 208.869 (N=30)	0.174
<b>Kupfer</b>	101.19 ± 22.483 (N=37)	-	-
<b>Coeruloplasmin</b>	0.27627 ± 0.043970 (N=45)	-	-

**Tabelle 8 - Übersicht Gruppenunterschiede im Labor zwischen Parkinsongruppe und Kontrollgruppe zur Baseline**

## 3.2. Korrelationen

### 3.2.1. Korrelationen zwischen MRT-R2\* der Substantia nigra und Serumtransferrin bei der Parkinson-Gruppe

	Spearman-ρ	p
SN gesamt, rechts	-0.356	<b>0.019</b>
SN pars compacta, rechts	-0.334	<b>0.029</b>
SN pars reticulata, rechts	-0.441	<b>0.025</b>
SN Gesamtvolumen rechts und links	-0.331	<b>0.03</b>
SN pars compacta rechts und links	-0.302	<b>0.049</b>

**Tabelle 9 - Signifikante Korrelationen zwischen MRT-R2\* der Substantia Nigra und Serum-Transferrin bei der Parkinson-Gruppe (N=45)**

In Tabelle 9 sind die in der Studie mittels SPSS berechneten Korrelationen zwischen MRT-R2\* der Substantia nigra und dem Laborparameter Transferrin ersichtlich. Es zeigt sich in der gesamten rechtsseitigen Substantia nigra sowie im beidseitigen Gesamtvolumen und der Pars compacta beidseits eine signifikante moderate negative Korrelation mit Transferrin. Das bedeutet, dass je höher das Transferrin im Serum ist, desto weniger Eisenablagerungen sind in der rechtsseitigen Substantia nigra, sowie im Gesamtvolumen der rechten und linken Substantia nigra mittels MRT-R2\* nachweisbar. Oder im Umkehrschluss: je

niedriger das Transferrin im Serum ist, desto mehr Eisenablagerungen sind in der rechtsseitigen Substantia nigra, sowie in der Substantia nigra in Summe beidseits nachweisbar.

In der Korrelationsanalyse zeigen sich abgesehen von den Ergebnissen in Tabelle 9 keine signifikanten Ergebnisse. Es sind keine Korrelationen zwischen MRT-R2\* der Substantia nigra und Eisen, Ferritin, Transferrinsättigung, Coeruloplasmin und Kupfer erhebbar.

In der Korrelationsanalyse zwischen den Laborparametern und den MRT-QSM-Werten konnten keine signifikanten Ergebnisse festgestellt werden.

### **3.2.2. Korrelationen zwischen klinischen Symptomen und Laborparametern bei der Parkinson-Gruppe**

Um Zusammenhänge zwischen klinischen Parametern [Alter, Krankheitsdauer, Hoehn - Yahr – Skala, MDS-UPDRS, Mini-Mental-Status-Test, Levodopa-Äquivalenzdosis (LED) NMS-Questionnaire] und den erhobenen Serumparametern (Eisen, Transferrin, Transferrinsättigung, Ferritin, Coeruloplasmin, Kupfer) wurde mit SPSS eine Korrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt. Dabei zeigt sich eine moderate positive Korrelation zwischen der Hoehn-Yahr-Skala und dem Serumkupfer der Parkinson-Erkrankten ( $\rho=0.420$ ,  $p=0.01$ ,  $N=37$ ). Das bedeutet, dass die Patientinnen und Patienten mit einem höheren Serumkupfer eine schwerere Ausprägung der Erkrankung nach der Hoehn-Yahr-Skala aufweisen.

Bei der Analyse unserer Studie zeigt sich eine moderate positive Korrelation zwischen dem Serumparameter Ferritin und der Krankheitsdauer der Parkinson-Erkrankten ( $\rho=0.326$ ,  $p=0.031$ ,  $N=44$ ), was darauf Hinweis gibt, dass Parkinson-Patienten und – Patientinnen höhere Ferritinwerte aufweisen, je länger die Erkrankung bereits andauert.

In der Korrelationsanalyse zeigen sich keine weiteren signifikanten Korrelationen zwischen den klinischen Parametern und Serumeisen, Serumtransferrin und – transferrinsättigung, sowie Coeruloplasmin.

### 3.3. Longitudinalanalyse

#### 3.3.1. Longitudinaler Vergleich zwischen Erstuntersuchung und Follow Up im Labor bei der Parkinson-Gruppe

Da in unserer Studie zu wenige Laborwerte vom Follow-Up von der Kontrollgruppe vorhanden sind, haben wir uns dazu entschieden, uns ausschließlich auf die Longitudinalanalyse von Laborwerten aus der Parkinson-Gruppe zu beschränken und zu untersuchen, wie sich die Laborwerte im zeitlichen Verlauf zwischen der Baseline-Untersuchung und der Follow-Up-Untersuchung verändert haben.

Parameter	Baseline Mittelwert $\pm$ SA	Follow-Up Mittelwert $\pm$ SA	Z	p
<b>Eisen</b>	110.44 $\pm$ 33,616 (N=43)	94.78 $\pm$ 27.092 (N=45)	-2.560	<b>0.010</b>
<b>Transferrin</b>	2064.4235 $\pm$ 1057,6709 (N=43)	2501,8213 $\pm$ 494,5396 (N=45)	-1.536	0.125
<b>Transferrinsättigung</b>	31.49 $\pm$ 10.518 (N=43)	26.80 $\pm$ 8.181 (N=45)	-2.554	<b>0.011</b>
<b>Ferritin</b>	144.98 $\pm$ 83.213 (N=44)	118.27 $\pm$ 63.601 (N=45)	-3.508	<b>0.000</b>
<b>Kupfer</b>	101.19 $\pm$ 22.483 (N=37)	113.13 $\pm$ 28.558 (N=8)	-1.690	0.091
<b>Coeruloplasmin</b>	0.2763 $\pm$ 0.04397 (N=45)	0.2596 $\pm$ 0.02974 (N=10)	-0.764	0.445
<b>Tabelle 10 - Longitudinaler Vergleich der Laborwerte bei IPS zwischen Baseline und Follow-Up</b>				

In Tabelle 10 zeigt sich eine Abnahme des Serumeisens mit  $p = 0.01$ . Dies entspricht einer Effektstärke  $r = 0.390$ , was einem mittleren bis starken Effekt entspricht.

Signifikant ist auch die Abnahme der Transferrinsättigung mit  $p=0.011$ , was ebenfalls einer mittlerem bis starken Effekt ( $r = 0.389$ ) entspricht.

Eine hohe Signifikanz und eine starke Effektstärke weist die Abnahme des Serumferritins auf mit  $p<0.001$ .

Das Serumtransferrin zeigte im zeitlichen Verlauf keine signifikanten Änderungen.

Baseline-Serumkupfer und Follow-Up-Serumkupfer zeigen keine signifikanten Änderungen, wobei zu beachten ist, dass N=37 bei der Baseline-Untersuchung und N=8 beim Follow-Up. Ein zeitlicher Verlauf ist bei der stark unterschiedlichen Probandinnen- und Probandenmenge somit schwer beurteilbar. Ebenso wenig aussagekräftig ist der zeitliche Verlauf von Coeruloplasmin mit N=45 bei der Baseline-Untersuchung und N=10 im Follow-Up. In der Berechnung zeigen sich keine signifikanten Veränderungen des Coeruloplasmins.

### 3.3.2. Longitudinaler Vergleich zwischen Baseline und Follow-Up im MRT bei der Parkinson-Gruppe

Für den longitudinalen Vergleich zwischen Baseline und Follow-Up wurden R2\*-MRT der Parkinsongruppe verglichen (siehe Tabelle 11). Im R2\*-MRT zeigt sich über den zeitlichen Verlauf eine signifikante Zunahme von R2\*, hinweisgebend auf eine vermehrte Eisenablagerung in der Substantia nigra.

Stark signifikant gestiegen sind die Werte im Gesamtvolumen der Substantia nigra (die Summe der linken und rechten Seite,  $p < 0.01$ ), die Werte im Bereich der ganzen linksseitigen Substantia nigra ( $p < 0.01$ ) und der Substantia nigra pars compacta links und rechts ( $p < 0.01$ ).

Auch im Bereich der rechtsseitigen Substantia nigra sowie in der Substantia nigra pars reticulata links und rechts zeigen sich signifikante Werterhöhungen ( $p = 0.048$  und  $p = 0.040$ ).

	<b>Baseline Mittelwert ± SA</b>	<b>Follow Up Mittelwert ± SA</b>	<b>Z</b>	<b>p</b>
<b>SN gesamtes Volumen</b>	31.4891 ± 4.3445	33.6129 ± 5.7532	-3.437	<b>0.001</b>
<b>SN links</b>	31.2822 ± 4.3929	34.0648 ± 5.7425	-3.697	<b>0.000</b>
<b>SN rechts</b>	31.6959 ± 5.0577	33.1611 ± 7.0613	-1.981	<b>0.048</b>
<b>SN pars reticulata links und rechts</b>	34.9102 ± 6.0797	36.3214 ± 7.5288	-2.049	<b>0.040</b>
<b>SN pars compacta links und rechts</b>	28.5954 ± 3.9618	30.9729 ± 5.6394	-3.313	<b>0.001</b>
<b>Tabelle 11 - MRT-R2* der SN in der Parkinson-Gruppe (Vergleich Baseline/Follow-Up)</b>				

Eine longitudinale Untersuchung der MRT-QSM der Parkinson-Gruppe wurde nicht durchgeführt, da die MRT-Geräte zwischen Erstuntersuchung und Follow-Up getauscht wurden und die phasenbasierten QSM-Werte zwischen den Untersuchungen nicht vergleichbar sind.

### 3.3.3. Longitudinaler Vergleich der klinischen Parameter zwischen Baseline und Follow-Up bei der Parkinson-Gruppe

	Baseline Mittelwert $\pm$ SA (N=45)	Follow Up Mittelwert $\pm$ SA (N=45)	Z	p
<b>MDS-UPDRS Teil I</b>	6.24 ( $\pm$ 4.344)	6.53 ( $\pm$ 4.966)	-0.055	0.957
<b>MDS-UPDRS Teil II</b>	8.20 ( $\pm$ 4.165)	10.71 ( $\pm$ 5.699)	-3.162	<b>0.002</b>
<b>MDS-UPDRS Teil III</b>	25.33 ( $\pm$ 11.310)	29.04 ( $\pm$ 11.952)	-1.618	0.106
<b>MDS-UPDRS Teil IV</b>	0.07 ( $\pm$ 0.330)	0.42 ( $\pm$ 1.234)	-1.897	0.058
<b>MDS-UPDRS gesamt</b>	39.84 ( $\pm$ 16.205)	46.58 ( $\pm$ 19.980)	-2.060	<b>0.039</b>
<b>Hoehn &amp; Yahr - Skala</b>	1.87 ( $\pm$ 0.457)	2.02 ( $\pm$ 0.398)	-2.111	<b>0.035</b>
<b>LED</b>	230.09 ( $\pm$ 246.447)	590.58 ( $\pm$ 309.643)	-5.646	<b>0.000</b>
<b>NMS</b>	6.62 ( $\pm$ 4.228)	7.07 ( $\pm$ 4.261)	-0.949	0.343
<b>MMS</b>	27.93 ( $\pm$ 1.452)	28.16 ( $\pm$ 1.894)	-1.759	0.079
<b>Tabelle 12 - Longitudinaler Vergleich klinischer Parameter bei IPS</b>				

In der MDS-UPDRS gesamt zeigt sich einer Erhöhung der Punktezah und somit eine signifikante Verschlechterung der Symptomatik von 39.84 ( $\pm$ 16.205) auf 46.58 ( $\pm$  19.980) mit einer Mittelwertsdifferenz von 6.73 ( $\pm$  20.276) mit einem moderaten Effekt ( $p=0.039$ ;  $r=0.3071$ ).

Im MDS-UPDRS Teil II zeigen sich signifikante Veränderungen mit einer Verschlechterung der motorischen Aspekte des täglichen Alltags (21) mit einer starken Effektstärke ( $p=0.002$ ;  $r=0.4713$ ).

In der Hoehn-Yahr-Skala zeigt sich eine signifikante Erhöhung der Punktezah mit einer moderaten Effektstärke ( $p=0.035$ ;  $r=0.3147$ ).

Die Erhöhung der Levodopa-Äquivalenzdosis (LED) über den Zeitraum von zirka drei Jahren ist signifikant mit einem starken Effekt ( $p<0.001$ ;  $r=0.8417$ ). Das bedeutet, dass bei vielen Patientinnen und Patienten beim Follow-Up eine höhere medikamentöse Dosis notwendig ist, um die durch die Erkrankung verursachten Symptome zu therapieren.

In der MDS-UPDRS III werden motorische Symptome des Patienten evaluiert. Dabei werden unter anderem Sprache, Gesichtsausdruck, Rigor, Beinbeweglichkeit, Handbeweglichkeit, das Gangbild, die posturale Stabilität und die Körperhaltung nach definierten Ausprägungsgraden beurteilt (21). Hierbei zeigt sich im longitudinalen Verlauf keine signifikante Verschlechterung der Symptomatik (21).

Der NMSQ zeigt im zeitlichen Verlauf keine signifikanten Veränderungen bei der Parkinson-Gruppe.

Der Mini Mental Status Test (MMS) prüft kognitive Leistungen und nimmt in etwa 10 Minuten in Anspruch. Der Test kann für den Schweregrad einer Alzheimer-Krankheit verwendet werden. Es können insgesamt 30 Punkte erreicht werden. Eine leichte Demenz besteht bei einem Ergebnis von 20-26 Punkten, eine mittelschwere Demenz bei 10-19 Punkten und eine schwere Demenz bei weniger als 10 Punkten (91). Bei den untersuchten Parkinson-Erkrankten zeigen sich keine signifikanten Veränderungen im MMS (91).

In der Studie von Kim, Oh et al., bei der Assoziationen von Serumparametern und klinischen Charakteristika der Parkinson-Erkrankung untersucht wurden, zeigt der Mini-Mental-Status bei Parkinson-Patienten und –Patientinnen signifikant niedrigere Werte als bei den gesunden Kontrollen (325 Parkinson-Erkrankte, 304 gesunde Kontrollpersonen) (92).

### **3.3.4. Korrelationen des longitudinalen Unterschieds zwischen Serumeisen und –kupferparametern mit MRT-Veränderungen und klinischen Parametern bei IPS**

Zur Beurteilung des Zusammenhangs zwischen Veränderungen der Serumeisen- und -kupferparameter und Veränderungen im MRT sowie klinischer Entwicklung wurden Korrelationsanalysen der Differenzen zwischen Baseline und Follow-Up der jeweiligen oben genannten Parameter berechnet.

In der Korrelationsanalyse der longitudinalen  $R^2$ -Differenz in der Substantia nigra und den Subregionen mit den Differenzen der Laborparameter zeigten sich keine relevanten Zusammenhänge. Es zeigten sich ebenso keine relevanten

Zusammenhänge der Differenzen der oben genannten klinischen Skalen und der Differenzen der Laborparameter.

## **4. Diskussion**

Ziel der Diplomarbeit war es, Zusammenhänge zwischen Serumparametern des Eisenmetabolismus und klinischen Parametern sowie Eisenablagerungen in der Substantia nigra bei Parkinson-Patientinnen und –Patienten zu eruieren.

### **4.1. Deskriptive Statistik**

In der Auswertung der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass signifikant mehr Männer als Frauen an der Studie teilgenommen haben (43 Männer, 32 Frauen,  $p=0.013$ ). Dabei ist zu beachten, dass aufgrund der höheren Prävalenz von Eisenmangelanämie bei Frauen und der Menstruationsblutung Frauen verminderte Serumeisenparameter aufweisen können und dass die höheren Eisenwert in unserer Probandinnen- und Probandengruppe im Zusammenhang mit der höheren Anzahl an Männern zusammenhängen könnte (93,94). Es gibt nur wenige Studien zu genderspezifischen Unterschieden bezüglich zerebraler Eisenablagerungen. In der Studie von Bartzokis et al. wird von einem signifikant geringeren Ferritin-Eisengehalt in Nucleus caudatus und Thalamus (mittels MRT-R2-Bildgebung) bei Frauen im Vergleich zu Männern berichtet (95). Ebenfalls ein signifikant niedrigerer Eisengehalt in Thalamus und Nucleus ruber bei Frauen im Vergleich zu Männern wurde in der Studie von Gong et al. mittels MRT-QSM festgestellt, wobei sich keine signifikanten genderspezifischen Unterschiede beim Eisengehalt der Substantia nigra zeigten (96). In der Studie von Xu et al. zeigten sich hingegen keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen im zerebralen Eisengehalt in der Darstellung mittels MRT-SWI, wobei zu erwähnen ist, dass lokale Eisenablagerungen mittels QSM akkurater dargestellt werden können, als mittels SWI (96,97).

In unserer Studie zeigen sich bei der Auswertung der Laborparameter keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen der Parkinson-Gruppe und der

Kontrollgruppe, wobei Kupfer- und Coeruloplasminwerte bei der Kontrollgruppe nicht erhoben wurden und somit im Gruppenvergleich nicht beurteilbar sind.

Erwähnenswert ist auch die unterschiedliche Probandinnen- und Probandenzahl bei der der Serumuntersuchung. So beträgt N=43 bei Bestimmung von Eisen, Transferrin und Transferrinsättigung und N=44 bei der Bestimmung von Ferritin in der Parkinsongruppe. Bei der Kontrollgruppe beträgt N=30 bei diesen genannten Parametern.

In der Studie von Xu et. al. wiesen Parkinson-Erkrankte (N=70) im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (N=64) signifikant höhere Transferrinwerte und signifikant niedrigeres Serumeisen auf (98).

Bezüglich der Serumeisenparameter herrscht in anderen Studien wie in Punkt 1.10. erwähnt keine Einigkeit.

In der Studie von Logroscino et al. wies die Parkinsongruppe (N=104) im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (N= 352) ein signifikant niedrigeres Serumeisen, Serumtransferrin und eine niedrigere Serumtransferrinsättigung auf (99). Das Serumferritin der Parkinsongruppe zeigte sich in der Studie von Liu et al. ebenfalls deutlich niedriger als das der Kontrollgruppe (100). In der Studie von Costa-Mallen et al. wies die Parkinson-Gruppe im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe ebenfalls ein niedrigeres Serumeisen auf, das Serumferritin wies jedoch keine signifikanten Unterschiede auf (67).

Auch Metaanalysen, welche sich mit diesem Thema befassen, weisen wie in Punkt 1.10. erwähnt keine Einigkeit auf.

In ihrer Metaanalyse über 11 Publikationen beschreibt Jiao et al. ein signifikant erhöhtes Serumeisen bei Parkinson-Erkrankten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (65). In der Metaanalyse von Genoud et al. über 29 Studien wird hingegen ein niedrigeres Serumeisen bei der Parkinsongruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe beschrieben (66). Es ist zu beachten, dass in beiden Metaanalysen zum Teil die gleichen Studien berücksichtigt wurden (65,66)

Unsere Annahme, dass es signifikante Unterschiede zwischen den Serumeisenparametern von Parkinsonerkrankten und gesunden Kontrollen gibt, lässt sich in unseren Studienergebnissen nicht bestätigen.

## 4.2. Korrelationen

### 4.2.1. Korrelationen zwischen Laborparametern und MRT-R2\* der Substantia nigra bei der Parkinson-Gruppe

In der Korrelationsanalyse zeigt sich eine negative Korrelation zwischen dem Laborparameter Transferrin und der gesamten Substantia nigra, im Speziellen in der rechten Substantia nigra (Pars compacta und Pars reticulata). Das bedeutet, dass je niedriger das Serumtransferrin bei den Parkinson-Patientinnen und – Patienten ist, desto mehr Eisenablagerungen sind in der Substantia nigra im MRT-R2\* erkennbar. Zwischen MRT-R2\* und Transferrinsättigung kann keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden. Im Mittelwert liegt die Transferrinsättigung bei der Parkinsongruppe (N=43) bei  $31.49 \pm 10.518$  %, was innerhalb des Referenzrahmens liegt (86).

In der Studie von Ayton et al. wird die Supplementation von Transferrin bei Parkinson-Erkrankten als mögliche Therapieoption zur Verminderung zerebraler Eisenablagerungen diskutiert (101). Da Transferrin den Eisentransport von eisenreichen Geweben weg ermöglicht, liegt die Schlussfolgerung nahe, dass Transferrinsubstitution den Export von Eisenablagerungen aus der Substantia nigra möglich macht (101). Im Mäuseversuch und im in-vitro Versuch an Neuronen führt eine Behandlung mit Transferrin zu einer Verminderung von Eisenablagerungen (101). Es muss jedoch beachtet werden, dass eine Transferrin-Therapie zu systemischer Eisenarmut führen kann, was eine Limitation in der tatsächlichen IPS-Therapie darstellt (101). Unsere Studienergebnisse unterstützen die Annahme von Ayton et al., dass höhere Serumtransferrinwerte einen protektiven Faktor vor zerebralen Eisenablagerungen darstellen können und Transferrinsubstitution eine mögliche Therapieoption für das IPS darstellen könnte (101).

In der Publikation von Devos et al. wird der therapeutische Einsatz von Eisenchelatoren wie Deferiprone (kurz DFP, ursprünglich ein Medikament zur Therapie der  $\beta$ -Thalassämie) als mögliche zukünftige Therapieoption bei der Parkinson-Erkrankung untersucht (102). Deferiprone könnte eine Möglichkeit

darstellen, labile Eisenkomplexe im Gehirn als Chelator über die Blut-Hirn-Schranke auf extrazelluläres Transferrin zu übertragen, welches dieses dann in die Peripherie verteilt, wo Eisen benötigt wird (102). DFP könnte so eine Alternative darstellen, Eisenablagerungen aus der Substantia nigra zu entfernen, ohne eine systemische Anämie zu verursachen (102).

Kein signifikanter Zusammenhang zwischen Serumtransferrin und zerebralen Eisenablagerungen im MRT (SWI) konnte jedoch bei der Studie von Liu et al. nachgewiesen werden (100).

In der Studie von Jin et. al., bei der der Zusammenhang zwischen Serum-Coeruloplasmin und Eisenablagerungen in der Substantia nigra von Parkinson-Erkrankten untersucht wurde, zeigen sich bei der Parkinsongruppe signifikant mehr Eisenablagerungen in der bilateralen Substantia nigra im MRT-SWI, je niedriger das Serum-Coeruloplasmin war verglichen mit der gesunden Kontrollgruppe (103,104). Im Vergleich zu Parkinson-Erkrankten mit normalen Coeruloplasminwerten, zeigte die Gruppe der Parkinson-Erkrankten mit niedrigen Coeruloplasminwerten ebenfalls signifikant mehr Eisenablagerungen in der Substantia nigra (103,104). In unserer Studie zeigen sich keine signifikanten Korrelationen zwischen MRT-R2\* und Coeruloplasmin, wobei ein Gruppenvergleich zwischen gesunden Kontrollen und Parkinsongruppe nicht möglich war, da bei der Kontrollgruppe kein Serum-Coeruloplasmin erhoben wurde.

In der Bewertung der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass neben Eisenablagerungen auch vaskuläre Veränderungen oder Läsionen und die Oxygenierung des Gehirns Einflüsse auf die R2\* haben können, wodurch es schwierig sein kann, jene von tatsächlichen Eisenablagerungen zu unterscheiden (105).

#### **4.2.2. Korrelationen zwischen Laborparametern und klinischen Parametern**

In unserer Korrelationsanalyse zeigt sich eine moderate positive Korrelation zwischen dem Serumkupfer bei Parkinson-Erkrankten und dem Krankheitsstadium nach Hoehn-Yahr.

In der Studie von Kim, Oh et al., bei der Assoziationen zwischen Serumkupfer und Serumeisen und klinischen Parametern bei Parkinson-Patienten und Patientinnen untersucht wurden (325 Parkinson-Erkrankte, 304 gesunde Kontrollen) zeigte sich das Serumkupfer bei Parkinson-Erkrankten signifikant niedriger als bei der gesunden Kontrollgruppe (92). Ein erhöhtes Serumkupfer und niedriges Serumeisen zeigte eine Assoziation mit vermehrten Dyskinesien bei weiblichen Parkinson-Patientinnen (92). Außerdem konnte in der genannten Studie bei den Parkinson-Erkrankten eine negative Korrelation zwischen dem Serumkupfer und dem Mini-Mental-Status festgestellt werden (92). Das bedeutet, dass bei hohem Serumkupfer die Patientinnen und Patienten eine niedrigere Punktezahl im Mini-Mental-Status erzielten (92)

Die Ergebnisse von der Studie von Kim, Oh et al. kann so interpretiert werden, dass bei Parkinson-Patientinnen und –Patienten, die ein erhöhtes Serumkupfer aufweisen, klinische Symptome umso stärker ausgeprägt sind (92). Dies würde dann auch im Einklang mit dem Ergebnis unserer Studie stehen, demzufolge bei höherem Serumkupfer ein schwereres Krankheitsstadium nach Hoehn-Yahr besteht.

Wie bereits in Punkt 1.11.1 erwähnt zeigen sich in der Metaanalyse von Genoud et Al. bei 15 berücksichtigten Studien beim Serumkupfer keine signifikanten Unterschiede zwischen Parkinson-Erkrankten und gesunden Kontrollen (66).

In unserer Korrelationsanalyse zeigt sich eine moderate positive Korrelation zwischen dem Serumferritin der Parkinsongruppe und der Krankheitsdauer. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu dem Ergebnis unserer Longitudinalanalyse der Laborwerte, bei der eine signifikante Abnahme des Serumferritins zwischen Erstuntersuchung und Follow-Up demonstriert werden konnte (siehe 3.3.1.).

Keine Korrelationen fanden sich in unserer Analyse jeweils zwischen dem Serumeisen, dem Serumtransferrin, der Serumtransferrinsättigung, dem Serumcoeruloplasmin und den klinischen Parametern.

In der Studie von Si, Yuan et al. zeigen sich bei Parkinson-Erkrankten von tremordominanten Typ deutlich höhere Plasmatransferrinwerte als bei Parkinson-Patientinnen und –Patienten vom nicht-tremordominanten Typ (64). Die Transferrinwerte zeigen in der Studie eine positive Korrelation mit dem Schweregrad des Tremors (64).

### **4.3. Longitudinalanalyse**

#### **4.3.1. Longitudinaler Vergleich zwischen Erstuntersuchung und Follow Up im Labor bei der Parkinson-Gruppe**

Im longitudinalen Vergleich zwischen Erstuntersuchung und Follow-Up bei der Parkinson-Gruppe zeigt sich eine signifikante Abnahme des Serumeisens ( $p=0.01$ ), eine signifikante Abnahme der Transferrinsättigung ( $p=0.011$ ) und eine Abnahme des Serumferritins ( $p<0.01$ ).

Es existieren kaum Longitudinalstudien, die die Serumeisenparameter bei Parkinson-Erkrankten im zeitlichen Verlauf vergleichen. In Fall-Kontroll-Studien zeigen die Serumuntersuchungen unterschiedliche Ergebnisse: Parkinson-Erkrankte wiesen wie in Punkt 4.2.1. erwähnt in der Studie von Liu et al. deutlich niedrigere Serumferritinspiegel auf, bei der Studie von Costa-Mallen kam es zu keinen signifikanten Unterschieden zwischen diesen beiden Gruppen (67,100). In der Studie von Zhao et al. zeigt sich bei Parkinson-Erkrankten unter 55 Jahren im Vergleich zur Kontrollgruppe ein erhöhtes Plasmaeisen (61). Patientinnen und Patienten, die älter als 55 Jahren alt waren, wiesen, je fortgeschrittener das Alter war, umso niedrigere Plasmaeisenwerte auf (61). In unserer Studie kam es über den zeitlichen Verlauf ebenfalls zu einer signifikanten Abnahme des Serumeisens in der Parkinsongruppe. Es ist jedoch wichtig zu erwähnen, dass eine Abnahme des Serumeisens unterschiedliche multifaktorielle Ursachen haben kann, die bei unserer Parkinsongruppe nicht mit Sicherheit auszuschließen sind.

#### **4.3.2. Longitudinaler Vergleich zwischen Baseline und Follow-Up im MRT bei der Parkinson-Gruppe**

Im longitudinalen Vergleich im MRT-R2\* der Parkinson-Gruppe zeigt sich eine signifikante Zunahme der Werte über den zeitlichen Verlauf in der gesamten Substantia nigra. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der Studie von Ulla et al., welche in der Longitudinalanalyse eine signifikante Zunahme der Werte im MRT-R2\* bei Parkinson-Erkrankten nachweisen konnte (105).

### **4.3.3. Longitudinaler Vergleich der klinischen Parameter zwischen Baseline und Follow-Up**

Wie bereits im Ergebnisteil beschrieben, weist die Parkinson-Gruppe in unserer Studie in der Longitudinalanalyse eine signifikante Verschlechterung der Symptome in der gesamten MDS-UPDRS und im Speziellen in der Unterkategorie II der MDS-UPDRS, welche die motorischen Aspekte des täglichen Alltags betrifft, auf. Auch Ulla et. al. wiesen in ihrer Studie nicht nur eine Verschlechterung der motorischen Symptomatik der Parkinson-Patientinnen und -Patienten in der UPDRS nach, sondern auch eine positive Korrelation zwischen der Longitudinalanalyse der UPDRS und der Longitudinalanalyse der MRT-R2\* der Substantia nigra (105). Dieses Ergebnis gibt Hinweis darauf, dass R2\* über den zeitlichen Verlauf ein Biomarker zur Evaluation des Krankheitsfortschritts darstellen könnte (105).

In unserer Studie weist die Parkinson-Gruppe im zeitlichen Verlauf eine signifikante Zunahme der Symptomatik in der Hoehn-Yahr-Skala auf. Zudem kam es zu einer signifikanten Erhöhung der Levodopa-Äquivalenzdosis im zeitlichen Verlauf von 3 Jahren.

### **4.3.4. Korrelation der longitudinalen Entwicklung von Eisen- und Kupferparametern im Labor mit klinischen Parametern und MRT bei IPS**

Wir fanden keinen relevanten Zusammenhang in der longitudinalen Entwicklung der Laborparameter des Eisen- und Kupfermetabolismus und der klinischen Progression bzw. der zunehmenden Eisenablagerung im MRT. Basierend auf unseren Daten scheinen die systemischen Eisen- und Kupferkonzentrationen keinen Einfluss auf den Krankheitsverlauf bei IPS zu nehmen. Um dies abschließend beurteilen zu können, sind aber sicherlich weitere Untersuchungen mit größeren Kohorten sowie eine longitudinalen Kontrollgruppe nötig.

Derzeit gibt es nur wenige Studien, die sich mit der Korrelation von Longitudinalergebnissen von Eisen- und Kupferparametern im Labor mit klinischen Parametern und MRT-Ergebnissen bei IPS befassen. Die 5-Jahres-Follow-Up-

Studie COPPADIS-2015 untersucht unter anderem sowohl Schädel-MRT, Serumeisen- und Serumferritin-Werte und klinische Parameter bei IPS im zeitlichen Verlauf und versucht Korrelationen zwischen den Parametern zu detektieren (106). Bezüglich der Korrelationen der longitudinalen Entwicklung von Eisenparametern, Schädel-MRT und klinischen Parametern können jedoch bei der Recherche (PubMed) noch keine für uns relevanten Ergebnisse erhoben werden (106). Es bleibt also weitere Studienergebnisse abzuwarten, um etwaige Korrelationen beurteilen zu können (106).

## **5. Konklusion**

### **5.1. Keine Unterschiede bei den Serumparametern zwischen der Parkinson-Gruppe und der gesunden Kontrollgruppe**

In dieser Arbeit wurden die Zusammenhänge zwischen Serumeisenparametern und Eisenablagerungen in der Substantia nigra bei Parkinson-Erkrankten untersucht. Im Vergleich zu den gesunden Kontrollen weist die Parkinson-Gruppe keine signifikanten Unterschiede bei den untersuchten Serumparametern (Eisen Transferrin, Transferrinsättigung, Ferritin, Kupfer, Coeruloplasmin) auf.

### **5.2 Signifikante Korrelation zwischen Serum-Transferrin und Eisenablagerungen in der Substantia nigra**

Höhere Serumtransferrinlevel sind in unserer Parkinsongruppe mit niedrigeren Eisenablagerungen in der gesamten Substantia nigra und der rechtsseitigen Substantia nigra assoziiert. Dies könnte Hinweis darauf geben, dass höhere Transferrinwerte im Serum möglicherweise einen protektiven Faktor in der Progression des IPS darstellen.

### **5.3. Patienten und Patientinnen mit hohem Serumkupfer zeigen schwereres Krankheitsbild**

Die positive Korrelation zwischen Serumkupfer und Hoehn-Yahr-Skala, welche in unseren Ergebnissen bei der Parkinsongruppe nachgewiesen werden konnte,

spricht dafür, dass die Patientinnen und Patienten mit einem höheren Serumkupfer eine schwerere Ausprägung der Erkrankung gemäß Hoehn-Yahr-Skala aufweisen.

#### **5.4. Signifikante Abnahme von Serumeisen, - transferrinsättigung und -ferritin im zeitlichen Verlauf**

In der Longitudinalanalyse weist die Parkinson-Gruppe eine signifikante Abnahme von Eisen, Transferrinsättigung und Ferritin im Serum über den zeitlichen Verlauf von zirka 3 Jahren auf.

In der Korrelationsanalyse unserer Parkinson-Gruppe zeigt sich jedoch, dass Patientinnen und Patienten mit bereits längerer Krankheitsdauer bei der Erstuntersuchung umso höhere Ferritinlevel aufwiesen, je länger die Zeit ihrer Erkrankung bereits andauerte. Somit lässt sich aus unseren Ergebnissen bezüglich der Serumferritinwerte bei Parkinson-Erkrankten keine eindeutige Aussage machen.

#### **5.5. Signifikante Zunahme von R2\* im MRT bei der Parkinson-Gruppe**

In unserer Studie weist die Parkinson-Gruppe im zeitlichen Verlauf eine signifikante Zunahme von R2\* im MRT auf, was einen Hinweis auf vermehrte Eisenablagerungen fortschreitendem Krankheitsverlauf geben könnte.

#### **5.6. Signifikante Zunahme im zeitlichen Verlauf in der MDS-UPDRS, in der Hoehn-Yahr-Skala und der Levodopa-Äquivalenzdosis**

In der gesamten MDS-UPDRS zeigt sich im zeitlichen Verlauf eine signifikante Zunahme der Werte, im Speziellen im Teil II, welcher die motorischen Aspekte des Alltags bewertet. Diese Zunahme entspricht der Symptomprogredienz im zeitlichen Verlauf.

Ebenfalls eine signifikante Zunahme weist die Hoehn-Yahr-Skala, sowie die Levodopa-Äquivalenzdosis im zeitlichen Verlauf auf. Die Patientinnen und Patienten benötigen zur Symptomkontrolle demnach beim Follow-Up eine signifikant höhere medikamentöse Dosis zur Symptomkontrolle, als bei der Erstuntersuchung

### **5.7. Kein Zusammenhang zwischen der longitudinalen Entwicklung von systemischen Eisen- und Kupferparametern mit Klinik und MRT bei IPS**

Es zeigte sich kein relevanter Zusammenhang zwischen Eisen- und Kupferkonzentration und klinischem Krankheitsverlauf bzw. mit der Zunahme zerebraler Eisenablagerungen bei IPS.

## Literaturverzeichnis

- (1) Hacke W, Berg D. Parkinson-Syndrome. In: Hacke W, editor. Neurologie. 14.th ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2016. p. 590-600.
- (2) Mattle H, Mumenthaler M. Parkinson-Syndrom. Neurologie. 13.th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2013. p. 184-193.
- (3) Ceballos-Baumann AO, Wessel K, Weiland T. Idiopathisches Parkinson-Syndrom. In: Berlit P, editor. Klinische Neurologie. 3.th ed. Heidelberg: Springer Verlag; 2011. p. 962-986.
- (4) Wooten GF, Currie LJ, Bovbjerg VE, Lee JK, Patrie J. Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004 Apr;75(4):637-639.
- (5) Zhang PL, Chen Y, Zhang CH, Wang YX, Fernandez-Funez P. Genetics of Parkinson's disease and related disorders. J Med Genet 2018 Feb;55(2):73-80.
- (6) Abbas MM, Xu Z, Tan LCS. Epidemiology of Parkinson's Disease-East Versus West. Mov Disord Clin Pract 2017 Dec 22;5(1):14-28.
- (7) Hughes KC, Gao X, Kim IY, Wang M, Weisskopf MG, Schwarzschild MA, et al. Intake of dairy foods and risk of Parkinson disease. Neurology 2017 Jul 4;89(1):46-52.
- (8) Trepel M. Basalganglien und assoziierte Strukturen, zentrale Regulation der Motorik. Neuroanatomie - Struktur und Funktion. 4.th ed. München: Elsevier (Urban & Fischer) Verlag; 2008. p. 220-230.
- (9) Goetz CG, Jankovic J. Parkinson's disease. In: Goetz CG, editor. Textbook of Clinical Neurology. 3.th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. p. 735-743.
- (10) Horn F. Dopamin. Biochemie des Menschen. 4th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2009. p. 430-431.
- (11) Trepel M. Substantia nigra. Neuroanatomie - Struktur und Funktion. 4.th ed. München: Elsevier (Urban & Fischer); 2008. p. 153-155.
- (12) Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. Die Basalganglien. In: Engel AK, editor. Neurowissenschaften. 4.th ed. Berlin: Springer Verlag; 2016. p. 533-547.
- (13) Braak H, Del Tredici K. Pathologische Veränderungen bei sporadischem Morbus Parkinson. Forschung Frankfurt : Wissenschaftsmagazin der Goethe-Universität 2006:26-33.

- (14) Baba M, Nakajo S, Tu PH, Tomita T, Nakaya K, Lee VM, et al. Aggregation of alpha-synuclein in Lewy bodies of sporadic Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Am J Pathol* 1998 Apr;152(4):879-884.
- (15) European Parkinson's Disease Association. European Parkinson's Disease Association - Rating Scales, Hoehn And Yahr Scale. 2017; Available at: <https://www.epda.eu.com/about-parkinsons/symptoms/rating-scales/>. Accessed 08/12, 2019.
- (16) Lian TH, Guo P, Zuo LJ, Hu Y, Yu SY, Liu L, et al. An Investigation on the Clinical Features and Neurochemical Changes in Parkinson's Disease With Depression. *Front Psychiatry* 2019 Jan 18;9:723.
- (17) St Louis EK, Boeve AR, Boeve BF. REM Sleep Behavior Disorder in Parkinson's Disease and Other Synucleinopathies. *Mov Disord* 2017 May;32(5):645-658.
- (18) Jozwiak N, Postuma RB, Montplaisir J, Latreille V, Panisset M, Chouinard S, et al. REM Sleep Behavior Disorder and Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Sleep* 2017 Aug 1;40(8):zxx101. doi: 10.1093/sleep/zxx101.
- (19) Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015 Oct;30(12):1591-1601.
- (20) Zach, H., Walter, U., Liepelt-Scarfone, I., Maetzler, W. Diagnostik des klinischen und prodromalen idiopathischen Parkinson-Syndroms. *Der Nervenarzt* 2017.
- (21) International Parkinson and Movement Disorder Society. MDS - Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS - UPDRS). 2019; Available at: <https://www.movementdisorders.org/MDS/MDS-Rating-Scales/MDS-Unified-Parkinsons-Disease-Rating-Scale-MDS-UPDRS.htm>. Accessed 08/12, 2019.
- (22) Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AH, Stocchi F, Sethi K, Odin P, et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *Mov Disord* 2006 Jul;21(7):916-923.
- (23) Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, Sethi K, Stocchi F, Odin P, et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Results from an international pilot study. *Mov Disord* 2007 Oct 15;22(13):1901-1911.
- (24) Carbone F, Djamshidian A, Seppi K, Poewe W. Apomorphine for Parkinson's Disease: Efficacy and Safety of Current and New Formulations. *CNS Drugs* 2019 Sep;33(9):905-918.
- (25) Ramirez-Zamora A, Ostrem JL. Globus Pallidus Interna or Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease: A Review. *JAMA Neurol* 2018 Mar 1;75(3):367-372.

- (26) Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). Medikamentöse Behandlung . DGN S3-Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom 2016:30-31.
- (27) Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010 Nov 15;25(15):2649-2653.
- (28) Smith C, Harrison R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke C. "Levodopa Dose Equivalency - A Systematic Review". Powerpoint Presentation. Jun 2010. 2010.
- (29) Horn F. Der Eisenstoffwechsel. *Biochemie des Menschen - Das Lehrbuch für das Medizinstudium*. 4.th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2009. p. 509-513.
- (30) Silbernagl S, Despopoulos A. Eisenstoffwechsel, Erythropoiese. *Taschenatlas Physiologie*. 7.th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2007. p. 90-91.
- (31) Hastka J, Metzgeroth G, Gattermann N, Heimpel H, Neuss M, Wollmer E. *Onkopedia - Eisenmangel und Eisenmangelanämie*. 2018; Available at: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/eisenmangel-und-eisenmangelanaemie/@@guideline/html/index.html>. Accessed 08/16, 2019.
- (32) Mills E, Dong XP, Wang F, Xu H. Mechanisms of brain iron transport: insight into neurodegeneration and CNS disorders. *Future Med Chem* 2010 Jan;2(1):51-64.
- (33) Ward RJ, Zucca FA, Duyn JH, Crichton RR, Zecca L. The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders. *Lancet Neurol* 2014 Oct;13(10):1045-1060.
- (34) Moos T, Nielsen TR, Skjørringe T, Morgan EH. Iron trafficking inside the brain. *J Neurochem* 2007 12/01; 2019/03;103(5):1730-1740.
- (35) Küpper C, Levin J, Klopstock T. Eisen im alternden Gehirn - Iron in the Ageing Brain. *Aktuelle Neurologie* 2016;43(1):32-40.
- (36) Jeong SY, David S. Glycosylphosphatidylinositol-anchored ceruloplasmin is required for iron efflux from cells in the central nervous system. *J Biol Chem* 2003 Jul 18;278(29):27144-27148.
- (37) Schulz K, Vulpe CD, Harris LZ, David S. Iron efflux from oligodendrocytes is differentially regulated in gray and white matter. *J Neurosci* 2011 Sep 14;31(37):13301-13311.
- (38) Hare D, Ayton S, Bush A, Lei P. A delicate balance: Iron metabolism and diseases of the brain. *Front Aging Neurosci* 2013 Jul 18;5:34.
- (39) Kumar H, Lim HW, More SV, Kim BW, Koppula S, Kim IS, et al. The role of free radicals in the aging brain and Parkinson's Disease: convergence and parallelism. *Int J Mol Sci* 2012;13(8):10478-10504.

- (40) Beal MF. Therapeutic approaches to mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009 Dec;15 Suppl 3:S189-94.
- (41) Bose A, Beal MF. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurochem* 2016 Oct;139 Suppl 1:216-231.
- (42) Jomova K, Vondrakova D, Lawson M, Valko M. Metals, oxidative stress and neurodegenerative disorders. *Mol Cell Biochem* 2010 Dec;345(1-2):91-104.
- (43) Chinta SJ, Andersen JK. Redox imbalance in Parkinson's disease. *Biochim Biophys Acta* 2008 Nov;1780(11):1362-1367.
- (44) Alam ZI, Jenner A, Daniel SE, Lees AJ, Cairns N, Marsden CD, et al. Oxidative DNA damage in the parkinsonian brain: an apparent selective increase in 8-hydroxyguanine levels in substantia nigra. *J Neurochem* 1997 Sep;69(3):1196-1203.
- (45) Alam ZI, Daniel SE, Lees AJ, Marsden DC, Jenner P, Halliwell B. A generalised increase in protein carbonyls in the brain in Parkinson's but not incidental Lewy body disease. *J Neurochem* 1997 Sep;69(3):1326-1329.
- (46) Farrall AJ, Wardlaw JM. Blood-brain barrier: ageing and microvascular disease--systematic review and meta-analysis. *Neurobiol Aging* 2009 Mar;30(3):337-352.
- (47) Urrutia P, Aguirre P, Esparza A, Tapia V, Mena NP, Arredondo M, et al. Inflammation alters the expression of DMT1, FPN1 and hepcidin, and it causes iron accumulation in central nervous system cells. *J Neurochem* 2013 Aug;126(4):541-549.
- (48) Zecca L, Gallorini M, Schunemann V, Trautwein AX, Gerlach M, Riederer P, et al. Iron, neuromelanin and ferritin content in the substantia nigra of normal subjects at different ages: consequences for iron storage and neurodegenerative processes. *J Neurochem* 2001 Mar;76(6):1766-1773.
- (49) Shima T, Sarna T, Swartz HM, Stroppolo A, Gerbasi R, Zecca L. Binding of iron to neuromelanin of human substantia nigra and synthetic melanin: an electron paramagnetic resonance spectroscopy study. *Free Radic Biol Med* 1997;23(1):110-119.
- (50) Zecca L, Stroppolo A, Gatti A, Tampellini D, Toscani M, Gallorini M, et al. The role of iron and copper molecules in the neuronal vulnerability of locus coeruleus and substantia nigra during aging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004 Jun 29;101(26):9843-9848.
- (51) Pabst C. Magnetresonanztomografie - Lernskript für Mediziner - Grundlagen der Magnetresonanztomografie. 2013, 2-7.
- (52) Matter A, Woermann U. RadiosurfVet - Magnetresonanztomografie. 2015; Available at: <https://vetsuisse.com/vet->

iml/lernmodule/htmls/radgeneral\_mrtomography.html?radiosurfvet|radgeneral|mrto  
mography. Accessed 08/07, 2019.

(53) Elster A. Questions and Answers in MRI. 2019; Available at:  
<http://mriquestions.com/index.html>. Accessed 04/02, 2020.

(54) Prange S, Metereau E, Thobois S. Structural Imaging in Parkinson's Disease:  
New Developments. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2019 Jun 18;19(8):50-019-0964-5.

(55) Schonnagel BP, Fischer R, Nielsen P, Grosse R, Adam G, Yamamura J. Iron  
quantification in iron overload disease using MRI. *Rofo* 2013 Jul;185(7):621-627.

(56) Chavhan GB, Babyn PS, Thomas B, Shroff MM, Haacke EM. Principles,  
techniques, and applications of T2\*-based MR imaging and its special  
applications. *Radiographics* 2009 Sep-Oct;29(5):1433-1449.

(57) Liu C, Li W, Tong KA, Yeom KW, Kuzminski S. Susceptibility-weighted  
imaging and quantitative susceptibility mapping in the brain. *Journal of magnetic  
resonance imaging : JMRI* 2015 07;42(1):23-41.

(58) Reichenbach JR, Schweser F, Serres B, Deistung A. Quantitative  
Susceptibility Mapping: Concepts and Applications. *Clin Neuroradiol* 2015 Oct;25  
Suppl 2:225-230.

(59) Ahmed SSSJ, Santosh W. Metallomic Profiling and Linkage Map Analysis of  
Early Parkinson's Disease: A New Insight to Aluminum Marker for the Possible  
Diagnosis. *PLOS ONE* 2010 06/22;5(6):e11252.

(60) Medeiros MS, Schumacher-Schuh A, Cardoso AM, Bochi GV, Baldissarelli J,  
Kegler A, et al. Iron and Oxidative Stress in Parkinson's Disease: An  
Observational Study of Injury Biomarkers. *PLoS One* 2016 Jan  
11;11(1):e0146129.

(61) Zhao H, Lin J, Wang X, Cheng X, Wang J, Hu B, et al. Assessing Plasma  
Levels of Selenium, Copper, Iron and Zinc in Patients of Parkinson's Disease.  
*PLOS ONE* 2013 12/10;8(12):e83060.

(62) Madenci G, Bilen S, Arli B, Saka M, Ak F. Serum Iron, Vitamin B12 and Folic  
Acid Levels in Parkinson's Disease. *Neurochem Res* 2012 07/01;37(7):1436-  
1441.

(63) Marder K, Logroscino G, Tang MX, Graziano J, Cote L, Louis E, et al.  
Systemic iron metabolism and mortality from Parkinson's disease. *Neurology* 1998  
Apr;50(4):1138-1140.

(64) Si Q, Yuan Y, Zhi Y, Tong Q, Zhang L, Zhang K. Plasma transferrin level  
correlates with the tremor-dominant phenotype of Parkinson's disease.  
*Neuroscience Letters* 2018 25 September 2018;684:42-46.

- (65) Jiao J, Guo H, He Y, Wang J, Yuan J, Hu W. Meta-analysis of the association between serum iron levels and Parkinson's disease: Evidence from 11 publications. *Brain Research* 2016 1 September 2016;1646:490-493.
- (66) Genoud S, Senior AM, Hare DJ, Double KL. Meta-analysis of copper and iron in Parkinson's disease brain and biofluids. *Mov Disord* 2019 Dec 31.
- (67) Costa-Mallen P, Gatenby C, Friend S, Maravilla KR, Hu SC, Cain KC, et al. Brain iron concentrations in regions of interest and relation with serum iron levels in Parkinson disease. *J Neurol Sci* 2017 Jul 15;378:38-44.
- (68) Ackerman CM, Chang CJ. Copper signaling in the brain and beyond. *J Biol Chem* 2018 Mar 30;293(13):4628-4635.
- (69) Herzog DDm. Die Bedeutung von Kupfer im menschlichen Körper: eine kurze Übersicht. *Schweizer Zeitschrift für Ernährungsmedizin* 2010(01):30-34.
- (70) Scheiber IF, Mercer JF, Dringen R. Metabolism and functions of copper in brain. *Prog Neurobiol* 2014 May;116:33-57.
- (71) La Fontaine S, Mercer JF. Trafficking of the copper-ATPases, ATP7A and ATP7B: role in copper homeostasis. *Arch Biochem Biophys* 2007 Jul 15;463(2):149-167.
- (72) Ohgami RS, Campagna DR, McDonald A, Fleming MD. The Steap proteins are metalloreductases. *Blood* 2006 Aug 15;108(4):1388-1394.
- (73) Liu N, Lo LS, Askary SH, Jones L, Kidane TZ, Trang T, et al. Transcuprein is a macroglobulin regulated by copper and iron availability. *J Nutr Biochem* 2007 Sep;18(9):597-608.
- (74) Scheiber IF, Dringen R. Astrocyte functions in the copper homeostasis of the brain. *Neurochem Int* 2013 Apr;62(5):556-565.
- (75) Davies KM, Mercer JF, Chen N, Double KL. Copper dyshomeostasis in Parkinson's disease: implications for pathogenesis and indications for novel therapeutics. *Clin Sci (Lond)* 2016 Apr;130(8):565-574.
- (76) Lutsenko S, Washington-Hughes C, Ralle M, Schmidt K. Copper and the brain noradrenergic system. *J Biol Inorg Chem* 2019 Dec;24(8):1179-1188.
- (77) Zheng W, Monnot AD. Regulation of brain iron and copper homeostasis by brain barrier systems: implication in neurodegenerative diseases. *Pharmacol Ther* 2012 Feb;133(2):177-188.
- (78) Choi BS, Zheng W. Copper transport to the brain by the blood-brain barrier and blood-CSF barrier. *Brain Res* 2009 Jan 12;1248:14-21.

- (79) Fu X, Zhang Y, Jiang W, Monnot AD, Bates CA, Zheng W. Regulation of copper transport crossing brain barrier systems by Cu-ATPases: effect of manganese exposure. *Toxicol Sci* 2014 Jun;139(2):432-451.
- (80) Mariani S, Ventriglia M, Simonelli I, Donno S, Bucossi S, Vernieri F, et al. Fe and Cu do not differ in Parkinson's disease: a replication study plus meta-analysis. *Neurobiol Aging* 2013 Feb;34(2):632-633.
- (81) Davies KM, Bohic S, Carmona A, Ortega R, Cottam V, Hare DJ, et al. Copper pathology in vulnerable brain regions in Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2014 Apr;35(4):858-866.
- (82) Brown NM, Torres AS, Doan PE, O'Halloran TV. Oxygen and the copper chaperone CCS regulate posttranslational activation of Cu,Zn superoxide dismutase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004 Apr 13;101(15):5518-5523.
- (83) Ayton S, Lei P, Duce JA, Wong BX, Sedjahtera A, Adlard PA, et al. Ceruloplasmin dysfunction and therapeutic potential for Parkinson disease. *Ann Neurol* 2013 Apr;73(4):554-559.
- (84) Karpenko MN, Ilyicheva EY, Muruzheva ZM, Milyukhina IV, Orlov YA, Puchkova LV. Role of Copper Dyshomeostasis in the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Bull Exp Biol Med* 2018 Mar;164(5):596-600.
- (85) Schmidt R, Enzinger C, Ropele S, Schmidt H, Fazekas F, Austrian Stroke Prevention Study. Progression of cerebral white matter lesions: 6-year results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Lancet* 2003 Jun 14;361(9374):2046-2048.
- (86) Herold G, Switkowski R. Spezieller Teil: Referenzbereichsliste. In: Herold G, editor. *Innere Medizin 2020*. 2020th ed. Köln: Gerd, Herold; 2020. p. 967-969.
- (87) Sebastian Frantl. Brain iron deposits in Parkinson's disease / Zerebrale Eisenablagerungen bei Morbus Parkinson. Medizinische Universität Graz; 2016.
- (88) Langkammer C, Bredies K, Poser BA, Barth M, Reishofer G, Fan AP, et al. Fast quantitative susceptibility mapping using 3D EPI and total generalized variation. *Neuroimage* 2015 May 1;111:622-630.
- (89) Henkelman RM, Stanisz GJ, Graham SJ. Magnetization transfer in MRI: a review. *NMR Biomed* 2001 Apr;14(2):57-64.
- (90) Sled JG. Modelling and interpretation of magnetization transfer imaging in the brain. *Neuroimage* 2018 Nov 15;182:128-135.
- (91) Hacke W, Schulz JB, Hess K, Ludolph A.C. Kognitive Einschränkungen und Demenzen - Neuropsychologische Screeningverfahren. In: Hacke W, editor. *Neurologie*. 14.th ed.: Springer; 2016. p. 648.

- (92) Kim M, Oh S, Kim J, Kim K, Ryu H, Kim MS, et al. Association of metals with the risk and clinical characteristics of Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 2018 October 2018;55:117-121.
- (93) Milman N, Clausen J, Byg KE. Iron status in 268 Danish women aged 18-30 years: influence of menstruation, contraceptive method, and iron supplementation. *Ann Hematol* 1998 Jul-Aug;77(1-2):13-19.
- (94) Killip S, Bennett JM, Chambers MD. Iron deficiency anemia. *Am Fam Physician* 2007 Mar 1;75(5):671-678.
- (95) Bartzokis G, Tishler TA, Lu PH, Villablanca P, Altshuler LL, Carter M, et al. Brain ferritin iron may influence age- and gender-related risks of neurodegeneration. *Neurobiol Aging* 2007 Mar;28(3):414-423.
- (96) Gong NJ, Wong CS, Hui ES, Chan CC, Leung LM. Hemisphere, gender and age-related effects on iron deposition in deep gray matter revealed by quantitative susceptibility mapping. *NMR Biomed* 2015 Oct;28(10):1267-1274.
- (97) Xu X, Wang Q, Zhang M. Age, gender, and hemispheric differences in iron deposition in the human brain: an in vivo MRI study. *Neuroimage* 2008 Mar 1;40(1):35-42.
- (98) Xu W, Zhi Y, Yuan Y, Zhang B, Shen Y, Zhang H, et al. Correlations between abnormal iron metabolism and non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2018 Jul;125(7):1027-1032.
- (99) Logroscino G, Marder K, Graziano J, Freyer G, Slavkovich V, Lolocono N, et al. Altered systemic iron metabolism in Parkinson's disease. *Neurology* 1997 Sep;49(3):714-717.
- (100) Liu Z, Shen HC, Lian TH, Mao L, Tang SX, Sun L, et al. Iron deposition in substantia nigra: abnormal iron metabolism, neuroinflammatory mechanism and clinical relevance. *Sci Rep* 2017 Nov 2;7(1):14973-017-14721-1.
- (101) Ayton S, Lei P, Mclean C, Bush AI, Finkelstein DI. Transferrin protects against Parkinsonian neurotoxicity and is deficient in Parkinson's substantia nigra. *Signal Transduct Target Ther* 2016 Sep 2;1:16015.
- (102) Devos D, Cabantchik ZI, Moreau C, Danel V, Mahoney-Sanchez L, Bouchaoui H, et al. Conservative iron chelation for neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis. *J Neural Transm (Vienna)* 2020 Feb;127(2):189-203.
- (103) Jin L, Wang J, Zhao L, Jin H, Fei G, Zhang Y, et al. Decreased serum ceruloplasmin levels characteristically aggravate nigral iron deposition in Parkinson's disease. *Brain* 2011 Jan;134(Pt 1):50-58.

(104) Pietracupa S, Martin-Bastida A, Piccini P. Iron metabolism and its detection through MRI in parkinsonian disorders: a systematic review. *Neurol Sci* 2017 Dec;38(12):2095-2101.

(105) Ulla M, Bonny JM, Ouchchane L, Rieu I, Claise B, Durif F. Is R2\* a new MRI biomarker for the progression of Parkinson's disease? A longitudinal follow-up. *PLoS One* 2013;8(3):e57904.

(106) Santos-García D, Mir P, Cubo E, Vela L, Rodríguez-Oroz MC, Martí MJ, et al. COPPADIS-2015 (COhort of Patients with PARKinson's Disease in Spain, 2015), a global--clinical evaluations, serum biomarkers, genetic studies and neuroimaging--prospective, multicenter, non-interventional, long-term study on Parkinson's disease progression. *BMC Neurol* 2016 Feb 25;16:26-016-0548-9.