

Aus dem  
CharitéCentrum für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie  
Klinik für Neurologie mit Lehrstuhl für Experimentelle Neurologie  
Direktor: Prof. Dr. med. M. Endres

## **Habilitationsschrift**

### **Differenzierung alpha-Synuclein abhängiger Neurodegenerationen durch funktionelle und strukturelle Charakterisierung des autonomen Nervensystems**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Neurologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité-  
Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Axel Lipp

Eingereicht:	Juni 2016
Dekan:	Prof. Dr. med. Axel R. Pries
1. Gutachter:	Prof. Dr. Günther Höglinger, München
2. Gutachter:	Prof. Dr. Heinz Reichmann, Dresden

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>3</b>
1.1	Das zentrale und periphere autonome Netzwerk	4
1.2	Klinische Symptome präganglionärer autonomer Läsionen/ Schädigungen	5
1.3	Klinische Symptome postganglionärer autonomer Läsionen / Schädigungen	6
1.4	Differentielle prä-/postganglionäre autonome Schädigung im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen	7
<b>2</b>	<b>Publikationen</b>	<b>8</b>
2.1	Periphere adrenerge Hypersensitivität als Marker postganglionärer autonomer Denervierung	9
2.2	Osmorezeptor vermittelte Blutdruckregulation bei MSA	15
2.3	Venöse Compliance bei Multisystem Atrophie	19
2.4	Prospektive Differenzierung von MSA und M. Parkinson mit und ohne autonome Dysregulation	26
2.5	Chemoreflex und Baroreflex Regulation bei Multisystem Atrophie	36
2.6	Kardiovaskuläre Effekt von L-Dopa bei M. Parkinson	43
2.7	Differenzierung von MSA und M. Parkinson anhand von intraneuronalem phosphoryliertem $\alpha$ -Synuclein	48
<b>3</b>	<b>Diskussion</b>	<b>61</b>
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>70</b>
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>73</b>
<b>6</b>	<b>Abkürzungen</b>	<b>80</b>
	<b>Danksagung</b>	<b>81</b>
	<b>Eidesstattliche Erklärung</b>	<b>82</b>

## 1. Einleitung

1817 beschreibt der Londoner Arzt und Apotheker James Parkinson in seiner Publikation „An Essay on the Shaking Palsy“ (Parkinson, 1817) überaus präzise und umfassend die klinischen Symptome der später, etwa 1884 durch Jean-Martin Charcot, nach ihm benannten neurologischen Erkrankung. Erst eineinhalb Jahrhunderte später gelang die Abgrenzung sogenannter atypischer Parkinson Syndrome von dem idiopathischen M. Parkinson. Die wissenschaftlichen Meilensteine, die diese Unterscheidung ermöglichten sind:

1912 Nachweis charakteristischer Proteineinschlüsse (Lewy Körper) in den Nuclei dorsalis vagus und basalis Meynert bei Parkinson Patienten durch F.H. Lewy (Gibb and Poewe, 1986)

1919 Nachweis der Neurodegeneration der Substantia nigra bei M. Parkinson durch Trétjakoff

1958 Beschreibung des Dopaminmangels als biochemisches Korrelat des M. Parkinson durch Weil-Malhorbe und Bone sowie durch Carlsson et al.

1961 Einführung der L-Dopa Substitution zur Therapie des M. Parkinson durch Hornykiewicz und Birkmayer (Hornykiewicz, 2010)

Zu dieser Zeit erfolgte die Diagnose der sporadisch auftretenden, progredient verlaufenden atypischen Parkinson Syndrome im Wesentlichen anhand spezifischer klinischer Merkmale und der fehlenden klinischen Wirksamkeit von L-Dopa. Steele, Richardson und Olszewski beschrieben 1964 (Steele *et al.*, 1964) erstmals ein durch vertikale (supranukleäre) Blickparese und frühzeitige posturale Instabilität charakterisiertes Parkinson Syndrom. Der Nachweis von Tau Filamenten als neuropathologisches Korrelat dieser *Progressive Supranuclear Palsy* (PSP) erfolgte 1986 durch Pollock et al. (Pollock *et al.*, 1986). Der klinische Phänotyp der PSP ist außerordentlich heterogen (Williams and Lees, 2009), weshalb klinische Diagnosekriterien eine gute Sensitivität aber nur geringe Spezifität erreichen (NINDS Kriterien (Litvan *et al.*, 1996)). Der Begriff *Multiple System Atrophy* (MSA) wurde 1969 durch Graham und Oppenheimer (Graham and Oppenheimer, 1969) geprägt und beschreibt ein Parkinson Syndrom mit autonomen, pyramidalen und zerebellären Symptomen in variabler Ausprägung. Papp et al. (Papp *et al.*, 1989) identifizierte 1989 alpha-Synuclein zytoplasmatischer Einschlüsse in Gliazellen (CGI) als pathophysiologisches Korrelat der MSA.

Der Nachweis autonom-vegetativer Störungen, vor allem einer neurogenen orthostatischen Hypotonie (nOH), besitzt seitdem eine besondere differentialdiagnostische Bedeutung für die Diagnose einer MSA. Die der sehr erfolgreichen Therapiemöglichkeiten motorischer Symptome rückten in den letzten Jahren vermehrt nicht-motorische Phänomene des M. Parkinson in den Fokus der medizinischen Forschung. Diese Studien weisen bei 16-60% der M. Parkinson Patienten eine milde orthostatische Hypotonie nach (Senard *et al.*, 1997; Lipp *et al.*, 2009a; Sharabi and Goldstein,

2011). Für die Differenzierung von M. Parkinson und MSA ist der Nachweis der nOH als alleiniges Zeichen einer autonomen Störung demnach nicht ausreichend. Durch die gleichzeitige quantitative Beurteilung verschiedener autonomer Funktionen steigt der prädiktive Wert einer autonomen Testung jedoch deutlich (Lipp *et al.*, 2009a). Grundlage dafür ist die krankheitsspezifische Affektion peripherer und zentraler Anteile des autonomen Nervensystems bei M. Parkinson und MSA.

### 1.1 Das zentrale und periphere autonome Netzwerk

Das Autonome Nervensystem (ANS) kontrolliert kontinuierlich die Funktionen viszeraler Organe mit dem Ziel der Aufrechterhaltung der Homöostase sowie der unmittelbaren Anpassung an externe und interne Stimuli. Diese überlebenswichtigen Funktionen beruhen auf einem hochgradig komplexen neuronalen Netzwerk, welches sich über die gesamte Neuroachse erstreckt.

Der **zentrale Anteil dieses ANS** umfaßt reziprok verschaltete Areale im Bereich des Frontalhirns (Insel, ant. Cingulum, Amygdala, Hypothalamus) und des Hirnstammes (periaqueductales Grau, Nucl. tractus solitarius, ventrolaterale Medulla, Raphe), in denen viszerale und somatosensorische Afferenzen gebündelt, autonome, endokrine und motorische Reaktionen getriggert und dem aktuellen Verhaltensmuster angepasst werden. Die viszerotopisch gegliederte Insel ist primäres Repräsentationsareal für viszerosensorische Afferenzen sowie für Schmerz und Temperatur (primärer interozeptiver Kortex). Das anteriore Cingulum besteht aus zwei funktionell unterschiedlichen Bereichen, die jeweils Einfluss auf die Baroreflex vermittelte Sympathikusaktivität nehmen. Während der ventrale Anteil vor allem autonome Ruheaktivität (default mode network) kontrolliert, initiiert der dorsale Anteil autonome Reaktionen im Zusammenhang mit affektiv bedeutsamen Verhalten und vermittelt eine Aktivierungsreaktion (bodily arousal). Funktion der Amygdala ist u.a. die emotionale Wichtung sensorischer Stimuli und die Initiierung autonomer, endokriner und motorische Reaktionen in Verbindung mit emotionalem Verhalten. Hypothalamus und Area preoptica bilden eine funktionelle Einheit und wirken als zentraler Integrator autonomer und endokriner Reaktionen zur Adaptation und Aufrechterhaltung der Homöostase (Cersosimo and Benarroch, 2013).

Im Bereich des **Hirnstammes** bildet das periaqueductale Grau (PAG) die Schnittstelle zwischen supratentoriellen und medullären autonomen Regulationszentren und initiiert autonome, somatische und antinozizeptive Reaktionen gegenüber externen Stressoren. Der Nucl. tractus solitarius (NTS) dient als Eingangsstation viszerosensorischer und gustatorischer Afferenzen und gleichzeitig als Ausgangsstation einer Vielzahl medullärer autonomer Reflexe (Baroreflexe, Chemoreflex des Glomus caroticum, pulmonale Dehnungsreflexe). Glutaminerge und katecholaminerge Neurone (C1 Gruppe) im rostralen Anteil der ventrolateralen Medulla (RVLM)

aktivieren direkt sympathische präganglionäre Neurone und kontrollieren so Herzleistung und Gefäßtonus. Kardioinhibitorische Efferenzen des NTS erreichen GABAerge Neurone der kaudalen ventrolateralen Medulla (CVLM) die so den sympathoinhibitorischen Schenkel der arteriellen Baroreflexe bildet. Noradrenerge Neurone (A1 Gruppe) der CVLM modulieren außerdem hypothalamische Funktionen und stimulieren die Vasopressin Ausschüttung. Die medulläre Raphe kontrolliert wesentlich die sympathische Innervation der Haut und somit die Thermoregulation (Morrison, 2001). Respiration und Ventilation unterliegen dem Einfluss autonomer Neurone im Bereich des ventralen (respiratorischen Rhythmogenese) und rostralen (chemosensitives Areal) Medulla oblongata (Benarroch, 2006; Benarroch *et al.*, 2007).

Die o.g. zentralen autonomen Regulationszentren kontrollieren **autonome Effektororgane** durch cholinerge ( $\alpha_3\beta_4$ ACh-Rp) präganglionäre sympathische und parasympathische Neurone. Die sympathischen präganglionären Neurone verlaufen innerhalb der intermediolateralen Säule (IML, Th1 – L2) zu para- und prävertebralen sympathischen Ganglien und modulieren Gefäßtonus (Blutdruckregulation), Hautdurchblutung und Schweißreaktion (Thermoregulation) sowie metabolische Reaktionen gegenüber physischen und psychischen Stressoren. Die parasympathischen präganglionären Neurone liegen im Bereich des Hirnstamms (Nucl. Edinger-Wesphal, Nucleus dorsalis nervi vagi) und des Sakralmarkers (S2-4) sowie in Ganglien (parasympathischer Plexus) in unmittelbarer Nähe der Zielorgane.

## **1.2 Klinische Symptome präganglionärer autonomer Läsionen/ Schädigungen**

Autonome Symptome sind die Folge von Störungen sympathischer (adrenerger), parasympathischer (vagaler) und enterischer Strukturen des peripheren und/oder zentralen Anteils des autonomen Nervensystems auf. Die klinisch nachweisbaren autonomen Symptome infolge präganglionärer Läsionen des zentralen ANS unterscheiden sich allerdings von denen, die nach peripheren postganglionären autonomen Störungen auftreten.

Erkrankungen die mit einer Affektion präganglionärer autonomer Strukturen einhergehen führen typischerweise zu einer Störung der autonomen Reflexverarbeitung. Supratentoriell gelegene Störungen im Bereich der Amygdala beeinträchtigen zum Beispiel die mit dem Fluchtreflex (fight-or-flight response) einhergehende akute Sympathikusaktivierung, die u.a. zu einer Steigerung der Herzleistung, Umverteilung des Blutvolumens (Muskeldurchblutung erhöht, Vasokonstriktion im Bereich der Haut), Tachypnoe und Mydriasis führt (Goldstein and McEwen, 2002). Bilaterale Läsionen im Bereich des ventromedialen präfrontalen Kortex führen zu einer Beeinträchtigung autonomer Reaktionen gegenüber emotional bedeutsamen Reizen (fear conditioning), was klinisch durch einen Verlust der sympathischen Hautantwort (sympathetic skin response) nachweisbar ist (Bechara *et al.*,

2000). Hypothalamische Läsionen, insbesondere im Bereich der medialen präoptischen Area, beeinträchtigen autonome, endokrine und psychomotorische Reaktionen die zur automatischen Korrektur der Körperkerntemperatur innerhalb enger Grenzen notwendig sind. Unmittelbare klinische Relevanz erreicht eine Läsion der ventrolateralen Medulla durch den Ausfall der tonischen Aktivierung vasomotorischer sympathischer präganglionärer Efferenzen. Der resultierende Verlust Baroreflexfunktionen (baroreflex failure) verhindert zum einen die kompensatorische – meist gegenläufige – Kontrolle von Blutdruck, Herzfrequenz und Gefäßwiderstand in Ruhe mit dem Ziel der Aufrechterhaltung der Kreislauffunktion sowie deren unmittelbare Anpassung gegenüber externen (z. Bsp. Orthostase) und internen Störgrößen (z. Bsp. postprandial). Läsionen der VLM führen über eine Schädigung der ventralen respiratorischen Gruppe (ventral respiratory group of the VLM) darüber hinaus zu einer Störung des Atemrhythmus, zu einem verminderten (zentralen) Atemantrieb während Hypercapnie (Neurokinin-1 positiver Neurone des PräBötzinger Komplex) (Gray *et al.*, 2001) und einer verminderten Sympathikus vermittelten Blutdrucksteigerung während Hypoxie (Lipp *et al.*, 2010). Klinische Manifestation einer Läsion pontiner autonomer Bahnen (spinobulbospinaler pathway) ist u.a. die gestörte Koordination von Blasenkonstriktion und Relaxation des externen Sphinkters (detrusorsphincter dyssynergia).

### **1.3 Klinische Symptome postganglionärer autonomer Läsionen / Schädigungen**

Autonome Störungen sind bei einer Vielzahl akuter und chronischer peripherer Neuropathien nachzuweisen, bilden sie das bestimmende klinische Merkmal werden diese Syndrome als Autonome Neuropathie klassifiziert. Der klinische Phänotyp wird maßgeblich durch den Ort der Schädigung (Ganglionopathie, Neuronopathie, Endorgan) und den betroffenen Anteil des peripheren ANS (vagal, adrenerg) bestimmt. Eine Schädigung autonomer Ganglien durch autoimmune oder paraneoplastische Autonome Neuropathien führt durch die Inhibierung der synaptischen Transmission zu einem kombinierten Ausfall vagaler und adrenerger Funktionen und konsekutive zu einer Pandysautonomie, gekennzeichnet durch eine ausgeprägte orthostatische Hypotonie, Herzfrequenzstarre, Gastroparese mit Megakolon, Anhidrose sowie Photophobie infolge eingeschränkter Miosis. Eine selektive Schädigung peripherer autonomer Neurone führt zunächst zu Funktionseinschränkungen im abhängigen Innervationsgebiet. Darüber hinaus bewirkt die Denervierung des (autonomen) Endorgans eine Supersensitivität gegenüber dem entsprechenden Neurotransmitter bzw. seinen Agonisten. Denervation supersensitivity bewirkt bei Patienten mit familiärer Dysautonomie, einer autosomal rezessiven hereditären peripheren small fiber Neuropathie, über eine Zunahme postsynaptischer  $\alpha$ -adrenerger Rezeptoren eine überschießende Blutdruckantwort nach Applikation direkt wirkender Sympathomimetika (z. Bsp. Phenylephrine 25

µg) (Smith and Dancis, 1964). Klinische Anwendung findet das Phänomen bei der Differenzierung einer pharmakologisch oder neurogen (N. oculomotorius) bedingten Mydriasis durch den Pilocarpin Test und bei dem Nachweis postganglionärer Störungen anhand der differentiellen Pressor Wirkung direkter (überschießende Pressorreaktion gegenüber Phenylephrin infolge denervation supersensitivity) und indirekter (verminderter Blutdruckanstieg nach Tyramin infolge geringerer Dichte präsynaptischer postganglionärer Neurotransmitter) Sympathomimetika. Denervierung induziert durch Fehl- und Überbelastung (z. Bsp. erhöhter transmuraler intravenöser Druck) auch strukturelle Veränderungen des Endorgans, die ihrerseits autonome Symptome verstärken oder ihnen entgegenwirken (vgl. 2.3 Venöse Compliance bei Multisystem Atrophie (Lipp *et al.*, 2007)).

#### **1.4 Differentielle prä-/postganglionäre autonome Schädigung im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen**

Die alpha-Synuclein abhängige Neurodegeneration umfasst bei der MSA sowohl die präganglionären sympathischen Neurone der IML (Benarroch *et al.*, 1998) als auch autonomen Zentren im Bereich des Hirnstamms (VLM (Benarroch *et al.*, 2003, 2004; Benarroch *et al.*, 2008), RVLM (Benarroch *et al.*, 1998), Nucl. arcuatus (Benarroch *et al.*, 2001)), des PAG (Benarroch *et al.*, 2009) und des Hypothalamus (Benarroch *et al.*, 2006a). Bei M. Parkinson zeigen vor allem die autonomen Neurone des peripheren Nervensystems in frühen (prä-motorischen) Krankheitsstadien neurodegenerative Veränderungen. Pathologische  $\alpha$ -Syn Ablagerungen wurden in peripheren autonomen Neuronen des Myokards (Iwanaga *et al.*, 1999; Orimo *et al.*, 2007; Orimo *et al.*, 2008), des gastrointestinalen Nervensystems (Minguez-Castellanos *et al.*, 2007; Lebouvier *et al.*, 2010; Pouclet *et al.*, 2012a; Pouclet *et al.*, 2012b; Hilton *et al.*, 2014; Ito *et al.*, 2014), der Speicheldrüsen (Beach *et al.*, 2010; Del Tredici *et al.*, 2010; Cersosimo *et al.*, 2011; Beach *et al.*, 2013; Folgoas *et al.*, 2013) sowie im Bereich dermalen sympathischer Neurone (Donadio *et al.*, 2014; Doppler *et al.*, 2014; Zange *et al.*, 2015b) nachgewiesen. In deutlich geringerer Ausprägung als bei der MSA besteht auch bei dem M. Parkinson eine Affektion autonomer Zentren des Hirnstamms (VLM (Benarroch *et al.*, 2005), Nucl. raphe (Halliday *et al.*, 1990)).

Die kombinierte Untersuchung prä- und postganglionärer sympathischer sudomotorischer Funktionen mittels thermoregulatorischem Schweißtest (TST) und quantitativen sudomotorischen Axonreflex Test (QSART) erlaubt bereits heute die topologische Einordnung neurogener Schweißsekretionsstörungen; bei MSA typischerweise Nachweis eines pathologischen TST bei erhaltenem QSART als Ausdruck einer präganglionären segmentalen/globalen sympathischen Störung (Fealey, 2001; Lipp *et al.*, 2009a). Eine umfassende Testung prä- und postganglionärer autonomer Funktionen könnte neben der quantitativen Bemessung der Erkrankungsprogression

(siehe Lipp et al. (Lipp *et al.*, 2009a)) eine zusätzliche differentialdiagnostische Bedeutung bei neurodegenerativen Erkrankungen erlangen.

## 2. Publikationen

### 2.1 Periphere adrenerge Hypersensitivität als Marker postganglionärer autonomer

#### Denervierung

Lipp, A., Sandroni, P., Low P.A. (2009) Systemic postganglionic adrenergic studies do not distinguish Parkinson's disease from multiple system atrophy. *J Neurol Sci*, 281, 15-19

<https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.03.006>

Eine Störung vegetative-autonomer Funktionen besteht sowohl bei M. Parkinson als auch bei der MSA. Die zugrundeliegende Neurodegeneration ist allerdings bei der MSA auf zentrale und spinale (präganglionäre) autonome Strukturen begrenzt während beim M. Parkinson zusätzlich periphere (postganglionäre) Neurone betroffen sind. Nuklearmedizinische Methoden nutzen diesen pathophysiologischen Unterschied in der Untersuchung der adrenergen Innervation des Myokards (kardiales MIBG Spect) zur Differenzierung von M. Parkinson (reduzierte Tracer Aufnahme) und MSA (regelrechter Befund).

Ein ausgeprägter postganglionärer Verlust monoaminerger Neurotransmitter (Dopamin, Adrenalin, Noradrenalin) sollte zu einer Übersensitivität peripherer Adrenorezeptoren im Bereich von Widerstandsgefäßen führen. Tatsächlich bewirken direkte Adrenorezeptor Agonisten bei Erkrankungen mit peripherer autonomer Neuropathie (z. Bsp.: Pure Autonomic Failure, Diabetische Neuropathie, Autoimmune Autonome Neuropathie) eine übermäßige Blutdruckantwort (Polinsky *et al.*, 1981). Lipp A. *et al.* (Lipp *et al.*, 2009b) haben diesen Befund aufgegriffen und eine pharmakologische Differenzierung von M. Parkinson und MSA untersucht. Dazu wurden die kardiovaskulären Effekte nach direkter (Phenylephrine) und indirekter (Tyramin) Adrenorezeptor Stimulation beider Kollektive und einer altersabhängigen Kontrollgruppe verglichen. Eine postganglionäre Denervierung (M. Parkinson) sollte zu einer Linksverschiebung der Dosis-Wirkungsbeziehung führen, ein Baroreflexversagen (MSA) zu einem vermehrten Anstieg dieser Kurve. Der Ausfall der Baroreflexfunktionen bei MSA führte zu einem übermäßigen Blutdruckanstieg nach direkter und indirekter adrenerger Stimulation. Anders als vermutet gelang es den Autoren nicht eine Linksverschiebung der Dosis-Wirkungsbeziehung als Zeichen einer Denervierungshypersensitivität bei M. Parkinson nachzuweisen. Trotz postganglionärer adrenerger Degeneration induziert Tyramin bei M. Parkinson eine hoch normale Blutdruckantwort. Die eingeschränkte Funktion in postganglionärer autonomen Neuronen wird demnach bei M. Parkinson durch eine postsynaptische Hypersensitivität ausgeglichen. Die Methode eignet sich deshalb nicht für eine frühzeitige Differenzierung von M. Parkinson und MSA.

## 2.2 Osmorezeptor vermittelte Blutdruckregulation bei MSA

Lipp, A., Tank, J., Franke, G., Arnold, G., Luft, FC., Jordan J. (2005) Osmosensitive mechanisms contribute to the water drinking-induced pressor response in humans. *Neurology*, 65, 905-907

<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000176060.90959.36>

Die Ingestion von Wasser induziert bei gesunden Kontrollprobanden eine Steigerung des systemischen Blutdrucks. Dieser durch Wasser induzierte Pressor Effekt geht mit einem Anstieg des Plasma Noradrenalins (Jordan *et al.*, 2000) und einer Erhöhung der sympathischen Nervenaktivität (muscle sympathetic nerve activity – MSNA) (Scott *et al.*, 2001) einher, sodass eine sympathisch vermittelte Regulation zu vermuten ist. In der Tat kann der Blutdruckanstieg nach Wasser Ingestion durch den Ganglienblocker Trimetaphan inhibiert werden. Es bleibt jedoch offen, durch welchen Mechanismus das Trinken von Wasser eine Aktivierung des Sympathikus induziert. Bereits die passive Dehnung der Magenwand (Ballondilatation) führt zu einer Steigerung des Sympathikustonus. Das Ausmaß der sympathischen Aktivierung unterscheidet sich aber nach Ingestion gleicher Volumina von Wasser oder isotoner Kochsalzlösung um den Faktor 2 ( $\Delta\text{SBP}_{\text{Wasser}} = 2 \times \Delta\text{SBP}_{\text{NaCl}}$ ).

Bei der MSA führt die Degeneration präganglionärer adrenerger Neurone zu einem Verlust der Baroreflex vermittelten Blutdruckregulation. Klinisch resultiert eine ausgeprägte orthostatische Dysregulation und eine Supersensitivität gegenüber vasoaktiven Substanzen (Jordan *et al.*, 2002). In der hier vorgestellten Arbeit wird die MSA als Modellerkrankung verwendet um unter Ausschaltung der Baroreflex vermittelten Kompensation den Pressor Effekt nach Ingestion von Wasser zu untersuchen. Dazu wurde zehn Patienten mit klinisch wahrscheinlicher MSA-P einfach-verblindet, randomisiert 500 ml Wasser bzw. 0,9% NaCl über eine nasogastrale Sonde instilliert und die kardiovaskulären Parameter für 50 Minuten kontinuierlich aufgezeichnet. Die Applikation von Wasser induzierte eine Blutdruckreaktion nach etwa 10 Minuten mit einem Maximum von SBP  $8 \pm 9$  mmHg nach etwa 20 Minuten. Die Gabe von NaCl 0,9% verursacht keine signifikante Blutdruckänderung. Weder Wasser noch NaCl 0,9% führten zu einer Änderung der Herzfrequenz. Diese Studie zeigt, dass die durch Wasser Trinken induzierte Blutdruckreaktion ganz Wesentlich über osmosensitive Afferenzen und nicht über Dehnungsrezeptoren in der Magenwand vermittelt wird. Der Verlust der puffernden Wirkung der Baroreflexe führt bei MSA zu einem deutlichen gesteigerten Blutdruckanstieg im Vergleich zu gesunden Kontrollen.

### 2.3 Venöse Compliance bei Multisystem Atrophie

Lipp, A., Sandroni, P., Ahlskog, E., Maraganore, DM., Shults, CW., Low, PA. (2007) Calf venous compliance in multiple system atrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 293, H260-H265

<https://doi.org/10.1152/ajpheart.01208.2006>

In aufrechter Position kommt es zum pooling von 300 – 800 ml Blut im Venensystem der unteren Extremitäten was konsekutiv eine Verminderung der Vorlast und eine Reduktion des Schlagvolumens zur Folge hat. Während unter physiologischen Bedingungen eine Baroreflex vermittelte Steigerung von Herzfrequenz und peripherem Widerstand diese Veränderungen kompensieren, führt bei der MSA die Degeneration postganglionärer adrenerger Neurone zu einem Ausfall der Baroreflex vermittelten Vasokonstriktion was sich klinisch in einer ausgeprägte orthostatische Hypotonie (OH) manifestiert. Der Verlust des peripheren Widerstandes führt u.a. zu einem erhöhten arteriovenösen shunting und intravenösem Druck. Bei Patienten mit eingeschränkter orthostatischer Toleranz wurde in der Tat eine gesteigerte venöse Compliance beschrieben (Tsutsui *et al.*, 2002). In der vorliegenden Arbeit untersuchen Lipp *et al.* (Lipp *et al.*, 2007) den Einfluss der venösen Compliance auf die orthostatische Toleranz von Patienten mit zentraler (MSA) und peripherer (PD) autonomer Dysfunktion. Venöse Compliance wurde im Bereich der distalen unteren Extremität mittels venöser Okklusionsplethysmographie ermittelt. Nach venöser Okklusion führen in zeitlicher Folge venöse Füllung und kapilläre Filtration zu einer Umfangszunahme (venöse Compliance). Die Differenzierung von venöser Compliance, venöser Füllung und kapillärer Filtration erfolgte durch fitting der resultierenden Druck-Volumen Kurve an ein verzögertes proportional-integratives Modell (PI System zweiter Ordnung), einer eigens entwickelnden Methode die robust gegenüber Unschärfen durch die willkürliche Definition (scheinbar) linearer Kurvenanteile ist. Entgegen der initialen Hypothese ist die venöse Compliance bei MSA gegenüber M. Parkinson und gesunden Kontrollen signifikant reduziert. Diese Veränderung beruht im Wesentlichen auf einer verminderten venösen Füllung bei unveränderter kapillärer Filtration. Dieses Ergebnis überrascht, würde doch eine reduzierte venöse Compliance den venösen Rückstrom (Vorlast) begünstigen und der orthostatischen Hypotonie bei MSA entgegenwirken. Tatsächlich zeigen Untersuchungen an arterialisierten Venen (Bypass) ein strukturelles (Migration von glatten Muskelzellen, Intima Hyperplasie) und funktionelles (Veränderung der adrenergen Sensitivität und Endothelium abhängigen Vasodilatation) remodeling, was darauf ausgerichtet ist den chronisch erhöhten transmuralen Druck zu kompensieren und in einer verminderten Compliance resultiert. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind Anlass die aktuellen Therapiestrategien zur Behandlung der orthostatischen Hypotonie bei MSA zu modifizieren: eine externe Kompression durch sog. Venenstrümpfe ist unzureichend; eine aggressive Volumensubstitution verstärkt bei reduzierter Compliance die Hypertonie im Liegen; Ziel der Therapie ist eine Erhöhung des peripheren Widerstandes ohne Verstärkung der Hypertonie im Liegen.

## 2.4 Prospektive Differenzierung von MSA und M. Parkinson mit und ohne autonome Dysregulation

Lipp, A., Sandroni, P., Ahlskog, E., Fealey, R.D., Kimpinski, K., PhD; Iodice, V., Gehrking, T.L., Weigand, S.T., Sletten, D.M., Gehrking, J.A., Nickander, K.K., Singer, W., Maraganore, D.M., Gilman, S., Wenning, G.K., Shults, C.W., Low, PA. (2009) Prospective Differentiation of Multiple System Atrophy From Parkinson Disease, With and Without Autonomic Failure. *Arch Neurol*, 66, 742-750

<https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.71>

Die klinische Differenzierung von Parkinsonsyndromen in frühen Erkrankungsstadien ist selbst für erfahrene Kliniker eine Herausforderung. Das Ansprechen der motorischen Symptome auf eine dopaminerge Therapie gilt als diagnostisches Kriterium des M. Parkinson (Hughes *et al.*, 1992), dennoch berichten 30 – 40% der MSA Patienten (Constantinescu *et al.*, 2007) über transiente positive Effekte einer höher dosierten L-Dopa/Decarboxylase Inhibitor (DDI) Therapie auf die motorischen Symptome. Der Nachweis einer autonomen Dysregulation, führt in der Regel zur Diagnose einer MSA, obwohl in bis zu 60% bei M. Parkinson ebenfalls eine milde und seltener eine ausgeprägte orthostatische Hypotonie nachweisbar ist (Allcock *et al.*, 2004).

Low *et al.* haben in prospektiven Studien gezeigt, dass durch Verwendung quantitativer Methoden eine Differenzierung von M. Parkinson und MSA anhand der Verteilung und des Ausmaßes der autonomen Störungen möglich ist. Grundlage der Differenzierung sind Unterschiede in der zugrundeliegenden Neurodegeneration; während bei M. Parkinson eine prä- und postganglionäre autonome Pathologie vorliegt scheint die Neurodegeneration bei der MSA im Wesentlichen auf präganglionäre Strukturen begrenzt zu sein. Postganglionäre adrenerge Störungen können im Bereich des Myokards selektiv durch <sup>123</sup>I-MIBG Spect dargestellt werden. Eine Unterscheidung von peripherer und zentraler Sudomotorischer Dysfunktion ist durch den quantitativen Sudomotor Axonreflex Test (QSART, anti-/orthodrome Testung peripherer Sudomotorischer Efferenzen) und Thermoregulatory Sweat Test (TST, zentrale und peripherer Efferenzen) möglich. In der vorliegenden Arbeit werden standardisierte Instrumente zur Erfassung autonomer Symptome und klinische autonome Test prospektiv zur Differenzierung von MSA und M. Parkinson mit / ohne autonome Dysfunktion verwendet. Neben funktionellem Status (UMSARS 1) sind vor allem klinische autonome Testung (vagaler, adrenerger und sudomotorischer Funktion) und TST zur Differenzierung von MSA und M. Parkinson geeignet. Die Arbeit bestätigt, dass der alleinige Nachweis einer OH als Zeichen der autonomen Störung bei Parkinson Syndromen unzureichend für die Diagnose MSA ist. Ein follow-up nach 12 Monaten erlaubt den Nachweis der raschen Progression der MSA und erhöht dadurch die Spezifität der autonomen Testung deutlich. Bei M. Parkinson mit autonomer Dysfunktion erlauben ausschließlich klinische Dynamik und Muster der Anhidrose (peripher bei PD-OH; zentral bei MSA) eine sichere Abgrenzung zur MSA.

## 2.5 Chemoreflex und Baroreflex Regulation bei Multisystem Atrophie

Lipp, A., Schmelzer, J.D., Low, P.A., Johnson, B.D., Benarroch, E.E. (2010) Ventilatory and Cardiovascular Responses to Hypercapnia and Hypoxia in Multiple-System Atrophy. *Arch Neurol*, 67, 211-216 <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.321>

Die MSA ist gekennzeichnet durch die Kombination autonom-vegetativer Symptome sowie motorischer (Parkinson Syndrom) und zerebellärer Defizite in unterschiedlicher Ausprägung. Die Degeneration sympathoexzitatorischer Neurone im Bereich des Hirnstamms (rostrale ventrolaterale Medulla) und adrenerger präganglionärer Fasern (IML) führen zu Baroreflexversagen und zu kardiovaskulären Symptomen (OH). Weitere Symptome infolge der Degeneration autonomer Regulationszentren im Hirnstamm sind schlafbezogene Atemstörungen und laryngealer Stridor. Neuropathologische Studien (Benarroch *et al.*, 2007) bestätigen die Degeneration chemosensitiver Zentren im Hirnstamm (pre-Bötzing-Komplex und die medulläre Raphe). Ausgehend von diesen neuropathologischen Daten untersuchen wir in der vorliegenden Arbeit die Chemoreflexsensitivität bei MSA anhand der Effekte von Hypoxie und Hyperkapnie auf respiratorische (Atemzugvolumen, Atemfrequenz, end-tidales PCO<sub>2</sub>/ PO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub>) und kardiovaskuläre (Blutdruck, Herzfrequenz) Parameter.

Im Ergebnis der Studie zeigen MSA Patienten gegenüber Hyperkapnie und Hypoxie (1) eine erhaltene respiratorische Sensitivität und (2) eine signifikant verminderte kardiovaskuläre Reaktionen. Die Diskrepanz zwischen neuropathologisch nachgewiesener Degeneration chemorezeptiver Areale und erhaltener Chemosensitivität ist weiterhin nicht abschließend erklärt. Die große Verteilung chemosensitiver Neurone im Hirnstamm ist eine mögliche Ursache dafür, dass eine Chemoreflexdysfunktion erst in späten Erkrankungsstadien klinisch apparent wird. Demgegenüber könnten in Situationen mit vermindertem Atemantrieb, z. Bsp. im Schlaf, eine Chemoreflexdysfunktion klinisch relevant sein. In der Tat versterben MSA Patienten häufig unerwartet nachts (sudden death) ohne Auftreten typischer Komplikationen. Autonome Dysregulation ist ein unabhängiger Risikofaktor für sudden death (Shimohata *et al.*, 2008; Tada *et al.*, 2009). Der Verlust chemosensitiver Neurone im Hirnstamm (ventrolaterale Medulla, Raphe obscurus und Raphe pallidus) ist bei MSA Patienten die einen plötzlich Tod erleiden signifikant höher als bei Patienten, die an typischen Komplikationen der MSA versterben.

Hypoxie induziert bei gesunden Probanden eine Blutdrucksteigerung. Bei MSA beobachteten wir eine Hypoxie bedingte Vasodilatation, was zusätzlich die Gefahr eines plötzlichen Todes im Schlaf erhöht. Eine Hyperkapnie / Hypoxie induzierte Sympathikusaktivierung könnte bei MSA Patienten aufgrund der gestörten sympathovagalen Balance das Risiko nächtlicher Herzrhythmusstörung ebenfalls erhöhen.

## 2.6 Kardiovaskuläre Effekt von L-Dopa bei M. Parkinson

Noack, C., Schroeder, C., Heusser., K., **Lipp, A.** (2014) Cardiovascular effects of levodopa in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 20, 815-818

<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.04.007>

Die orale Substitution von Levodopa (L-Dopa) erlaubt eine effektive Therapie motorischer Symptome des M. Parkinson. Die Kombination mit einem peripheren Decarboxylase Inhibitor (DDI) führt i - zu einer erhöhten intrazerebralen Bioverfügbarkeit und ii – zu einer Reduktion systemischer Effekte, allen voran kardiovaskulären Nebenwirkungen. Während die Mehrzahl der Arbeiten übereinstimmend eine hypotone Wirkung von L-Dopa/DDI beschreibt, sind die Angaben über weitere kardiovaskuläre Effekte von L-Dopa (Herzfrequenz, Schlagvolumen, peripherer Widerstand) widersprüchlich (siehe Übersicht in Noack et al. (Noack *et al.*, 2014)). Ziel der vorliegenden Arbeit war neben der Quantifizierung des hypotonen Effekts von L-Dopa (oraler Bolus, 200mg L-Dopa / 25 mg Carbidopa) der Nachweis des zugrundeliegenden Mechanismus: Vasodepression oder Kardioinhibition.

Die kontinuierliche, nicht-invasive Messung kardiovaskulärer (Blutdruck, Herzfrequenz, Schlagvolumen) und ventilatorischer Parameter (VE,  $p_{ET}O_2$ ,  $p_{ET}CO_2$ ) bei Patienten mit M. Parkinson vor und nach Ingestion von 200mg Levodopa / 25 mg Carbidopa bestätigt die hypotone Wirkung von LDopa (Bolus 200mg L-Dopa/DDI; SBP -18,5 mmHg).

Durch parallele Bestimmung der Herzleistung (kontinuierlich mittels Imedanzkardiographie [Änderungen des Schlagvolumens] und intermittierend durch SF<sub>2</sub>-Rückatmung [Inertgas Rebreathing Methode, Innor®; pulmonaler kapillärer Blutfluß] wurde gezeigt, dass die L-Dopa abhängige Hypotonie mit einer Verminderung der Auswurfleistung (CO -0,8 L/min) einhergeht während sich der periphere Widerstand (SVR n.s.) nicht signifikant ändert. L-Dopa führt ebenso nicht zu einer signifikanten Modulation vagaler kardialer Efferenzen (Hf unverändert). Eine sekundäre Chemoreflex vermittelte hypotone Kreislaufregulation scheint ebenso unwahrscheinlich da die respiratorischen Parameter (VE, respiratory rate) durch L-Dopa/Carbidopa nicht signifikant beeinflusst wurden. Der gering aber signifikant erhöhte  $p_{ET}CO_2$  unter L-Dopa/Carbidopa führt extrazerebral zu einer vasopressor Reaktion und erklärt den beobachteten Blutdruckabfall nicht.

Die vorliegende Studie belegt, dass L-Dopa/Carbidopa via kardioinhibitorischer Mechanismen zu einer Blutdrucksenkung führt unabhängig von der Gefäßregulation. Offen bleibt, inwieweit dieser negative inotrope Effekt Folge einer lokalen Wirkung von L-Dopa/Carbidopa am Herzen ist oder ob dieser durch zentrale kardioinhibitorische Efferenzen vermittelt wird.

## 2.7 Differenzierung von MSA und M. Parkinson anhand von intraneuronalem phosphoryliertem $\alpha$ -Synuclein

Zange, L., Noack, C., Hahn, K., Stenzel, W., Lipp, A. (2015) Phosphorylated  $\alpha$ -synuclein in skin nerve fibres differentiates Parkinson's disease from multiple system atrophy. *BRAIN*, 138, 2310-2321

<https://doi.org/10.1093/brain/awv138>

In dieser Untersuchung haben wir die Hypothese aus Publikation 2.1 aufgegriffen, nach der eine prospektive Differenzierung von M. Parkinson und MSA auf Grundlage der peripheren, postganglionären autonomen Neurodegeneration möglich sein sollte. Auf funktioneller Ebene ist das durch den Vergleich periphererer (quantitative sudomotor axon reflex [QSART]) und zentraler (thermoregulatory sweat test [TST]) sudomotorischer Funktion möglich (siehe Publikation 2.4).

Dennoch kann eine  $\alpha$ -Synuclein unabhängige Pathologie im Bereich peripherer sudomotorischer Axone (z. Bsp. Polyneuropathie) auch bei der MSA das Befundmuster eines M. Parkinson vortäuschen.

In dieser Arbeit nutzen wir den qualitativen Nachweis von phosphoryliertem  $\alpha$ -Synuclein innerhalb postsynaptischer sudomotorischer Axone in vivo zur Differenzierung von M. Parkinson und MSA. Dazu wurden Hautbiopsien von je 10 Patienten mit M. Parkinson und MSA-P sowie von sechs altersentsprechenden Probanden ohne neurodegenerative Erkrankung histologisch (Nervenfaserdichte) und immunhistochemisch untersucht. Um eine größtmögliche differentialdiagnostische Sicherheit zu erreichen kombinierten wir die klinisch-neurologische Untersuchung mit einem L-Dopa Belastungstest (positiv bei M. Parkinson), einer autonomen Funktionsdiagnostik (zentral autonome Dysfunktion bei MSA) und nuklearmedizinischer Bildgebung (präsynaptische Dopamin Transporter Spect).

Die Innervation autonomer dermaler Strukturen (Schweißdrüsen, Arteriolen und M. arrector pili) wurde semiquantitativ durch anti-PGP 9.5 Färbung untersucht und war bei Patienten mit M. Parkinson signifikant gegenüber MSA und Kontrollen vermindert. Der Nachweis von phosphoryliertem  $\alpha$ -Synuclein (anti-P- $\alpha$ -Syn) gelang bei allen Parkinson Patienten in Nervenfasern mindestens einer dermalen autonomen Zielstruktur. Zum Ausschluss einer unspezifischen Hintergrundfärbung erfolgte eine Doppelfärbung von anti-P- $\alpha$ -Syn und anti-PGP 9.5, die die intraaxonale Lokalisation von phosphoryliertem  $\alpha$ -Synuclein in kutanen Nervenfasern bei M. Parkinson belegt. Die dermalen Nervenfasern von MSA Patienten und Kontrollen zeigten keine positive anti-P- $\alpha$ -Syn Färbung.

Wir haben gezeigt, dass die  $\alpha$ -Synuclein abhängigen Neurodegenerationen bei M. Parkinson zu einer Ablagerung von pathologischem  $\alpha$ -Synuclein in dermalen autonomen Nervenfasern führt. Der isolierte Nachweis von phosphoryliertem  $\alpha$ -Synuclein in postganglionären autonomen Nervenfasern bei M. Parkinson erlaubt darüber hinaus eine sichere Abgrenzung gegenüber der MSA in-vivo.

### 3. Diskussion

Gegenstand meiner Forschungsbemühungen ist die Differenzierung der klinisch ähnlichen aber pathophysiologisch heterogenen Gruppe neurodegenerativer Parkinson Syndrome. Klinisch manifestieren sich diese Erkrankungen durch eine hypokinetisch-rigide Bewegungsstörung die in unterschiedlichem Ausmaß mit autonom-vegetativen, posturalen und neuropsychologischen Symptomen kombiniert ist. Histopathologisches Zeichen dieser neurodegenerativen Erkrankungen sind intrazelluläre Aggregate pathologisch phosphorylierten  $\alpha$ -Synucleins in Form intraneuronaler Lewy Körper (M. Parkinson) bzw. gliärer zytoplasmatischer Einschlüsse (Multisystem Atrophie - MSA). Im Gegensatz zu diesen Lewy Body Erkrankungen (M. Parkinson, MSA) beruht die Neurodegeneration bei der Progressiven Supranukleären Parese (PSP) und der Kortikobasalen Degeneration (Corticobasal Degeneration - CBD) auf der Aggregation von hyperphosphoryliertem Tau Protein (Tauopathie). Trotz der phänomenologisch und pathophysiologischen Gemeinsamkeiten unterscheiden sich die einzelnen Parkinson Syndrome hinsichtlich des klinischen Verlaufs, der Prognose und des Ansprechens der motorischen Symptome gegenüber einer dopaminergen Substitutionstherapie erheblich. In den hier vorgestellten Arbeiten kommen klinisch autonome, immunhistochemische und bildgebende Verfahren mit dem Ziel zur Anwendung neurodegenerative Parkinsonsyndrome, insbesondere M. Parkinson, MSA und PSP, bereits in frühen Erkrankungsstadien zu differenzieren.

Drei der hier vorgestellten Arbeiten (siehe 2.1, 2.5 und 2.7) beschreiben Ausmaß und Phänomenologie der autonomen Dysregulation dieser Parkinson Syndrome. Nicht-motorische autonome Symptome wie orthostatische Hypotonie, neurogene Blasenstörung und erektile Dysfunktion treten regelhaft im Verlauf von MSA und M. Parkinson auf. Etwa  $\frac{2}{3}$  aller M. Parkinson Patienten entwickeln eine orthostatische Hypotonie, die in ca. 20% klinisch apparent wird (Senard *et al.*, 1997). Autonome Funktionsstörungen führen bei der MSA regelhaft zu einer relevanten Einschränkung der Lebensqualität und besitzen einen negativen prädiktiven Wert (Tada *et al.*, 2007; Shimohata *et al.*, 2008). Der Nachweis einer autonomen Dysfunktion allein erlaubt demnach keine ausreichende Differenzierung zwischen MSA und M. Parkinson. Erst die quantitative Bewertung der autonomen Störungen im Verlauf ermöglicht den Nachweis der MSA typischen raschen Progression und erhöht dadurch die Spezifität der autonomen Testung (Lipp *et al.*, 2009a).

Eine Affektion autonomer Neurone tritt bereits in frühen (prä-motorischen) Krankheitsstadien der Parkinson Syndrome auf und betrifft in unterschiedlicher Ausprägung sowohl zentrale als auch periphere sympathische, vagale sowie enterale neuronale Strukturen. Katecholaminerge (Pons [C5] und ventrolaterale Medulla [C1]) und serotonerge (Raphe obscurus und pallidus) Zentren des Hirnstamms projizieren via sympathischer präganglionärer Neurone (intermediolaterale Säule - IML)

zu para- und prävertebralen sympathischen Ganglien und modulieren Gefäßtonus (Blutdruckregulation), Hautdurchblutung und Schweißreaktion (Thermoregulation) sowie metabolische Reaktionen gegenüber physischen und psychischen Stressoren. Die parasymphathischen präganglionären Neurone des Hirnstamms modulieren u.a. kardiovaskuläre Funktion (Nucl. Ambiguus, Nucl. Tractus solitarius) und gastrointestinale Motilität (Nucl. dorsalis vagi). Sakrale parasymphathische

Neurone (Nucl. Onuf) regulieren Sphinktertonus (Rektum, Blase) und Sexualfunktionen. Eine alphaSynuclein abhängige Degeneration präganglionärer autonomer Zentren im Bereich des Hirnstamms besteht bei der MSA (Benarroch *et al.*, 1998; Benarroch *et al.*, 2001; Benarroch *et al.*, 2003, 2004; Benarroch *et al.*, 2008) und geringer ausgeprägt auch bei M. Parkinson (Halliday *et al.*, 1990; Gai *et al.*, 1993; Gai *et al.*, 1995; Benarroch *et al.*, 2005). Bei M. Parkinson wurden zusätzlich alpha-Synuclein Ablagerungen in peripheren autonomen Neuronen im Bereich des Myokards (Iwanaga *et al.*, 1999; Orimo *et al.*, 2007; Orimo *et al.*, 2008), des gastrointestinalen Nervensystems (Minguez-Castellanos *et al.*, 2007; Lebouvier *et al.*, 2010; Pouclet *et al.*, 2012a; Pouclet *et al.*, 2012b; Hilton *et al.*, 2014; Ito *et al.*, 2014), der Speicheldrüsen (Beach *et al.*, 2010; Del Tredici *et al.*, 2010; Cersosimo *et al.*, 2011; Beach *et al.*, 2013; Folgoas *et al.*, 2013) und dermalen sympathischer Neurone (Donadio *et al.*, 2014; Doppler *et al.*, 2014; Zange *et al.*, 2015b) nachgewiesen. Eine standardisierte autonome Testung würde durch die Unterscheidung von prä- und postganglionären autonomen Störungen neben der quantitativen Bemessung der Erkrankungsprogression (siehe Lipp *et al.* (Lipp *et al.*, 2009a)) zusätzliche differentialdiagnostische Bedeutung gewinnen.

#### *Denervation Supersensitivity*

Direkte adrenerge Marker wie MIBG (Braune *et al.*, 1999), Hydroxyephedrine (Raffel *et al.*, 2006) und Fludopa (Goldstein *et al.*, 2000) ermöglichen die Visualisierung der kardialen postganglionären sympathischen Denervierung und werden bereits zur Differenzierung von M. Parkinson und MSA eingesetzt. Eigene Ergebnisse (Zange *et al.*, 2015b) und Daten anderer Gruppen (Tsujioka *et al.*, 2015) zeigen allerdings eine eingeschränkte Spezifität und Sensitivität der kardialen MIBG Bildgebung, insbesondere in frühen Erkrankungsstadien und bei jüngeren Parkinson Patienten. Die chronische Denervierung postganglionärer sympathischer vasomotorischer Efferenzen sollte bei M. Parkinson zu einer kompensatorischen Supersensitivität des nachgeschalteten Gefäßsystems (Endorgan) führen. Wir testeten daraufhin die Hypothese, dass die Pressor Wirkung eines direkt wirkenden  $\alpha$ -adrenergen Agonisten (Phenylephrine) bei M. Parkinson gegenüber MSA (präganglionärer Schaden ohne Supersensitivität am Endorgan) verstärkt ist (Lipp *et al.*, 2009b). Im Ergebnis unserer Arbeit zeigen wir jedoch sowohl bei M. Parkinson als auch bei MSA eine überschießende Blutdruckreaktion nach Phenylephrin-Bolus, unabhängig von der Lokalisation der

autonomen Störung (prä- versus postganglionär). Der zugrundeliegende Pathomechanismus ist allerdings unterschiedlich: postsynaptische Supersensitivität bei M. Parkinson versus Ausfall der Baroreflex vermittelten reflektorischen Vasodilatation / Kardioinhibition bei MSA. Indirekt wirkende adrenerge Agonisten (Tyramin) bedingen die Funktionalität postganglionärer präsynaptischer Strukturen und sollten deshalb bei M. Parkinson weniger effektiv wirken. In unserer Studie zeigen Parkinson Patienten einen mit gesunden Kontrollen vergleichbaren Blutdruckanstieg nach Tyraminbolus, was die Hypothese einer postsynaptischen Supersensitivität indirekt unterstützt. Ein direkter Nachweis einer postsynaptischen Supersensitivität wäre allerdings nur durch eine Bestimmung des Katecholamin spillover oder durch eine Messung an isolierten Rezeptoren (patch clamp) möglich. Zusammenfassend ist eine hinreichend sichere Differenzierung prä- und postsynaptischer Dysautonomien anhand pharmakologischer Tests aufgrund parallel wirkender Kompensationsmechanismen (baroreflex buffering und denervation supersensitivity) nicht möglich.

#### *Chemoreflex-Baroreflex Interaktion*

Die autonome Dysregulation führt bei MSA neben den o.g. kardiovaskulären Symptomen auch zu einer Beeinträchtigung respiratorischer Funktionen wie inspiratorischem Stridor und zentraler Schlafapnoe (Ghorayeb *et al.*, 2005; Vetrugno *et al.*, 2007). In der Tat zeigen postmortale Untersuchungen eine Degeneration chemosensitiver Neurone im Bereich der ventrolateralen Medulla oblongata (Nucl. arcuatus, Nucl. raphe) (Richerson *et al.*, 2005; Benarroch *et al.*, 2007). Der klinische Nachweis einer Chemoreflexdysfunktion bei Lewy-Body Erkrankungen würde eine autonome Beteiligung beweisen (diagnostisches Kriterium der MSA) und dadurch die Differenzierung zwischen MSA-P und M. Parkinson bzw. MSA-C und anderen Ataxie Syndromen (hereditäre spinocerebelläre Ataxie - SCA, idiopathische spät beginnende Ataxie - ILOCA) erleichtern. In der von mir durchgeführten klinisch prospektiven Untersuchung bestätigt sich allerdings die neuropathologisch vermutete Chemodenervierung nicht: MSA Patienten zeigen eine erhaltene respiratorische Sensitivität gegenüber (hyperoxischer) Hyperkapnie und (normokapnischer) Hypoxie (Lipp *et al.*, 2010). Eine mögliche Ursache dieser Diskrepanz neuropathologischer und klinisch-funktioneller Daten ist die große Verteilung und redundante Verschaltung chemosensitiver Neurone im Hirnstamm. Demnach würde eine strukturelle Störung chemosensitiver Neurone erst dann klinisch relevant werden, wenn Ventilation nicht mehr multimodaler Kontrolle (Sprechen, Emotionalität) unterliegt, sondern ausschließlich vom CO<sub>2</sub>/O<sub>2</sub> Partialdruck abhängig ist – zum Beispiel im Schlaf (Dempsey *et al.*, 2004). In der Tat versterben MSA Patienten häufig unerwartet nachts (sudden death) ohne vorheriges Auftreten respiratorischer Komplikationen (Shimohata *et al.*, 2008). Autonome Dysregulation ist ein unabhängiger Risikofaktor für sudden death und der Verlust

chemosensitiver Neurone im Hirnstamm (ventrolaterale Medulla, Raphe obscurus und Raphe pallidus) ist bei MSA Patienten die einen plötzlich Tod erleiden signifikant höher als bei denen, die an typischen Komplikationen der MSA versterben (Shimohata *et al.*, 2008; Tada *et al.*, 2009).

Neben dem Effekt auf Ventilation sind Hypoxie und Hyperkapnie potente Stimulatoren des kardiovaskulären Systems (Halliwill and Minson, 2002; Halliwill, 2003; Halliwill *et al.*, 2003). Die Hyperkapnie assoziierte Sympathikusaktivierung führt bei MSA aufgrund der fehlenden Kompensation durch Baroreflexe zu einer exzessiven Blutdrucksteigerung. Eine zusätzlich bestehende Hypertonie im Liegen – ebenfalls Folge der Baroreflexdysfunktion – verstärkt die Gefahr zerebraler vaskulärer Komplikation. Hypoxie induziert bei gesunden Probanden eine moderate Blutdrucksteigerung. Bei MSA beobachten wir eine Hypoxie bedingte Vasodilatation (Lipp *et al.*, 2010), was zusätzlich die Gefahr eines plötzlichen Todes im Schlaf (sudden death) erhöht. Neben den o.g. kardiovaskulären (Pons [C5] und ventrolaterale Medulla [C1], Raphe pallidus) und chemosensitiven (ventrale Medulla, Nucleus arcuatus) Arealen des Hirnstammes betrifft die der MSA zugrundeliegende Neurodegeneration auch Nervenzellpopulationen die Respiration (Atemrhythmus: preBötzinger Komplex (Benarroch *et al.*, 2003)) und Funktion laryngealer Muskeln (Nucleus ambiguus (Benarroch *et al.*, 2006b)) kontrollieren. Klinische Manifestation von Läsionen im preBötzinger Komplex sind ataktische Atmung und verminderte ventilatorische Reaktion auf Hyperkapnie. Sowohl Denervierung als auch dystone Aktivität laryngealer Muskeln werden als Ursache von inspiratorischem Stridor, einem häufigen Symptom in allen Stadien der MSA (Bannister *et al.*, 1981), diskutiert. Zentrale Atemstörungen (zentrale Schlafapnoe [CSA]) und Stridor provozieren Tachypnoe, erhöhte Muskelaktivität im Schlaf und Tachykardie (Vetrugno *et al.*, 2007). Zusammenfassend erhöht die Kombination von zentraler Ventilations- und Atemstörung im Schlaf (laryngealer Stridor, zentrale Schlafapnoe), nicht kompensierter Sympathikusaktivierung nach Hyperkapnie / Hypoxie sowie gestörter sympathovagale Balance das Risiko nächtlicher Herzrhythmusstörung und plötzlichem Herztod bei MSA erheblich. Das erklärt auch die kontroverse Diskussion über die Indikation einer nicht-invasiven Beatmung bzw. Tracheostomie bei MSA (Jin *et al.*, 2007). Während maschinelle Beatmung die chronische Hypoventilation wirksam verbessert, verhindert die zentrale autonome Dysregulation eine relevante Verbesserung der MSA Prognose.

#### *Nachweis von Phospho-alpha-Synuclein in peripheren autonomen Neuronen*

Die quantitative Charakterisierung kardiovaskulärer, respiratorischer und sudometrischer Funktionen des autonomen Nervensystems erlaubt zwar eine Differenzierung unterschiedlicher Parkinsonsyndrome im Gruppenvergleich, eine individuelle diagnostische Beurteilung ist aufgrund überlappender Abweichung vom jeweiligen Gruppenmittel in der Regel nicht zulässig. Eine

Möglichkeit dieses Problem zu überwinden wäre der qualitative Nachweis eines Parameters, der eine hohe Spezifität für nur ein Parkinsonsyndrom besitzt. Die differenzielle Beteiligung postganglionärer autonomer Neurone bei M. Parkinson, aber nicht MSA, würde einem solchem Parameter entsprechen. Der nuklearmedizinische Nachweis einer kardialen sympathischen Neurodegeneration durch den direkt wirkenden adrenergen Tracer Metaiodobenzylguanidine (<sup>123</sup>I-MIBG) galt lange Zeit als spezifisch für den M. Parkinson (Braune *et al.*, 1999; Orimo *et al.*, 2012). In einer eigenen Serie von 26 Patienten (M. Parkinson: 10, MSA: 10 und Kontrollen:6 (Zange *et al.*, 2015b)) bestand allerdings kein signifikanter Unterschied in der MIBG Aufnahme (H/M-ratio) zwischen MSA und M. Parkinson, darüber hinaus zeigten ein Kontrollproband und vier MSA Patienten unerwartet pathologische MIBG Befunde während bei drei Parkinson Patienten eine unerwartet normale Tracer Aufnahme vorlag. In der Literatur wächst die Zahl ähnlicher Berichte über eine reduzierte Spezifität des kardialen MIBG Spect: verminderte MIBG Aufnahme im Verlauf bei 30% der MSA Patienten (Nagayama *et al.*, 2005; Nagayama *et al.*, 2010); kein signifikanter Unterschied der H/M-ratio zwischen M. Parkinson und MSA-P (Kikuchi *et al.*, 2011); pathologisches kardiales MIBG Spect bei Patient mit Kortikobasalem Syndrom (Mori *et al.*, 2012).

Der direkte Nachweis von pathologisch phosphoryliertem alpha-Synuclein (P- $\alpha$ -Syn), dem neuropathologischen Substrat von Lewy Body Erkrankungen, in peripheren autonomen Neuronen ist ein potentieller Biomarker für M. Parkinson und inzidenzielle Lewy-Body Erkrankung (iLBD). In der Tat zeigen neuropathologische Untersuchungen bei M. Parkinson pathologische P- $\alpha$ -Syn Ablagerungen nicht nur intrazerebral sondern ebenfalls in einer Vielzahl peripherer neurologischer Strukturen: sympathische Neurone im Bereich des Myokards (Iwanaga *et al.*, 1999; Orimo *et al.*, 2007; Orimo *et al.*, 2008), Rückenmarks und Spinalganglien (Beach *et al.*, 2010; Del Tredici *et al.*, 2010), Speicheldrüsen (Del Tredici *et al.*, 2010; Beach *et al.*, 2013) sowie im gastrointestinalen Plexus (Ito *et al.*, 2014). Um den Anforderungen als Biomarker für M. Parkinson zu genügen, sollte P- $\alpha$ -Syn in möglichst einfach zugänglichem neuronalem Gewebe intravital nachzuweisen sein. Wang *et al.* (Wang *et al.*, 2013) beschreiben  $\alpha$ -Synuclein Ablagerungen in vitalen sympathischen dermalen Fasern bei M. Parkinson, in geringerem aber auch bei gesunden Kontrollen. Der positive Nachweis bei Gesunden erklärt sich durch die Verwendung eines unspezifischen Antikörpers der sowohl ubiquitär vorkommendes  $\alpha$ -Synuclein sowie pathologisches P- $\alpha$ -Syn detektiert. Die Verwendung spezifischer anti-P- $\alpha$ -Syn Antikörper erhöht die Aussagekraft der Untersuchung deutlich. In einer eigenen prospektiven Studie (Zange *et al.*, 2015b) wurden Hautstanzbiopsien von Patienten mit M.Parkinson, MSA und gesunden Probanden vergleichbaren Alters gewonnen. Alle Parkinson Patienten zeigten in mindestens einer dermalen autonomen Zielstruktur (Schweißdrüse [Corpus, Ausführungsgang], M. arrector pili, Arteriole) pathologische P- $\alpha$ -Syn Ablagerungen. Die intraneuronale Lage dieser Einschlüsse wurde mittels double-labelling Immunfluorescence

(Kokolorisierung von anti-P- $\alpha$ -Syn und anti-PGP 9.5) nachgewiesen. Die Biopsate der MSA Patienten bzw. Kontroll-Probanden zeigten keine pathologischen P- $\alpha$ -Syn Ablagerungen (Spezifität in dieser Serie 100%).

Unsere Untersuchungsergebnisse bildeten den Ausgangspunkt einer kontroversen Diskussion (Doppler *et al.*, 2014; Tolosa and Vilas, 2015; Zange *et al.*, 2015a) über die Verwendung dermalen P- $\alpha$ -Syn Aggregate als möglichen Biomarker des M. Parkinson. Allerdings erreichten andere prämortale Studien nicht die von uns berichtete hohe Sensitivität; Doppler *et al.* (Doppler *et al.*, 2014) untersuchte Hautbiopsien aus dem Bereich der distalen unteren und oberen Extremitäten und dem Rücken von Parkinson Patienten und weisen in 45% der Fälle P- $\alpha$ -Syn nach. Miki *et al.* (Miki *et al.*, 2010) detektierten in nur 10% der untersuchten Parkinson Patienten P- $\alpha$ -Syn (Hautbiopsie im Bereich der Brustwand), Navarro-Otano (Navarro-Otano *et al.*, 2015) und Kawada (Kawada *et al.*, 2009) konnten kein P- $\alpha$ -Syn in Biopsiematerial aus dem Bereich der distalen unteren / oberen Extremitäten von Parkinson Patienten nachweisen. Eine mit unserer Studie vergleichbare hohe Detektionsrate von P- $\alpha$ -Syn in dermalen autonomen Nervenfasern berichten einzig Donadio *et al.* (Donadio *et al.*, 2014). In dieser Studie wird gleichzeitig ein von proximal nach distal abnehmender Gradient neuronaler P- $\alpha$ -Syn Ablagerungen erkennbar: positiver Nachweis von P- $\alpha$ -Syn in zervikaler Biopsie 100%, in Biopsie der proximalen und distalen unteren Extremität 52% bzw. 24%. Ein weiterer Grund für die hohe Übereinstimmung unserer Ergebnisse und der Daten von Donadio *et al.* ist der verwendete Antikörper – ein monoklonaler Maus Antikörper gerichtet gegen Serin-129-phosphoryliertes Synuclein (Wako, USA). Demgegenüber verwenden Doppler *et al.* (Doppler *et al.*, 2014) einen polyklonalen Kaninchen Antikörper gegen anti-phospho-alpha-synuclein (Covance, Princeton, New Jersey, USA). Die Detektionsrate von dermalen neuronalen P- $\alpha$ -Syn Ablagerungen bei M. Parkinson wird demnach maßgeblich vom Ort der Biopsie (proximo-distaler Gradient), dem verwendeten anti-P- $\alpha$ -Syn Antikörper und der Aufbereitung der Proben (Fixationsdauer und Fixationsmedium) bestimmt. Bevor also die immunhistochemische Analyse von Hautbiopsien als Biomarker für M. Parkinson Verwendung finden kann, müssen standardisierte Methoden zur Materialgewinnung und -aufbereitung definiert werden und die Ergebnisse in größeren prospektiven Studien reproduziert werden.

Doppler *et al.* (Doppler *et al.*, 2014) berichten darüber hinaus über eine überraschend hohe Rate an positiver P- $\alpha$ -Syn Immunreaktivität bei MSA-Patienten (N=9/12), so dass eine sinnvolle differentialdiagnostische Unterscheidung der Synucleinopathien M. Parkinson und MSA zunächst in weite Ferne zu rücken scheint. Die genaue Betrachtung der Daten offenbart die kombinierte Auswertung von P- $\alpha$ -Syn Immunreaktivität in nicht-myelinisierten somatosensiblen Nervenfasern des subepidermalen Plexus sowie adrenergen (autonomen) Fasern. Wird die Analyse auf die P- $\alpha$ -Syn Immunreaktivität autonomer dermalen Nervenfasern beschränkt, bestätigt auch diese Publikation

unsere Ergebnisse: positive P- $\alpha$ -Syn Immunreaktivität innerhalb dermalen autonomen Nervenfasern in 1/12 MSA Patienten vs. 21 von 30 Patienten mit M. Parkinson. Der Bedeutung P- $\alpha$ -Syn positiver Einschlüsse in dermalen somatosensiblen Fasern bei 8/12 MSA Patienten ist derzeit unklar. Der kürzlich publizierte Befund von P- $\alpha$ -Syn Immunreaktivität in peripheren Schwannzellen von MSA Patienten (Nakamura *et al.*, 2015) eröffnet die interessante Hypothese einer peripheren, nicht-neuronalen  $\alpha$ -Synuclein Pathologie bei MSA.

#### *Klinische Präsentation prä- /postganglionärer autonomer Störungen*

Wie bereits dargelegt führt die  $\alpha$ -Synuclein abhängige Degeneration zentraler und peripherer sympathischer, vagaler sowie enteraler autonomer Strukturen bei Lewy-Body Erkrankungen zu einer autonomen Dysregulation die sich klinisch in kardiovaskulären, urologischen, sudomotorischen und respiratorischen Symptomen unterschiedlichen Ausmaßes manifestiert. Die beobachteten autonom-vegetativen Symptome sind zum Teil Ausdruck einer eingeschränkten Fähigkeit der Baroreflexe externe vasoaktive Stimuli adäquat zu kompensieren. Der Pressoreffekt des direkt wirkende  $\alpha$ 1-adrenergen Agonisten Phenylephrin (25 $\mu$ g Bolus) verstärkt sich bei gesunden Probanden im Mittel um das Sechsfache, wenn die puffernde Wirkung der Baroreflexe durch den Ganglienblocker Trimetaphan inhibiert wird (Jordan *et al.*, 2002). Bei der MSA führt der Verlust katecholaminerger Neurone des Hirnstamms (C5 und C1 Region der Medulla) ebenfalls zu einem Ausfall der Baroreflexfunktion: der Pressoreffekt von 25 $\mu$ g Phenylephrin bei MSA (SBP: 25  $\pm$  3.4 mmHg) ist vergleichbar mit dem von gesunden Probanden unter Ganglienblockade (SBP: 22  $\pm$  2.4 mmHg). Die zusätzliche Inhibierung der verbleibenden Baroreflex Efferenzen durch Trimetaphan führt bei MSA zu einer nur geringen (1,5-fachen) Verstärkung der Phenylephrin Wirkung (Jordan *et al.*, 2002), was den erkrankungsbedingten Verlust der Baroreflexfunktion unterstreicht. Auf die mögliche differentialdiagnostische Bedeutung der differenziellen Effekte vasoaktiver Substanzen bei prä- und postganglionären autonomen Störungen wurde in den Publikationen 2.1 und 2.3 eingegangen. Die hohe Suszeptibilität von Patienten mit Baroreflexversagen gegenüber kardiovaskulären Nebenwirkungen bedingt, dass Substanzen die üblicherweise komplikationsarm zur symptomatischen Therapie motorischer Symptome eingesetzt werden hinsichtlich ihrer Kreislaufwirkung überwacht werden müssen. Parkinson Patienten mit einer stabilen L-Dopa Therapie beklagen nur selten klinisch relevante kardiovaskuläre Nebenwirkungen. Dennoch bewirkt ein oraler L-Dopa Bolus in üblicher Dosis (200mg L-Dopa / 25 mg Carbidopa) eine signifikante Blutdrucksenkung (ca. -20 mmHg SBP) (Noack *et al.*, 2014), die bei der Dosierung einer antihypertensiven Komedikation und bei Parkinson Patienten mit ausgeprägter autonomer Dysfunktion (Parkinsons disease with orthostatic hypotension [PD-OH]) berücksichtigt werden muss.

Wir haben außerdem gezeigt, dass der vasopressorische Effekt von L-Dopa auf einer Reduktion der kardialen Auswurfleistung (cardiac output) beruht und nicht auf einer Verminderung des peripheren Widerstands (Noack *et al.*, 2014). Die in der Praxis übliche Versorgung symptomatischer Patienten mit Kompressionstrümpfen ist demnach nicht indiziert, eine Dosisanpassung anti-hypertensiver Substanzen dagegen angezeigt.

Unabhängig von pharmakologisch induzierten Effekten führen selbst physiologische Manöver bei unzureichender Pufferfunktion der Baroreflexe zu klinisch relevanten kardiovaskulären Symptomen. Die neurogene orthostatische Hypotonie (nOH) ist ein typisches autonomes Symptom der MSA, das zum Verlust der Mobilität und dadurch zu einer relevanten Einschränkung der Lebensqualität führt. In beschränktem Umfang kann das Ausmaß der nOH durch Erhöhung des Gefäßwiderstandes (Midodrine (Low *et al.*, 1997)), Verstärkung des Sympathikotonus (Pyridostigmin (Singer *et al.*, 2006), LDOPS (Biaggioni *et al.*, 2015)) und Erhöhung des Plasmavolumens (Fludrocortison (Campbell *et al.*, 1975)) vermindert werden. Parallel zur nOH bewirkt der Ausfall der Baroreflexfunktion eine oft ausgeprägte Hypertonie im Liegen, wodurch die o.g. pharmakologischen Therapiemöglichkeiten der nOH weiter begrenzt werden. Physikalische Therapiemaßnahmen, wie zum Beispiel die externe Kompression des venösen Gefäßbetts, führen nicht zu einer Verstärkung der Hypertonie im Liegen, besitzen aber auch nur einen geringen therapeutischen Effekt. Ziel dieser Maßnahmen (z. Bsp. das Tragen von Kompressionsstrümpfen) ist die Stabilisierung der kardialen Vorlast, die durch Orthostase bedingtes venöses Pooling eingeschränkt ist. In der Tat wurde bei Patienten mit eingeschränkter orthostatischer Toleranz eine gesteigerte venöse Compliance ( $\Delta\text{Volumen}/\Delta\text{Druck}$  Verhältnis) nachgewiesen (Tsutsui *et al.*, 2002). Entgegen dieser Hypothese haben wir bei MSA im Vergleich zu M. Parkinson und gesunden Kontrollen eine signifikant verminderte venöse Compliance nachgewiesen (Lipp *et al.*, 2007). Die Abnahme der Compliance beruht im Wesentlichen auf einer verminderten venösen Füllung bei unveränderter kapillärer Filtration. Tierexperimentelle Daten legen nahe, dass ein chronisch erhöhter transmuraler Druck ein remodeling der Venenwand induziert, was in einer verminderten Compliance resultiert (Beattie *et al.*, 1998; Monos *et al.*, 2003). Der Effekt dieser venösen Adaptation ist aber unzureichend, um den Ausfall der Baroreflex vermittelten Vasokonstriktion und dem konsekutiv reduzierten Gefäßwiderstand im arteriellen Schenkel auszugleichen. Eine kreislaufwirksame externe Vasokompression zur Behandlung der nOH muss deshalb so ausgeprägt sein, dass das arterielle Gefäßbett erreicht wird (anti-G suit (Elizondo *et al.*, 1996)) oder einen Bereich umfassen, der ein erheblich höheres Pooling-Volumen aufweist als das der unteren Extremitäten - zum Beispiel das abdominelle Gefäßbett (Denq *et al.*, 1997).

Orale Nahrungsaufnahme induziert ebenso wie Lagewechsel eine Kaskade kardiovaskulärer Veränderungen – Steigerung von kardialem Schlagvolumen und mesenterialem Blutfluss sowie Verminderung des Gesamtgefäßwiderstandes – die darauf ausgerichtet sind, den systemischen

arteriellen Blutdruck konstant zu halten (Fagius and Berne, 1994). Bereits in frühen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass die physiologische Kreislaufwirkung der Nahrungsaufnahme durch eine Erhöhung der sympathischen Nervenaktivität (Fagius and Berne, 1994) und Plasmakatecholamin Konzentration (v.a. Noradrenalin) vermittelt wird (Cox *et al.*, 1995). Ist die sympathische Reflexantwort aufgrund zentraler (Baroreflexversagen bei MSA) oder peripherer autonomer Störungen (autonome Neuropathie bei M. Parkinson und Diabetes mellitus) eingeschränkt, verursacht orale Nahrungsaufnahme bei Betroffenen einen signifikanten Blutdruckabfall – eine postprandiale Hypotonie (PPH). Das Risiko dieser autonomen Dysregulation ist unter geriatrischen und hospitalisierten Patienten, bei Diabetes mellitus und bereits in der Frühphase neurodegenerativer Parkinsonsyndrome erhöht. In einer Serie von de-novo Parkinson Patienten entwickelten 17/37 (46%) nach oraler Glucose Belastung eine postprandiale Hypotonie (Umehara *et al.*, 2014).

Im Unterschied zur oralen Aufnahme von kalorienhaltigen Nahrungsmitteln führt das Trinken von Wasser zu keiner (Fagius and Berne, 1994) oder einer nur geringen Steigerung der sympathischen Nervenaktivität (Scott *et al.*, 2001). Die Ursachen dafür sind nicht ausreichend klar, möglicherweise beeinflussen kalorienhaltige Nahrung und Wasser den mesenterialen Blutfluss unterschiedlich. Dennoch zeigen zwei Studien (Jordan *et al.*, 2000; Scott *et al.*, 2001) übereinstimmend einen positiven, dosisabhängigen Effekt von Wassertrinken auf den peripheren Gefäßwiderstand und die Konzentration der Plasmakatecholamine bei gesunden Probanden, ohne dass signifikante Veränderungen von systemischem Blutdruck oder Herzfrequenz beobachtet wurden. Fehlt die puffernde Wirkung der Baroreflexe führt die Ingestion von Wasser zu einer signifikanten Blutdrucksteigerung, die im Wesentlichen auf einer Zunahme des Gefäßwiderstandes beruht (Cariga and Mathias, 2001) und die durch Blockade der sympathischen Efferenzen (Ganglienblockade durch Trimetaphan) vollständig supprimiert wird (Jordan *et al.*, 2000). Wir konnten außerdem zeigen, dass dieser Wasser induzierte Pressoreffekt über gastrale osmosensitive Afferenzen vermittelt wird, da die Ingestion gleicher Volumina NaCl 0,9% keine signifikanten Blutdruckänderungen provozierte (Lipp *et al.*, 2005). Die verstärkte hämodynamische Wirkung von Wassertrinken bei Patienten mit Baroreflexdysfunktion eröffnet eine einfache und nebenwirkungsfreie Therapie der postprandialen Hypotonie; innerhalb einer Studie reduzierte das Trinken von 350ml Wasser vor der Nahrungsaufnahme die postprandiale Hypotonie signifikant (PPH ohne Wassertrinken: -32/-16 mmHg; PPH nach Wassertrinken: -19/-14 mmHg). Dieser Effekt war über die Dauer der Studie (Tag 7, PPH nach Wassertrinken: -16/-5 mmHg) und einem langfristig beobachteten Patienten auch nach 585 Tagen äquivalent nachweisbar (Deguchi *et al.*, 2007).

## 4. Zusammenfassung

Die vorgestellten Arbeiten untersuchen die funktionelle und strukturelle Integrität von zentralen (präganglionären) und peripheren (postganglionären) Anteilen des autonomen Nervensystems bei neurodegenerativen Erkrankungen.

In einer Arbeit (2.4) untersuchen wir prospektiv die Schwere, die Verteilung und die Dynamik vegetativer-autonomer Symptome bei unterschiedlichen neurodegenerativen Erkrankungen. Wir können zeigen, dass der alleinige Nachweis einer neurogenen orthostatischen Hypotonie nicht ausreichend sicher zwischen den Lewy-Body Syndromen M. Parkinson und MSA unterscheidet. Demgegenüber zeigen Verteilung (prä- versus postganglionär) und Dynamik einer Anhidrose (1 Jahr follow-up) einen deutlich höheren prädiktiven Wert für die Diagnose MSA als die übliche Beurteilung der motorischen Symptome (UPDRS, UMSARS).

Aus methodischen Gründen ist die klinische Evaluation autonomer Funktionen im Wesentlichen auf die Analyse kardiovaskuläre Parameter wie Herzfrequenz, Blutdruck, Schlagvolumen und periphere Gefäßwiderstand begrenzt. In einer zweiten Arbeit (2.5) untersuchen wir die Chemoreflex-Baroreflex Interaktion bei MSA und M. Parkinson. Trotz des neuropathologisch nachgewiesenen Verlusts chemorezeptiver Neurone im Bereich der ventralen Medulla und der Raphe ist die Chemoreflexsensitivität gegenüber Hypoxie und Hyperkapnie bei der MSA erhalten. Die gestörte Baroreflexfunktion verhindert allerdings eine physiologische Anpassung kardiovaskulärer Parameter an Hypoxie und Hyperkapnie. In unserer Studie zeigen MSA Patienten eine paradoxe Blutdrucksenkung infolge Hypoxie im Gegensatz zu der Pressor Reaktion gesunder Kontrollen. Die Kombination von schlafbezogener Atemstörung (Hypoventilation) und ungebremster Hyperkapnie bedingter Sympathoexzitation steigert das Risiko nächtlicher Herzrhythmusstörungen bei MSA Patienten zusätzlich.

Zwei der vorgestellten Arbeiten (2.1. & 2.3.) untersuchen die funktionellen Änderungen die sich im arteriellen und venösen Gefäßbett infolge einer chronischen peripheren, postganglionären autonomen Neuropathie entwickeln. Wir zeigen, dass trotz der Degeneration postganglionärer präsynaptischer vasomotorischer Neurone, die karovaskuläre Wirkung eines indirekt wirkenden  $\alpha_2$ -adrenergen Agonisten (Tyramin) bei M. Parkinson - entgegen der initialen Hypothese - normal bis gesteigert ist. Als Ursache dafür identifizieren wir den Effekt, dass eine chronisch verminderte präsynaptische Neurotransmitter Freisetzung postsynaptisch zu einer kompensatorischen Steigerung der Rezeptor Expression führt (denervation supersensitivity). Demnach führt sowohl eine periphere (postganglionäre) als auch zentrale (präganglionäre) autonome Neuropathie zur einer erhöhten Suszeptibilität gegenüber vasoaktiven Substanzen, wenngleich sich der zugrundeliegende

Mechanismus unterscheidet: postganglionär – denervation supersensitivity; präganglionär – fehlende Pufferung durch Baroreflexe.

Die orthostaseabhängige Volumenüberladung des Venensystems der unteren Extremitäten (venous pooling) wird als ein Mechanismus der neurogenen orthostatischen Hypotonie diskutiert. In unserer Studie zeigen wir allerdings, dass der chronische erhöhte transmurale Venendruck weder zu einer erhöhten kapillären Filtration (Ödemverstärkung) noch zu einer Distension des Venensystems (venous pooling) führt. MSA Patienten erreichen durch strukturelles und funktionelles remodeling im Bereich der Venenwand sogar eine Reduktion der druckabhängigen Volumenzunahme (Compliance Abnahme). Unsere Ergebnisse erklären die geringe therapeutische Wirksamkeit einer externen Venenkompression (Kompressionsstrümpfe) bei nOH.

Zwei weitere hier vorgestellte Arbeiten (**2.2 & 2.6**) untersuchen die klinischen Auswirkungen einer zentralen autonomen Dysregulation, insbesondere den Verlust der baroreflexabhängigen Kompensation physiologischer und pharmakologischer Stimuli. Orale Nahrungsaufnahme führt bei gesunden Probanden zu einer Reduktion von peripherem Widerstand sowie einer Steigerung von Schlagvolumen und mesenterialem Blutfluss – optimiert den systemischen Blutdruck konstant zu halten. Wir zeigen, dass die hämodynamischen Effekte des Wassertrinkens über osmosensitive gastrale Afferenzen vermittelt werden. Der Ausfall der zentralen baroreflexabhängigen autonomen Regulation führt bei der MSA zu einer überschießenden Kreislaufreaktion nach Wassertrinken die durch experimentelle zentrale autonome Defferenzierung (Ganglienblockade mit Trimetaphan) vollständig supprimiert wird. Die Läsion zentraler autonomer Neurone führt nicht nur zu vegetativen Negativsymptomen (nOH, Anhidrose etc.) sondern auch zu der Unfähigkeit die hämodynamischen Effekte externer Reize wirksam zu kompensieren (vegetativer Sturm). Eine klinische Relevanz erreicht diese vasogene Supersensitivität bei der Verwendung von Pharmaka, die bei vegetativ unauffälligen Patienten keine klinisch apparente Kreislaufwirksamkeit entfalten.

In unsere Studie führt ein L-Dopa Bolus in üblicher Dosierung (200mg) bei Parkinson Patienten zu einer signifikanten Blutdruckreduktion (ca. -20 mmHg). Wir zeigen, dass der blutdrucksenkende Effekt von L-Dopa im Wesentlichen durch kardiainhibitorische und nicht vasodepressive Mechanismen vermittelt wird. Das parallele Auftreten von Herzinsuffizienz, Hypertonie und M. Parkinson führt in dieser geriatrischen Patientengruppe nahezu unausweichlich zu einer Kombination negativ inotroper Substanzen:  $\beta$ -adrenen Inhibitoren zur Therapie der myokardialen Insuffizienz und Dopaminergika zur Verbesserung der hypokinetisch-rigiden Bewegungsstörung. Unsere Studienergebnisse belegen die Notwendigkeit einer multidisziplinären Therapieplanung bei betroffenen Patienten.

Die quantitative Bewertung und der statistische Vergleich klinischer Parameter (Erkrankungs- / Symptomschwere, Progressionsgeschwindigkeit, etc.) offenbart zwar signifikante Unterschiede zwischen den diagnostischen Subgruppen der Parkinsonsyndrome, auf individueller Ebene ist die Diagnostische Sicherheit jedoch deutlich geringer. In der letzten hier vorgestellten Arbeit **(2.7)** versuchen wir die Nachteile einer quantitativen Analyse durch die qualitative Bestimmung eines hoch spezifischen Biomarkers zu überwinden. Durch den Nachweis von phosphoryliertem alpha-Synuclein (P- $\alpha$ -Syn) in dermalen Nervenfasern haben wir die klinische Diagnose eines M. Parkinson bereits in-vivo mit histopathologischer Sicherheit bestätigen können. Der Nachweis von P- $\alpha$ -Syn in peripheren Nervenfasern, die dermale autonome Zielstrukturen innervieren (Schweißdrüse, M. arector pili und Arteriolen), bestätigt die Läsion postganglionärer autonomer Nervenfasern bei M. Parkinson. Das vollständige Fehlen einer anti-P- $\alpha$ -Syn Immunreaktivität in dermalen autonomen Nervenfasern bei MSA und Patienten ohne neurodegenerative Erkrankung erlaubt eine sichere Differenzierung der einzelnen Parkinsonsyndrome MSA und M. Parkinson in vivo.

## 5. Literaturverzeichnis

- Allcock LM, Ulliyart K, Kenny RA, Burn DJ. Frequency of orthostatic hypotension in a community based cohort of patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(10): 1470-1.
- Bannister R, Gibson W, Michaels L, Oppenheimer DR. Laryngeal abductor paralysis in multiple system atrophy. A report on three necropsied cases, with observations on the laryngeal muscles and the nuclei ambiguus. *Brain* 1981; 104(2): 351-68.
- Beach TG, Adler CH, Dugger BN, Serrano G, Hidalgo J, Henry-Watson J, *et al.* Submandibular gland biopsy for the diagnosis of Parkinson disease. *Journal of neuropathology and experimental neurology* 2013; 72(2): 130-6.
- Beach TG, Adler CH, Sue LI, Vedders L, Lue L, White III CL, *et al.* Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol* 2010; 119(6): 689-702.
- Beattie DK, Gosling M, Davies AH, Powell JT. The effects of potassium channel openers on saphenous vein exposed to arterial flow. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998; 15(3): 244-9.
- Bechara A, Damasio H, Damasio AR. Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex* 2000; 10(3): 295-307.
- Benarroch EE. Brainstem respiratory control: Substrates of respiratory failure of multiple system atrophy. *Mov Disord* 2006.
- Benarroch EE, Schmeichel AM, Dugger BN, Sandroni P, Parisi JE, Low PA. Dopamine cell loss in the periaqueductal gray in multiple system atrophy and Lewy body dementia. *Neurology* 2009; 73(2): 106-12.
- Benarroch EE, Schmeichel AM, Low PA, Boeve BF, Sandroni P, Parisi JE. Involvement of medullary regions controlling sympathetic output in Lewy body disease. *Brain* 2005; 128(Pt 2): 338-44.
- Benarroch EE, Schmeichel AM, Low PA, Parisi JE. Depletion of ventromedullary NK-1 receptor-immunoreactive neurons in multiple system atrophy. *Brain* 2003; 126(Pt 10): 2183-90.
- Benarroch EE, Schmeichel AM, Low PA, Parisi JE. Involvement of medullary serotonergic groups in multiple system atrophy. *Ann Neurol* 2004; 55(3): 418-22.
- Benarroch EE, Schmeichel AM, Low PA, Parisi JE. Depletion of putative chemosensitive respiratory neurons in the ventral medullary surface in multiple system atrophy. *Brain* 2007; 130(Pt 2): 469-75.
- Benarroch EE, Schmeichel AM, Low PA, Sandroni P, Parisi JE. Loss of A5 noradrenergic neurons in multiple system atrophy. *Acta Neuropathol* 2008; 115(6): 629-34.
- Benarroch EE, Schmeichel AM, Parisi JE. Depletion of cholinergic neurons of the medullary arcuate nucleus in multiple system atrophy. *Auton Neurosci* 2001; 87(2-3): 293-9.
- Benarroch EE, Schmeichel AM, Sandroni P, Low PA, Parisi JE. Differential involvement of hypothalamic vasopressin neurons in multiple system atrophy. *Brain* 2006a.

- Benarroch EE, Schmeichel AM, Sandroni P, Low PA, Parisi JE. Involvement of vagal autonomic nuclei in multiple system atrophy and Lewy body disease. *Neurology* 2006b; 66(3): 378-83.
- Benarroch EE, Smithson IL, Low PA, Parisi JE. Depletion of catecholaminergic neurons of the rostral ventrolateral medulla in multiple systems atrophy with autonomic failure. *Ann Neurol* 1998; 43(2): 156-63.
- Biaggioni I, Freeman R, Mathias CJ, Low P, Hewitt LA, Kaufmann H, *et al.* Randomized withdrawal study of patients with symptomatic neurogenic orthostatic hypotension responsive to droxidopa. *Hypertension* 2015; 65(1): 101-7.
- Braune S, Reinhardt M, Schnitzer R, Riedel A, Lucking CH. Cardiac uptake of [123I]MIBG separates Parkinson's disease from multiple system atrophy. *Neurology* 1999; 53(5): 1020-5.
- Campbell IW, Ewing DJ, Clarke BF. 9-Alpha-fluorohydrocortisone in the treatment of postural hypotension in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 1975; 24(4): 381-4.
- Cariga P, Mathias CJ. Haemodynamics of the pressor effect of oral water in human sympathetic denervation due to autonomic failure. *Clin Sci (Lond)* 2001; 101(3): 313-9.
- Cersosimo MG, Benarroch EE. Central control of autonomic function and involvement in neurodegenerative disorders. *Handb Clin Neurol* 2013; 117: 45-57.
- Cersosimo MG, Perandones C, Micheli FE, Raina GB, Beron AM, Nasswetter G, *et al.* Alpha-synuclein immunoreactivity in minor salivary gland biopsies of Parkinson's disease patients. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2011; 26(1): 188-90.
- Constantinescu R, Richard I, Kurlan R. Levodopa responsiveness in disorders with parkinsonism: a review of the literature. *Mov Disord* 2007; 22(15): 2141-8; quiz 295.
- Cox HS, Kaye DM, Thompson JM, Turner AG, Jennings GL, Itsiopoulos C, *et al.* Regional sympathetic nervous activation after a large meal in humans. *Clin Sci (Lond)* 1995; 89(2): 145-54.
- Deguchi K, Ikeda K, Sasaki I, Shimamura M, Urai Y, Tsukaguchi M, *et al.* Effects of daily water drinking on orthostatic and postprandial hypotension in patients with multiple system atrophy. *J Neurol* 2007; 254(6): 735-40.
- Del Tredici K, Hawkes CH, Ghebremedhin E, Braak H. Lewy pathology in the submandibular gland of individuals with incidental Lewy body disease and sporadic Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2010; 119(6): 703-13.
- Dempsey JA, Smith CA, Przybylowski T, Chenuel B, Xie A, Nakayama H, *et al.* The ventilatory responsiveness to CO(2) below eupnoea as a determinant of ventilatory stability in sleep. *J Physiol* 2004; 560(Pt 1): 1-11.
- Denq JC, Opfer-Gehrking TL, Giuliani M, Felten J, Convertino VA, Low PA. Efficacy of compression of different capacitance beds in the amelioration of orthostatic hypotension. *Clin Auton Res* 1997; 7(6): 321-6.
- Donadio V, Incensi A, Leta V, Giannoccaro MP, Scaglione C, Martinelli P, *et al.* Skin nerve alphasynuclein deposits: A biomarker for idiopathic Parkinson disease. *Neurology* 2014.
- Doppler K, Ebert S, Üçeyler N, Trenkwalder C, Ebentheuer J, Volkmann J, *et al.* Cutaneous neuropathy in Parkinson's disease: a window into brain pathology. *Acta neuropathologica* 2014: 1-11.

- Elizondo LL, Doerr DF, Sims MA, Hoffer GW, Convertino VA. Application of USAF G-suit technology for clinical orthostatic hypotension: a case study. *Aviat Space Environ Med* 1996; 67(4): 344-50.
- Fagius J, Berne C. Increase in muscle nerve sympathetic activity in humans after food intake. *Clin Sci (Lond)* 1994; 86(2): 159-67.
- Fealey RD. Combined use of the Thermoregulatory Sweat Test and the Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test clearly distinguishes autonomic failure due to multiple system atrophy from dysautonomia of Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 56(A): 422.
- Folgoas E, Lebouvier T, Leclair-Visonneau L, Cersosimo M-G, Barthelaix A, Derkinderen P, *et al.* Diagnostic value of minor salivary glands biopsy for the detection of Lewy pathology. *Neuroscience Letters* 2013; 551(0): 62-4.
- Gai WP, Blessing WW, Blumbergs PC. Ubiquitin-positive degenerating neurites in the brainstem in Parkinson's disease. *Brain* 1995; 118 ( Pt 6): 1447-59.
- Gai WP, Geffen LB, Denoroy L, Blessing WW. Loss of C1 and C3 epinephrine-synthesizing neurons in the medulla oblongata in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1993; 33(4): 357-67.
- Ghorayeb I, Bioulac B, Tison F. Sleep disorders in multiple system atrophy. *J Neural Transm* 2005; 112(12): 1669-75.
- Gibb WR, Poewe WH. The centenary of Friederich H. Lewy 1885-1950. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1986; 12(3): 217-22.
- Goldstein DS, Holmes C, Li ST, Bruce S, Metman LV, Cannon RO, III. Cardiac sympathetic denervation in Parkinson disease. *Ann Intern Med* 2000; 133(5): 338-47.
- Goldstein DS, McEwen B. Allostasis, homeostats, and the nature of stress. *Stress* 2002; 5(1): 55-8.
- Graham JG, Oppenheimer DR. Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1969; 32(1): 28-34.
- Gray PA, Janczewski WA, Mellen N, McCrimmon DR, Feldman JL. Normal breathing requires preBotzinger complex neurokinin-1 receptor-expressing neurons. *Nat Neurosci* 2001; 4(9): 927-30.
- Halliday GM, Blumbergs PC, Cotton RG, Blessing WW, Geffen LB. Loss of brainstem serotonin- and substance P-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain Res* 1990; 510(1): 104-7.
- Halliwill JR. Hypoxic regulation of blood flow in humans. Skeletal muscle circulation and the role of epinephrine. *Adv Exp Med Biol* 2003; 543: 223-36.
- Halliwill JR, Minson CT. Effect of hypoxia on arterial baroreflex control of heart rate and muscle sympathetic nerve activity in humans. *J Appl Physiol* 2002; 93(3): 857-64.
- Halliwill JR, Morgan BJ, Charkoudian N. Peripheral chemoreflex and baroreflex interactions in cardiovascular regulation in humans. *J Physiol* 2003; 552(Pt 1): 295-302.
- Hilton D, Stephens M, Kirk L, Edwards P, Potter R, Zajicek J, *et al.* Accumulation of  $\alpha$ -synuclein in the bowel of patients in the pre-clinical phase of Parkinson's disease. *Acta neuropathologica* 2014; 127(2): 235-41.

- Hornykiewicz O. A brief history of levodopa. *J Neurol* 2010; 257(Suppl 2): S249-52.
- Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology* 1992; 42(6): 1142-6.
- Ito S, Takao M, Hatsuta H, Kanemaru K, Arai T, Saito Y, *et al.* Alpha-synuclein immunohistochemistry of gastrointestinal and biliary surgical specimens for diagnosis of Lewy body disease. *International journal of clinical and experimental pathology* 2014; 7(4): 1714-23.
- Iwanaga K, Wakabayashi K, Yoshimoto M, Tomita I, Satoh H, Takashima H, *et al.* Lewy body-type degeneration in cardiac plexus in Parkinson's and incidental Lewy body diseases. *Neurology* 1999; 52(6): 1269-71.
- Jin K, Okabe S, Chida K, Abe N, Kimpara T, Ohnuma A, *et al.* Tracheostomy can fatally exacerbate sleepdisordered breathing in multiple system atrophy. *Neurology* 2007; 68(19): 1618-21.
- Jordan J, Shannon JR, Black BK, Ali Y, Farley M, Costa F, *et al.* The pressor response to water drinking in humans : a sympathetic reflex? *Circulation* 2000; 101(5): 504-9.
- Jordan J, Tank J, Shannon JR, Diedrich A, Lipp A, Schroder C, *et al.* Baroreflex buffering and susceptibility to vasoactive drugs. *Circulation* 2002; 105(12): 1459-64.
- Kawada M, Tamada Y, Simizu H, Yanagishita T, Yamashita N, Ishida N, *et al.* Reduction in QSART and vasoactive intestinal polypeptide expression in the skin of Parkinson's disease patients and its relation to dyshidrosis. *J Cutan Pathol* 2009; 36(5): 517-21.
- Kikuchi A, Baba T, Hasegawa T, Sugeno N, Konno M, Takeda A. Differentiating Parkinson's disease from multiple system atrophy by [123I] meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy and olfactory test. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17(9): 698-700.
- Lebouvier T, Neunlist M, Bruley des Varannes S, Coron E, Drouard A, N'Guyen JM, *et al.* Colonic biopsies to assess the neuropathology of Parkinson's disease and its relationship with symptoms. *PloS one* 2010; 5(9): e12728.
- Lipp A, Sandroni P, Ahlskog JE, Fealey RD, Kimpinski K, Iodice V, *et al.* Prospective differentiation of multiple system atrophy from Parkinson disease, with and without autonomic failure. *Arch Neurol* 2009a; 66(6): 742-50.
- Lipp A, Sandroni P, Ahlskog JE, Maraganore DM, Shults CW, Low PA. Calf Venous Compliance in Multiple System Atrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007.
- Lipp A, Sandroni P, Low PA. Systemic postganglionic adrenergic studies do not distinguish parkinson's disease from multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 2009b; 281(1-2): 15-9.
- Lipp A, Schmelzer JD, Low PA, Johnson BD, Benarroch EE. Ventilatory and cardiovascular responses to hypercapnia and hypoxia in multiple-system atrophy. *Arch Neurol* 2010; 67(2): 211-6.
- Lipp A, Tank J, Franke G, Arnold G, Luft FC, Jordan J. Osmosensitive mechanisms contribute to the water drinking-induced pressor response in humans. *Neurology* 2005; 65(6): 905-7.
- Litvan I, Hauw JJ, Bartko JJ, Lantos PL, Daniel SE, Horoupian DS, *et al.* Validity and reliability of the preliminary NINDS neuropathologic criteria for progressive supranuclear palsy and related disorders. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996; 55(1): 97-105.

- Low PA, Gilden JL, Freeman R, Sheng KN, McElligott MA. Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension. A randomized, double-blind multicenter study. Midodrine Study Group. *JAMA* 1997; 277(13): 1046-51.
- Miki Y, Tomiyama M, Ueno T, Haga R, Nishijima H, Suzuki C, *et al.* Clinical availability of skin biopsy in the diagnosis of Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2010; 469(3): 357-9.
- Minguez-Castellanos A, Chamorro CE, Escamilla-Sevilla F, Ortega-Moreno A, Rebollo AC, Gomez-Rio M, *et al.* Do alpha-synuclein aggregates in autonomic plexuses predate Lewy body disorders?: a cohort study. *Neurology* 2007; 68(23): 2012-8.
- Monos E, Lorant M, Dornyei G, Berczi V, Nadasy G. Long-term adaptation mechanisms in extremity veins supporting orthostatic tolerance. *News Physiol Sci* 2003; 18: 210-4.
- Mori K, Iwasaki Y, Ito M, Mimuro M, Yoshida M. [Decreased myocardial uptake of metaiodobenzylguanidine in an autopsy-confirmed case of corticobasal degeneration with Lewy bodies restricted to the sympathetic ganglia]. *Rinsho Shinkeigaku* 2012; 52(6): 405-10.
- Morrison SF. Differential control of sympathetic outflow. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 281(3): R683-98.
- Nagayama H, Hamamoto M, Ueda M, Nagashima J, Katayama Y. Reliability of MIBG myocardial scintigraphy in the diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(2): 249-51.
- Nagayama H, Ueda M, Yamazaki M, Nishiyama Y, Hamamoto M, Katayama Y. Abnormal cardiac [(123)I]-meta-iodobenzylguanidine uptake in multiple system atrophy. *Mov Disord* 2010; 25(11): 1744-7.
- Nakamura K, Mori F, Kon T, Tanji K, Miki Y, Tomiyama M, *et al.* Filamentous aggregations of phosphorylated alpha-synuclein in Schwann cells (Schwann cell cytoplasmic inclusions) in multiple system atrophy. *Acta Neuropathol Commun* 2015; 3: 29.
- Navarro-Otano J, Casanova-Molla J, Morales M, Valls-Sole J, Tolosa E. Cutaneous autonomic denervation in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2015; 122(8): 1149-55.
- Noack C, Schroeder C, Heusser K, Lipp A. Cardiovascular effects of levodopa in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20(8): 815-8.
- Orimo S, Suzuki M, Inaba A, Mizusawa H. 123I-MIBG myocardial scintigraphy for differentiating Parkinson's disease from other neurodegenerative parkinsonism: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18(5): 494-500.
- Orimo S, Takahashi A, Uchihara T, Mori F, Kakita A, Wakabayashi K, *et al.* Degeneration of cardiac sympathetic nerve begins in the early disease process of Parkinson's disease. *Brain Pathol* 2007; 17(1): 24-30.
- Orimo S, Uchihara T, Nakamura A, Mori F, Kakita A, Wakabayashi K, *et al.* Axonal-synuclein aggregates herald centripetal degeneration of cardiac sympathetic nerve in Parkinson's disease. *Brain* 2008; 131(3): 642-50.
- Papp MI, Kahn JE, Lantos PL. Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome). *J Neurol Sci* 1989; 94(1-3): 79-100.

- Parkinson J. *Essay on the Shaking Palsy*. London: Neely & Jones, Sherwood; 1817.
- Polinsky RJ, Kopin IJ, Ebert MH, Weise V. Pharmacologic distinction of different orthostatic hypotension syndromes. *Neurology* 1981; 31(1): 1-7.
- Pollock NJ, Mirra SS, Binder LI, Hansen LA, Wood JG. Filamentous aggregates in Pick's disease, progressive supranuclear palsy, and Alzheimer's disease share antigenic determinants with microtubule-associated protein, tau. *Lancet* 1986; 2(8517): 1211.
- Pouclet H, Lebouvier T, Coron E, Des Varannes SB, Neunlist M, Derkinderen P. A comparison between colonic submucosa and mucosa to detect Lewy pathology in Parkinson's disease. *Neurogastroenterology & Motility* 2012a; 24(4): e202-e5.
- Pouclet H, Lebouvier T, Coron E, Rouaud T, Flamant M, Toulgoat F, *et al.* Analysis of colonic alphasynuclein pathology in multiple system atrophy. *Parkinsonism & related disorders* 2012b; 18(7): 893-5.
- Raffel DM, Koeppe RA, Little R, Wang CN, Liu S, Junck L, *et al.* PET measurement of cardiac and nigrostriatal denervation in Parkinsonian syndromes. *J Nucl Med* 2006; 47(11): 1769-77.
- Richerson GB, Wang W, Hodges MR, Dohle CI, ez-Sampedro A. Homing in on the specific phenotype(s) of central respiratory chemoreceptors. *Exp Physiol* 2005; 90(3): 259-66.
- Scott EM, Greenwood JP, Gilbey SG, Stoker JB, Mary DA. Water ingestion increases sympathetic vasoconstrictor discharge in normal human subjects. *Clin Sci (Lond)* 2001; 100(3): 335-42.
- Senard JM, Rai S, Lapeyre-Mestre M, Brefel C, Rascol O, Rascol A, *et al.* Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63(5): 584-9.
- Sharabi Y, Goldstein DS. Mechanisms of orthostatic hypotension and supine hypertension in Parkinson disease. *J Neurol Sci* 2011; 310(1-2): 123-8.
- Shimohata T, Ozawa T, Nakayama H, Tomita M, Shinoda H, Nishizawa M. Frequency of nocturnal sudden death in patients with multiple system atrophy. *J Neurol* 2008; 255(10): 1483-5.
- Singer W, Sandroni P, Opfer-Gehrking TL, Suarez GA, Klein CM, Hines S, *et al.* Pyridostigmine treatment trial in neurogenic orthostatic hypotension. *Arch Neurol* 2006; 63(4): 513-8.
- Smith AA, Dancis J. Exaggerated Response to Infused Norepinephrine in Familial Dysautonomia. *N Engl J Med* 1964; 270: 704-7.
- Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive Supranuclear Palsy. A Heterogeneous Degeneration Involving the Brain Stem, Basal Ganglia and Cerebellum with Vertical Gaze and Pseudobulbar Palsy, Nuchal Dystonia and Dementia. *Arch Neurol* 1964; 10: 333-59.
- Tada M, Kakita A, Toyoshima Y, Onodera O, Ozawa T, Morita T, *et al.* Depletion of medullary serotonergic neurons in patients with multiple system atrophy who succumbed to sudden death. *Brain* 2009; 132(Pt 7): 1810-9.
- Tada M, Onodera O, Tada M, Ozawa T, Piao YS, Kakita A, *et al.* Early development of autonomic dysfunction may predict poor prognosis in patients with multiple system atrophy. *Arch Neurol* 2007; 64(2): 256-60.

- Tolosa E, Vilas D. Peripheral synuclein tissue markers: a step closer to Parkinson's disease diagnosis. *Brain* 2015; 138(Pt 8): 2120-2.
- Tsujikawa K, Hasegawa Y, Yokoi S, Yasui K, Nanbu I, Yanagi T, *et al.* Chronological changes of 123I-MIBG myocardial scintigraphy and clinical features of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86(9): 945-51.
- Tsutsui Y, Sagawa S, Yamauchi K, Endo Y, Yamazaki F, Shiraki K. Cardiovascular responses to lower body negative pressure in the elderly: role of reduced leg compliance. *Gerontology* 2002; 48(3): 1339.
- Umehara T, Toyoda C, Oka H. Postprandial hypotension in de novo Parkinson's disease: a comparison with orthostatic hypotension. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20(6): 573-7.
- Vetrugno R, Liguori R, Cortelli P, Plazzi G, Vicini C, Campanini A, *et al.* Sleep-related stridor due to dystonic vocal cord motion and neurogenic tachypnea/tachycardia in multiple system atrophy. *Mov Disord* 2007; 22(5): 673-8.
- Wang N, Gibbons CH, Lafo J, Freeman R. alpha-Synuclein in cutaneous autonomic nerves. *Neurology* 2013; 81(18): 1604-10.
- Williams DR, Lees AJ. Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges. *Lancet Neurol* 2009; 8(3): 270-9.
- Zange L, Noack C, Hahn K, Lipp A, Stenzel W. Reply: Skin biopsies in the differential diagnosis of parkinsonism: are we ready for simplified protocols? *Brain* 2015a.
- Zange L, Noack C, Hahn K, Stenzel W, Lipp A. Phosphorylated alpha-synuclein in skin nerve fibres differentiates Parkinson's disease from multiple system atrophy. *Brain* 2015b; 138(Pt 8): 231021.

## 6. Abkürzungen

CGI	zytoplasmatische gliäre Einschlüsse
DLBD	diffuse Lewy Body Erkrankung
L-Dopa	Levodopa
MSA	Multisystematrophie
nOH / OH	neurogene / orthostatische Hypotonie
P- $\alpha$ -Syn	phosphoryliertes alpha-Synuclein
PSP	Supranukleäre Blickparese
QSART	quantitativer Sudomotor Axonreflex Test
SBP	systolischer Blutdruck
Spect	Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
TST	Thermoregulatorischer Schweißtest
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
UMSARS	Unified MSA Rating Scale

## Danksagung

An erster Stelle bedanke ich mich bei den Professoren Jens Jordan und Jens Tank sowie bei Herrn PD Karsten Heusser aus dem Institut für klinische Pharmakologie der Medizinischen Hochschule Hannover. Während Ihrer Tätigkeit an der Charité Berlin - Campus Buch ermöglichten Sie mir mein neurologisches Verständnis von neurodegenerativen Bewegungsstörungen um autonom-vegetative Untersuchungsmethoden zu ergänzen. Ihre inspirierende und konstruktive Begleitung und Unterstützung haben meinen wissenschaftlichen Werdegang wesentlich geprägt.

Weiterhin bedanke ich mich bei Herrn Prof. Christoph Ploner nicht nur für die Unterstützung in der klinischen Ausbildung, sondern auch für die Möglichkeit meine Forschungsvorhaben in einem klinischen Kontext durchführen zu können.

Herrn Prof. Matthias danke ich herzlich für seine Unterstützung meiner wissenschaftlichen und klinischen Entwicklung.

Nicht zuletzt gilt mein ganz besonderer Dank Frau Stefanie Vogler-Lipp und meinen Kindern für ihre liebevolle Unterstützung und Geduld, die das Entstehen nicht nur dieser Arbeit ermöglichten.

## **Eidesstattliche Erklärung**

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde;
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen / Wissenschaftlern und mit technischen Hilfskräften sowie der verwendeten Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden;
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin, den 19.06.2016

Dr. med. Axel Lipp