

5 Zusammenfassung

Das Idiopathische Parkinsonsyndrom ist die dritthäufigste neurologische Erkrankung mit zunehmender Prävalenz bei fortschreitender Überalterung der Bevölkerung. Bis heute gibt es keine kausale Therapie, sondern vorrangig die Substitutionstherapie mit L-Dopa als Ersatz für den körpereigenen Neurotransmitter Dopamin. Eine der wichtigsten klinischen Probleme in der Langzeittherapie der Parkinsonpatienten mit L-Dopa ist das Auftreten von Nebenwirkungen wie Dyskinesien, Psychosen und Motorfluktuationen. Sie sind therapeutisch ausgesprochen schwierig zu beherrschen und beeinträchtigen das Befinden der Patienten erheblich.

Die Entstehung der L-Dopa-induzierten Nebenwirkungen ist nicht monokausal zu erklären, sondern möglicherweise durch ein Zusammenspiel unterschiedlicher Faktoren bedingt. Die Identifizierung von Genen und ihrer Varianten, die für das IPS und die L-Dopa-induzierten Nebenwirkungen prädisponieren, wird zukünftig unser Wissen über die Pathogenese maßgeblich erweitern. Mit der Klonierung der Park-Gene sind bereits wesentliche Erfolge bei der Aufklärung monogen vererbter Formen des IPS gelungen. Die z.T. widersprüchlichen Ergebnisse bei der Erklärung der Pathogenese der häufigeren sporadisch auftretenden genetischen Varianten in den diversen Assoziationsstudien bedürfen weiterer Klärung, zumal es sich vielfach um Befunde handelt, die mit nicht-kodierenden Varianten erhoben worden sind.

Ziel dieser Arbeit war es zu untersuchen, ob genetische Varianten in den Dopaminrezeptorgenen des D1, D3 und D4 oder im Dopamintransportergen als pharmakogenetische Prädiktoren für das IPS oder der L-Dopa-induzierten Nebenwirkungen dienen können.

In unserer Studie traten bei 45 % aller Parkinsonpatienten Dyskinesien, bei 27 % Psychosen und bei 53 % Motorfluktuationen unter L-Dopa auf; eine Prävalenz, die mit vorangegangenen Studien übereinstimmt. Klinische Parameter wie Erkrankungsalter, Dauer der Erkrankung, Dauer der L-Dopa-Therapie und die kumulative L-Dopa-Dosis tragen nach unseren Ergebnissen in Übereinstimmung mit anderen Veröffentlichungen zur Genese der L-Dopa-induzierten Langzeitwirkungen bei. Wie in vielen vorangegangenen Studien konnte für die untersuchten genetischen Varianten der Dopaminrezeptoren D3 und D4 in der vorliegenden Arbeit keine Assoziation zum IPS oder den L-Dopa-induzierten Nebenwirkungen gefunden werden.

Patienten mit Dyskinesien und Psychosen, nicht jedoch mit Motorfluktuationen, waren in der vorliegenden Untersuchung dagegen signifikant häufiger Träger des 9r-Allel des 40bp-VNTR des Dopamintransportergens im Vergleich zu allen anderen Parkinsonpatienten. Das Risiko dieser Patienten Dyskinesien oder Psychosen zu entwickeln, nahm mit der Dauer der Therapie und der kumulativen L-Dopa-Dosis zu. Der in der vorliegenden Arbeit untersuchte Dopamintransporter bietet auf molekularer Ebene einen Erklärungsansatz, warum einige Parkinsonpatienten L-Dopa-induzierte Nebenwirkungen entwickeln und andere nicht. **Nach unseren Ergebnissen ist das 9r-Allel des Dopamintransportergens als pharmakogenetischer Prädiktor für die Entstehung von Dyskinesien und Psychosen bei Parkinsonpatienten unter L-Dopa zu werten.** Andere Studien beschreiben in sehr unterschiedlichen Populationen kontroverse Ergebnisse mit variierenden Assoziationen des 40bp-VNTR zum idiopathischen Parkinsonsyndrom oder zu L-Dopa-induzierten Nebenwirkungen. Diese und die vorliegende Untersuchung sind dabei nur begrenzt vergleichbar, weil große ethnische Unterschiede bestehen. Um die ethnisch bedingten Effekte besser zu verstehen, bedarf es weiterer Fall-Kontroll-Studien.

Zusätzlich wurde eine bisher nicht beschriebene genetische Variante (G/A-94 *BfaI*) im DRD1-Gen mittels Sequenzierung gefunden und eine schwach signifikante Assoziation zwischen dem homozygoten Wildtyp des DRD1 G/A-94bp (*BfaI*) und Motorfluktuationen unter L-Dopa nachgewiesen.

Um die Bedeutung der Mutationen im Dopamintransportergen und DRD1-Gen zu verifizieren, bedarf es weiterer und prospektiver Untersuchungen. In der vorliegenden Untersuchung sind die Parkinsonpatienten nur untereinander verglichen worden, nicht jedoch mit gesunden Probanden. Ethnische Unterschiede können daher nicht sicher ausgeschlossen werden. Um endgültige Aussagen machen zu können, müßten auch die Probanden- und Patientenzahl vergrößert werden - besonders für die seltenen Varianten des DRD1 und DRD4.