

Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Hirnparenchymsonographie bei M. Parkinson und atypischen Parkinson- Syndromen

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
Dr. med.
(doctor medicinae)
an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Roman Hertel
aus Weinheim
Magdeburg November 2007

Dokumentationsblatt

Etwa jeder fünfte Patient mit der klinischen Diagnose eines Morbus Parkinson weist in neuropathologischen Untersuchungen eine andere Form eines Parkinson-Syndroms auf. Die Mehrzahl dieser als Morbus Parkinson diagnostizierten Patienten leidet an einem von drei atypischen Parkinson-Syndromen: der Multisystematrophie, der progressiven supranukleären Blickparese oder der corticobasalen Degeneration.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die transkranielle Hirnparenchymsonographie durch Nachweis einer Hyperechogenität der Substantia Nigra zur Diagnosestellung eines Morbus Parkinson beiträgt und zudem die Differenzierung von Patienten mit atypischen Parkinsonsyndromen unterstützt.

Schlüsselwörter

Morbus Parkinson, atypische Parkinsonsyndrome, Multisystematrophie, progressive supranukleäre Blickparese, corticobasale Degeneration, transkranielle Hirnparenchymsonographie, Ultraschall, Substantia Nigra, Echogenität, Hyperechogenität

Verzeichnis der Abkürzungen

CBD	corticobasale Degeneration
CT	Computertomographie
dB	Decibel
FB-CIT	2 beta-carbomethoxy-3 beta-(4-iodophenyl)tropane
IBZM	[123I]-3-Jodo-6-methoxybenzamin
IPS	idiopathische Parkinson-Erkrankung
HY	Hoehn-Yahr
M. Parkinson	Morbus Parkinson
MRT	Magnetresonanztomographie
MSA	Multisystematrophie
MSA-C	Multisystematrophie mit prädominantem cerebellärem Syndrom
MSA-P	Multisystematrophie mit prädominantem Parkinsonsyndrom
OPCA	olivo-ponto-zerebelläre Atrophie
P+	Parkinson-Plus
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PSP	Progressive supranukleäre Blickparese
SDS	Shy-Drager-Syndrom
SN	Substantia nigra
SND	striato-nigrale Degeneration
SPECT	Single photon emission computed tomography
TCS	Transcranielle Sonographie
UPDRS	Unified Parkinsons Disease Rating Scale

INHALTSVERZEICHNIS

	VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN	3
1	EINFÜHRUNG UND HINLEITUNG ZUR FRAGESTELLUNG	6
1.1	KLINIK UND DIAGNOSEKRITERIEN NEURODEGENERATIVER PARKINSONSYNDROME	7
1.1.1	Morbus Parkinson.....	7
1.1.2	Multisystematrophie.....	9
1.1.3	Progressive Supranukleäre Blickparese	10
1.1.4	Corticobasale Degeneration	12
1.2	DIAGNOSTISCHE VERFAHREN	14
1.2.1	Pharmakologische Diagnostik.....	14
1.2.2	CT/ MRT Diagnostik	15
1.2.3	Nuklearmedizinische Diagnostik	16
1.2.4	Transkranielle Sonographie.....	17
1.3	FRAGESTELLUNG	18
2	MATERIAL UND METHODEN	20
2.1	TRANSKRANIELLE SONOGRAPHIE	20
2.2	UNTERSUCHUNGSPROTOKOLL	23
2.2.1	Datenbearbeitung und Statistik.....	24
2.3	UNTERSUCHTES KOLLEKTIV.....	25
2.3.1	Kontrollgruppe	25
2.3.2	Parkinsongruppe	26
2.3.3	Gruppe der atypischen Parkinson-Syndrome	27
3	ERGEBNISSE	34
3.1	PROBANDEN.....	34
3.2	MORBUS PARKINSON.....	37
3.2.1	Vergleich der M. Parkinson-Gruppen.....	40
3.3	MULTISYSTEMATROPHIE	41
3.3.1	Vergleich der MSA-Formen (SND-, OPCA-Typ)	43
3.4	PSP	46
3.5	CBD	49
3.6	GRUPPENVERGLEICH	52
3.6.1	Substantia nigra-Größe	52
3.6.2	90% und 95% Percentile	54

4	DISKUSSION	60
4.1	HIRNPARENCHYMSONOGRAPHIE BEI PROBANDEN UND MORBUS PARKINSON.....	60
4.1.1	Vergleich sonographischer Befunde mit der Symptom- und Seitendominanz bei M. Parkinson.....	66
4.2	VERGLEICH SONOGRAPHISCHER UND NEUROPATHOLOGISCHER BEFUNDE.....	67
4.3	VERGLEICH ZWISCHEN DER ECHOGENITÄT BEI M. PARKINSON UND PARKINSON PLUS-SYNDROMEN	69
4.4	VERGLEICH SONOGRAPHISCHER BEFUNDE MIT ANDEREN BILDGEBENDEN VERFAHREN	71
5	ZUSAMMENFASSUNG	75
	LITERATURVERZEICHNIS.....	77
6	ANHANG	85
6.1	HOEHN & YAHR-SKALA.....	85
6.2	UNIFIED PARKINSON´S DISEASE RATING SCALE (UPDRS) - III. MOTORIK	85

1 Einführung und Hinleitung zur Fragestellung

Das Krankheitsbild der Schüttellähmung wurde erstmals 1817 von James Parkinson unter dem Titel „An essay on shaking palsy“ beschrieben. Hiervon wurde der lateinische Name Paralysis agitans (M. Hall, 1841) abgeleitet. Zunächst ging man von der Vorstellung aus, dass der Tremor das Hauptsymptom der Erkrankung sei. Charcot korrigierte Ende des 19. Jahrhunderts diese Vorstellung und definierte die vier bis heute gültigen Kardinalsymptome: Rigor, Tremor, Akinese, Haltungsinstabilität. Die idiopathische Parkinson-Erkrankung (M. Parkinson oder IPS) ist eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen und für die Mehrzahl aller Parkinsonsyndrome in der klinischen Praxis verantwortlich.

Ca. 20 % aller Patienten mit einem Parkinsonsyndrom leiden nicht an der idiopathischen Parkinson-Erkrankung, sondern an einem Parkinsonsyndrom im Rahmen einer anderen neurodegenerativen Erkrankung. Zu diesen sogenannten „atypischen“ Parkinsonsyndromen oder auch Parkinson-Plus-Syndromen (P+) genannten Erkrankungen werden die Multisystematrophie (MSA), die Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP) und die Corticobasale Degeneration (CBD) gezählt.

Patienten mit einem atypischen Parkinson-Syndrom können oft über Jahre hinweg ähnliche Symptome (Rigor, Tremor, Akinese und Haltungsinstabilität) wie beim M. Parkinson aufweisen. Der M. Parkinson und die atypischen Parkinson-Syndrome unterscheiden sich jedoch in der Prognose und den therapeutischen Möglichkeiten deutlich, so dass eine möglichst frühe und sichere Diagnosestellung sinnvoll und wichtig ist. Die Abgrenzung zwischen einem IPS und anderen neurodegenerativen Erkrankungen mit Parkinsonsymptomatik kann insbesondere im Frühstadium schwierig sein und die diagnostische Treffsicherheit anhand klinischer Kriterien ist oftmals unbefriedigend. Es wird eine verbesserte differentialdiagnostische Einschätzung durch den vermehrten Einsatz bildgebender Verfahren angestrebt. Eine neue vielversprechende Methode stellt hierbei die Hirnparenchymsonographie dar. Der Einsatz dieses nicht-invasiven Ultraschallverfahrens in der Differentialdiagnostik von Bewegungsstörungen ist aktuell Gegenstand der Forschung. In der vorliegenden Arbeit werden die

diagnostischen Möglichkeiten der Anwendung der Hirnparenchymsonographie beim M. Parkinson und atypischen Parkinsonsyndromen geprüft.

1.1 Klinik und Diagnosekriterien neurodegenerativer Parkinsonsyndrome

1.1.1 Morbus Parkinson

Es liegt eine fortschreitende Degeneration von dopaminergen, melaninhaltigen Neuronen unter Bildung von intrazellulären Einschlusskörpern (Lewy-Körperchen und Lewy-Neuriten) in der Pars compacta der Substantia nigra und einer damit verbundenen Depigmentierung der Substantia nigra vor. Im Verlauf der Erkrankung sind von den degenerativen Veränderungen neben der Substantia nigra auch andere Teile des Nervensystems, insbesondere Kerngebiete des motorischen und limbischen Systems und vegetative Zentren betroffen (Jellinger 1989). Bestandteil der ubiquitin-positiven, intraneuralen Einschlusskörper ist unter anderem das Protein Alpha-Synuclein, so dass der M. Parkinson in die Gruppe der Synucleopathien subsummiert wird (Jellinger 2003).

Die Diagnose eines idiopathischen Parkinsonsyndroms wird klinisch anhand allgemein akzeptierter Konsensuskriterien gestellt. Nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (2005) erfolgt in einem ersten Schritt der Nachweis eines Parkinsonsyndroms und als zweiten Schritt der Ausschluss eines symptomatischen Parkinsonsyndroms oder häufiger Differentialdiagnosen. In einem dritten Schritt wird auf die typischen Warnsymptome („red flags“) für das Vorliegen einer *nicht*-idiopathischen Parkinson-Erkrankung (atypische Parkinsonsyndrome) geachtet. In einem vierten Schritt wird die Diagnose IPS im Verlauf soweit wie möglich durch ergänzende Kriterien bestätigt.

Nach den Kriterien der UK Parkinson´s diseases Society Brain Bank (Hughes et al., 1992) und den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (2005) wird für die Diagnose eines Parkinsonsyndroms das Vorliegen einer Bradykinese und mindestens eines weiteren Symptoms (Rigor, Ruhetremor oder posturale Instabilität) gefordert.

Unterstützende Kriterien für die Diagnose eines idiopathischen Parkinsonsyndroms (Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)) sind: einseitiger Beginn, voranschreitende Erkrankung, andauernde Seitenbetonung zur initial betroffenen Seite, Ruhetremor, gutes Ansprechen auf

Levodopa, Ansprechen auf Levodopa über mindestens fünf Jahre, klinischer Verlauf von über 10 Jahren.

Anamnestische Hinweise und Befunde, die gegen das Vorliegen eines M. Parkinson und für eine symptomatische Genese oder für ein atypisches Parkinsonsyndrom sprechen sind u.a.:

- In der Vorgeschichte eine Encephalitis oder rezidivierende Schädel-Hirn-Traumata
- In der Anamnese wiederholte Schlaganfälle, die mit einer stufenweisen Verschlechterung einhergehen
- Im Verlauf länger anhaltende Remissionen
- Behandlung mit Neuroleptika oder anderen Dopaminrezeptorblockern bei Beginn der Symptome
- Tumor oder Hydrozephalus communicans im craniellen CT
- frühzeitig im Verlauf ausgeprägte autonome Störungen
- frühzeitig Demenz mit Sprach-, Gedächtnisstörungen und Apraxie
- zusätzliche Symptome wie Okulomotorikstörungen, Pyramidenbahnzeichen, zerebelläre Zeichen
- fehlendes Ansprechen auf L-Dopa nach Ausschluss einer Malabsorption

Die wichtigsten von der idiopathischen Parkinsonerkrankung abzugrenzenden Parkinsonsyndrome im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen sind die Multisystematrophie (MSA), die progressive supranukleäre Blickparese (PSP) und die corticobasale Degeneration (CBD). Diese sogenannten „atypischen“ Parkinson-Syndrome weisen zusätzliche, beim M. Parkinson nicht vorkommende Symptome und neurologische Ausfälle auf und zeigen einen charakteristischen Verlauf. Zudem ist häufig eine schnellere Progredienz der Erkrankung zu finden. In den folgenden Abschnitten sollen grundlegende Aspekte zu neuropathologischen Veränderungen, zur Klinik und Diagnostik der atypischen Parkinsonsyndrome dargestellt und die aktuell in Klinik und Forschung angewandten Diagnosekriterien vorgestellt werden.

1.1.2 Multisystematrophie

Bei der Multisystematrophie (MSA) werden zwei Formen, die MSA mit prädominantem Parkinson-Syndrom (MSA-P) und die MSA mit prädominantem cerebellärem Syndrom (MSA-C) unterschieden. Störungen des autonomen Nervensystems (Kreislaufdysregulation, Blasen-Mastdarm-Störungen, Potenzstörungen) finden sich bei der MSA schon in frühen Krankheitsstadien (Quinn et al., 1994). Bei der MSA-P steht klinisch eine rasch progrediente parkinsonoide Symptomatik im Vordergrund und bei der MSA-C dominieren zerebelläre Symptome (Tabelle 1). Bis vor wenigen Jahren wurde für das Krankheitsbild der MSA-P auch der Begriff striato-nigrale Degeneration (SND) und bei Vorliegen einer ausgeprägten autonomen Insuffizienz der Begriff Shy-Drager-Syndrom (SDS) verwandt. Die MSA mit prädominantem cerebellärem Syndrom (MSA-C) wurde früher als olivo-ponto-cerebelläre Atrophie (OPCA) bezeichnet.

Neuropathologisch lassen sich ein Nervenzelluntergang und eine Gliose in supra und infratentoriellen Hirnregionen nachweisen. Der Schwerpunkt liegt bei der MSA-P in der Substantia nigra (pars compacta und pars reticulata), bei der MSA vom cerebellärem-Typ liegt der Nervenzellverlust in erster Linie in der unteren Olive (v. a. laminae dorsales), der Brücke und im Kleinhirn. Bei beiden Formen, insbesondere jedoch bei der MSA-P, kommt es zusätzlich zu Nervenzellverlusten in autonomen Vagus-kernen und in spinalen autonomen Neuronen. Zusätzlich sind Pathologien mit unterschiedlicher Ausprägung im primär-motorischen Kortex, im Putamen, den Brückenfußkernen und cerebellären Kortex, Nucleus caudatus und Globus pallidus externus zu finden (Wenning et al., 1996, 1997, 1998). Im Rückenmark sind regelmäßig die Zonen intermediolateralis und der Onufsch Kern befallen. Wie der M. Parkinson werden beide Typen der MSA zu den Synucleopathien gezählt, da in Einschlusskörperchen des Zytoplasmas α -Synuclein nachweisbar ist (Jaros & Burn 2000).

Tabelle 1: Einteilung nach den Diagnosekriterien von Quinn et al. (1994) in eine möglich, eine wahrscheinliche und eine definitive MSA.

Diagnose (Quinn 1994)	prädominantes Parkinson-Syndrom (MSA-P)	prädominantes cererebelläres Syndrom (MSA-C)
möglich	sporadischer Beginn, > 30 Jahre keine Demenz, Areflexie oder supranukleäre Blickparese	
	progr. Parkinson Syndrom mit fehlendem oder schlechten Ansprechen auf L-Dopa	progressives cerebelläres Syndrom mit begleitendem Parkinson-Syndromen
wahrscheinlich	wie mögliche MSA-P und zusätzlich schweres autonomes Versagen (orthostatische Synkope oder Urininkontinenz oder Harnverhalt) oder cerebelläres Syndrom oder Pyramidenbahnzeichen	wie mögliche MSA-C und zusätzlich schweres autonomes Versagen (orthostatische Synkope oder Urininkontinenz oder Harnverhalt)
definitiv	neuropathologisch typische Veränderungen: Synuclein im Zytoplasma, Degeneration verschiedener motorischer Systeme (MSA-P: im Neostriatum, MSA-C: Olive, Brücke, Kleinhirn), im autonomen Vaguskern und spinalen autonomen Neuronen.	

1.1.3 Progressive Supranukleäre Blickparese

Das Kardinalsymptom der progressiven supranukleären Blickparese (PSP) ist eine vertikale Blickparese nach unten, nicht selten kombiniert nach unten und oben, im Spätstadium in alle Richtungen. Zweites wichtiges Symptom ist das Auftreten von Stürzen, bevorzugt nach hinten. Dies ist insofern wichtig, als bei dieser Erkrankung das entscheidende Kardinalsymptom, die vertikale Blickparese, nicht notwendigerweise als erstes, sondern neben den Stürzen, also der Störung der Stellreflexe (auch beim Morbus Parkinson zu finden), ein akinetisch-rigides Syndrom auftritt. Entsprechend der weiteren Progredienz des Krankheitsbildes kommt es zu cerebellären Dysfunktionen, Pyramidenbahnstörungen, weiteren Hirnstamm-symptomen, insbesondere Dysarthrie, Dysphonie, Schluckstörungen, pathologischem Lachen und Weinen.

Litvan et al., (1996) differenziert anhand klinisch-diagnostischer Kriterien in eine mögliche, eine wahrscheinliche und eine sichere PSP (Diagnosekriterien siehe Tabelle 2).

Neuropathologisch kommt es bei der PSP zu einer mesenzephalo-cerebellär akzentuierten Hirnatrophie mit Erweiterung des Ventrikelsystems (v. a. dritter Ventrikel und Seitenventrikel) und einer Schrumpfung des Pallidum. Mikroskopisch finden sich neuronaler Zellverlust und Gliose im Globus pallidus internus, im Nucleus subthalamicus, im Nucleus Basalis-Meynert, in der Substantia nigra, in den Colliculi superiores, im Tegmentum mesencephali, im Locus coeruleus, im Nucleus ruber, in der Formatio reticularis, in den Nuclei vestibulares, cerebellären Kernen und Rückenmark (Daniel et al., 1995; De Bruin et al., 1994; Juncos et al., 1991; Malessa et al., 1991; Steele et al., 1964, 1972; Zweig et al., 1987). Pollock et al. beschrieb 1986 das Tau-Protein in den betroffenen Hirnregionen der PSP Erkrankten, welches auch beim Morbus Alzheimer und dem Morbus Pick zu finden ist. Hierdurch unterscheidet sich die PSP neuropathologisch vom M. Parkinson und auch der MSA.

Tabelle 2: Einteilung nach den Diagnosekriterien von Litvan et al. (1996) in eine mögliche, eine wahrscheinliche und eine definitive PSP

Diagnose	PSP (Litvan et al., 1996)		
möglich	schleichend progredient, > 40 Jahre, nicht anders erklärbare Erkrankung	Vertikale supranukleäre Blickparese oder verlangsamte vertikale Sakkade plus ausgeprägte posturale Instabilität mit Stürzen innerhalb des ersten Erkrankungsjahr	Ausschluss anderer PSP-ähnlichen Erkrankungen (Ausschlusskriterien)
wahrscheinlich		Vertikale supranukleäre Blickparese und ausgeprägte posturale Instabilität mit Stürzen innerhalb des ersten Erkrankungsjahr	
definitiv	klinisch möglich oder wahrscheinlich mit typischen neuropathologischen Veränderungen		

1.1.4 Corticobasale Degeneration

Die corticobasale Degeneration (CBD) ist gekennzeichnet durch ein asymmetrisches akinetisch-rigides Syndrom, kombiniert mit kortikalen Symptomen wie einer homonymen Apraxie, kognitiver Beeinträchtigung bis zur Demenz, einer kortikalen Sensibilitätsstörung und auch einem sogenannten Gefühl der fremden Hand (Alien limb Phänomen) (Zadikoff & Lang, 2005).

Weitere Achsensymptome (Stover et al., 2000, Rinne et al., 1994) stellen Pyramidenbahnzeichen, eine Dystonie, insbesondere eine distal-betonte Flexionsdystonie des Armes, ein irregulärer Halte- und Aktionstremor sowie Myoklonien dar (Tabelle 3). Litvan et al. (1997) stellten bei der neuropathologischen Untersuchung von Parkinsonpatienten fest, dass die CBD das am häufigsten übersehene Krankheitsbild war.

Makroskopisch steht eine ausgeprägte, asymmetrische fronto-parietale kortikale Atrophie im Vordergrund. Charakteristisch sind große, blasse, achromatische Nervenzellen (Gibb et al., 1989, Rebeiz et al., 1968), die von Pick-Zellen nicht zu unterscheiden sind. Atrophie und Zellverlust mit reaktiver Gliose sind vor allem in den lateralen zwei Dritteln der Substantia nigra lokalisiert. Die degenerierenden Nigra- Neurone können basophile Einschlusskörperchen enthalten. Auch das mediale Drittel des Nucleus subthalamicus, das Striatum und Pallidum, der Thalamus posterolateralis, der Nucleus ruber und andere Hirnstammkerngebiete sind von der Degeneration betroffen. Eine Mitbeteiligung des Tractus corticospinalis wurde ebenfalls beschrieben (Gibb et al., 1989, Tsuchiya et al. 2005).

Tabelle 3: Einteilung nach den Diagnosekriterien von Gibb et al. (1989) in Haupt- und Nebenmerkmale bei an CBD Erkrankten.

Hauptmerkmale	Nebenmerkmale
<ul style="list-style-type: none"> -Kortikale sensorische Störung oder Apraxie -Myoklonien -Alien Hand/Limb-Phänomen -Fokale Dystonie einer Extremität -fehlendes Ansprechen auf L-Dopa 	<ul style="list-style-type: none"> Frontalhirnzeichen (Greifreflex, Schnauz-Phänomen, Palmomentarreflex) intellektueller Abbau (kognitive Leistung lange erhalten) supranukleäre Blickparese (spät) Blepharospasmus (selten)

1.2 Diagnostische Verfahren

Der M. Parkinson und die atypischen Parkinson-Syndrome weisen eine Vielzahl ähnlicher Symptome auf, so dass sich Schwierigkeiten der differentialdiagnostischen Einschätzung allein anhand des klinischen Bildes ergeben. Dies spiegelt sich auch in der neuropathologischen Aufarbeitung von klinisch diagnostizierten Parkinsonfällen durch verschiedene Arbeitsgruppen wieder (Gibb & Lees, 1989; Rajput et al. 1991; Hughes et al., 1991, 1992, 2001; Jellinger et al., 1986). Hierbei zeigte sich eine hohe Rate an Fehldiagnosen von bis zu 25 %.

1.2.1 Pharmakologische Diagnostik

Bei Patienten mit einem Parkinson-Syndrom werden als pharmakologische Tests die L-Dopa-Einmalgabe oder Aufdosierung, sowie der Apomorphin-Test durchgeführt.

Das Ansprechen auf L-Dopa gehört zu den bestätigenden diagnostischen Kriterien für eine idiopathische Parkinson-Erkrankung und kann daher zur Frühdiagnose und zur differentialdiagnostischen Abgrenzung indiziert sein. Hierbei wird eine Testdosis Madopar (200 mg) gegeben, kombiniert mit einem peripheren Decarboxilasehemmer (z. B. Benserazid (Madopar®) oder Carbidopa (Nacom®)). Anschließend wird eine Änderung der Symptome registriert.

Zudem ist zu erwähnen, dass manche Patienten mit MSA und in geringerem Maße solche mit PSP vor allem in der Anfangsphase ihrer Erkrankung für eine kurze Zeit auf L-Dopa reagieren und dadurch eine Besserung der Symptome um bis zu 30% möglich ist (Hughes et al., 1992).

Beim Apomorphin-Test wird eine kurzfristige Stimulation mit dem Dopamin-D1/D2-Rezeptor-Agonisten vorgenommen. Wie beim L-Dopa Test werden die Patienten vor der Testung mit der global gebräuchlichen Unified Parkinsons Disease Rating Scale (UPDRS, Teil III) untersucht (Fahn et al., 1987). Diese Skala erlaubt auf einer insgesamt 27 motorische Aufgaben umfassenden Batterie, für die maximal 108 Punkte vergeben werden, semiquantitativ das spezifische motorische Defizit zu erfassen. Nach exakt 30 min. wird der Teil III der UPDRS wiederholt und ebenso wie vor der Injektion der Gesamtsummenwert berechnet. Als positives

Resultat wird eine Verbesserung dieses Wertes um mindestens 30% betrachtet (Gasser et al., 1992).

1.2.2 CT/ MRT Diagnostik

Als bildgebende Verfahren zur Unterscheidung der Krankheitsbilder finden die kraniale Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) sowie nuklearmedizinische Verfahren Anwendung.

Patienten mit einem Morbus Parkinson zeigen in der zerebralen Computertomographie und in Standard-MR-Sequenzen keine spezifischen Veränderungen in Größe und Form der Substantia nigra, die für eine individuelle Diagnosebestätigung nutzbar sind (Huber et al., 1990; Adachi et al., 1999). Die zerebrale Bildgebung wird vor allem zur Abklärung einer symptomatischen Genese eines Parkinsonsyndroms d.h. zum Ausschluss z.B. eines Tumors oder Normaldruckhydrozephalus eingesetzt.

Bei atypischen Parkinsonsyndromen wurden in der MRT zahlreiche Veränderungen der Signalintensität und Morphologie zerebraler Strukturen beschrieben. Bei der MSA wurde bei einem Teil der Patienten eine Atrophie und Signalabschwächung (Hypointensität) der dorsolateralen Anteile des Putamens beobachtet (Kraft et al., 1999; Schrag et al., 2000) und bei der MSA-P auch ein hyperintenses Band („lateral rim“) zwischen lateralen Putamen und Capsula externa (Konagaya et al., 1994; Schrag et al., 2000) beschrieben. Zudem wurde bei den Patienten eine dünne Hyperintensität im Bereich des unteren Mittelhirnes das sogenannte „Semmelzeichen“ oder „Cross sign“ und eine Kleinhirnatrophie beobachtet.

Bei der PSP wurde über eine Mittelhirnatrophie (so genanntes „Mickey Mouse“ Zeichen) mit einem verminderten anterior-posterioren Durchmesser und einer Signalerhöhung im Mittelhirn und Tegmentum pontis in T2-gewichteten Aufnahmen berichtet (Savoirdo et al., 1989; Yagishita und Oda; 1996; Schulz et al., 1994; Warmuth-Metz et al., 2001, Righini et al., 2004). Auch sind hyperintense Veränderungen im Pedunculus cerebellaris superior beschrieben (Oka et al., 2001).

Die diagnostische Wertigkeit der obig beschriebenen MRT Veränderungen ist noch nicht abschließend geklärt. So sind das „Cross sign“ und die putaminale Hypointensität keine spezifischen Zeichen einer MSA, sondern wurden auch z.B. bei einigen Patienten mit einer PSP gefunden (Burk et al., 2001; Yekhlief et al., 2003).

Neuere MR-Studien mit diffusions-gewichteten Sequenzen zeigten, dass die Messung der putaminalen Diffusionskoeffizienten einen weiteren Beitrag zur Abgrenzung der idiopathischen Parkinsonerkrankung von der MSA und PSP leisten kann (Seppi et al., 2005, 2006; Schocke et al., 2004), jedoch keine Differenzierung der atypischen Parkinsonsyndrome untereinander ermöglicht. Hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität dieser modernen MR-Bildgebungsmethoden liegen bislang noch keine einheitlichen Daten vor (Piccini und Brooks 2006).

Bei der CBD soll die MRT eine asymmetrische, frontoparietale kortikale Atrophie (Savoirdo et al., 2000; Boelmans et al., 2006) aufzeigen. Es ist umstritten, ob diese Asymmetrie in fortgeschrittenen Fällen bestehen bleibt. Mit modernen MR-Techniken wie der Diffusionsbildgebung und „fiber tracking“ sind auch atrophische Veränderungen des corticospinalen Traktes bei einem CBD Patienten in vivo dargestellt worden (Boelmans et al., 2006). MR-Zeichen, die die Diagnosestellung einer CBD mit ausreichender Sicherheit erlauben, liegen bislang nicht vor (Josephs et al., 2004).

1.2.3 Nuklearmedizinische Diagnostik

Die funktionell-bildgebende Diagnostik untergliedert sich in zwei verschiedene Verfahren: Die Positronenemissionstomographie (PET) und die Single-Photon-Emission-Computed-Tomography (SPECT).

Die PET mit [18F]-Fluorodopa als Tracer kann Hinweise auf eine Verminderung präsynaptischer dopaminergischer Nervenendigungen im Striatum liefern.

Bei einer SPECT-Untersuchung werden um Veränderungen des dopaminergen nigrostriatalen Systems aufzuzeigen, unterschiedliche Tracer zur Darstellung des präsynaptischen Dopamintransporters oder der postsynaptischen Dopaminrezeptoren angewandt. Beim Dopamintransporter-SPECT wird überwiegend das radioaktiv markierte Kokain-Analogon 123 I-FP-CIT eingesetzt. Hierbei wird die Dichte der präsynaptischen Dopamintransporter anhand der

Anreicherung im Striatum ermittelt, die sowohl beim M. Parkinson- und als auch bei atypischen Parkinson-Syndromen vermindert ist (Benamer et al., 2000a, b; Booij et al., 2001). Für die Darstellung der Dopaminrezeptoren wird als Tracer Benzamid-Analogon [123I]-3-Jodo-6-methoxybenzamin (IBZM) verwendet und die Veränderungen der Dichte striataler Dopamin-D2-Rezeptoren erfasst (Kung et al., 1988, 1990). Im Gegensatz zu den Dopamintransporter SPECT gelingt es hier, beim M. Parkinson eine normale oder sogar eine erhöhte Bindung des Tracers postsynaptisch an den Dopaminrezeptoren aufzuzeigen. Bei atypischen Parkinson-Syndromen hingegen können erniedrigte Bindungswerte auftreten. Diese sind jedoch nur bei einem Teil der Untersuchten zu finden (van Royen et al., 1993; Brücke et al., 1993; Pirker et al., 2000; Plotkin et al., 2005). Dies bedeutet, dass ein normales IBZM-SPECT ein atypisches Parkinson-Syndrom keineswegs ausschließt. Demgegenüber unterstützt ein pathologischer Befund eine klinisch gestellte Diagnose eines atypischen Parkinson-Syndroms und schließt weitgehend einen Morbus Parkinson aus. Diese Methoden erfordern einen hohen finanziellen und technischen Aufwand und werden in der Routinediagnostik nur eingeschränkt angewendet.

1.2.4 Transkranielle Sonographie

Die transkranielle Sonographie (TCS) ist eine neue, nicht invasive Untersuchungsmethode. Sie ermöglicht die sonographische Darstellung des Hirnparenchyms und pathologischer intrakranieller Veränderungen durch die intakte Schädelkalotte im Bereich der „Temporalschuppe“. Insbesondere der Hirnstamm, die Basalganglien und das Ventrikelsystem sind einfach darzustellen und anhand ihrer Echomorphologie zu beurteilen.

Die transkranielle Darstellung des Hirnparenchyms wurde Ende der 80er Jahre von verschiedenen Arbeitsgruppen in die Klinik eingeführt (Schöning et al., 1988; Berland et al., 1988). Seitdem wurde die Möglichkeit beschrieben, die TCS zur Darstellung intrakranieller Strukturen bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen zu nutzen und diese mit anderen bildgebenden Verfahren wie dem CT und dem MRT zu vergleichen bzw. diese dadurch zu ergänzen. Im Ultraschall-Bild können wie in der CT und MRT die Größe des dritten Ventrikels oder die Verschiebungen der Mittellinie des Gehirns sehr präzise bestimmt werden (Becker et al., 1994; Gerriets et al., 1999). Zudem sind typische Veränderungen des

Hirnparenchyms bei intrakraniellen Blutungen (Seidel et al., 1993) und Hirntumoren (Becker et al., 1995) fassbar. Bei neurodegenerativen Erkrankungen wie dem idiopathischen Morbus Parkinson (Becker et al. 1995), dem Morbus Huntington (Postert et al., 1999) und der Dystonie (Naumann et al., 1996) wurden Pathologien im Ultraschall-Bild in verschiedenen Regionen des ZNS gefunden. Becker und Mitarbeiter beschrieben 1995 erstmals eine charakteristische Veränderung der Echomorphologie der Substantia nigra (SN) bei Patienten mit Morbus Parkinson. Im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe zeigten die Patienten eine vermehrte Echogenität der SN innerhalb des echoarmen Mesencephalons. Der Befund einer Hyperechogenität der SN bei M. Parkinson ist in nachfolgenden Untersuchungen (Berg et al., 2001; Sommer et al., 2001; Walter et al., 2002) wiederholt bestätigt worden. In einer größeren Untersuchungsserie zeigten 90% der Parkinsonpatienten die bandförmige Verbreiterung und Steigerung des Echosignals der SN, während weniger als 10% der gesunden Probanden dieses Merkmal aufwiesen. Bei Patienten mit atypischen Parkinsonsyndromen soll die SN-Echogenität überwiegend unauffällig sein (Walter et al., 2003).

Die diagnostische Wertigkeit der Ultraschall-Befunde bei Patienten mit Parkinsonsyndromen ist noch nicht abschließend geklärt (Walter et al., 2007a).

Limitiert ist die Anwendung des Verfahrens u.a. dadurch, das für die transkranielle B-Bildsonographie spezielle Kenntnisse und Gerätetypen erforderlich sind. Auch soll bei bis zu 20% der Patienten in höherem Lebensalter (Becker et al., 1995) die sonographische Beurteilung der Hirnstammkerne und Basalganglien aufgrund eines fehlenden Schallfensters nicht möglich sein.

1.3 Fragestellung

Bislang wird in nur wenigen Zentren die Möglichkeit der strukturellen Darstellung des Hirnparenchyms mittels TCS bei Parkinsonsyndromen eingesetzt.

Vor dem Hintergrund des möglichen klinischen Einsatzes des Verfahrens zur Diagnostik der Parkinsonerkrankungen wurden folgende Fragen untersucht:

- Sind bei Patienten mit einem Parkinsonsyndrom mittels transkraniellem Ultraschalls unterschiedliche Echostrukturmerkmale innerhalb des Mittelhirns im Vergleich zu nicht an Bewegungsstörungen erkrankten Probanden nachweisbar?

- Korreliert die Echogenität der SN bei Parkinsonerkrankungen mit dem klinisch dominanten Symptom (Rigor, Tremor, Akinese)?
- Besteht ein Zusammenhang zwischen der Echogenität der SN bei Patienten mit einem Parkinsonsyndrom und der klinischen Seitenbetonung der Erkrankung?
- Sind bei Patienten mit einer idiopathischen Parkinsonerkrankung mittels transkraniellem Ultraschalls unterschiedliche Echostrukturmerkmale innerhalb des Mittelhirns im Vergleich zu atypischen Parkinsonerkrankungen nachweisbar?
- Bestehen Zusammenhänge zwischen der Echostruktur der SN bei Patienten mit einem atypischen Parkinsonsyndrom und den Kernsymptomen der jeweiligen Erkrankung?

2 Material und Methoden

2.1 Transkranielle Sonographie

Zur transkraniellen Ultraschallsonographie wird ein Ultraschallsystem mit einem Phased-array-Sektorschallkopf eingesetzt. Hierbei werden vom Schallkopf des Sonographiegerätes Ultraschallwellen ausgesendet. Treffen diese auf Grenzflächen, so werden sie reflektiert und vom Schallkopf wieder empfangen. Die Echoamplituden werden dabei in Helligkeitspunkte umgewandelt und auf einem Bildschirm angezeigt. Die Stärke der Echos wird über die Intensität der Lichtpunkte wiedergegeben.

2.1.2 Untersuchungstechnik

Die Sonde wird über dem temporalen Schallfenster platziert. Diese liegt ventral des Ohres im Bereich der Pars squamosa des Temporalknochens. Das Ultraschallbild des Mesencephalons wird in axialer Schnittführung in der orbitomeatalen Ebene erstellt (Abb. 1).

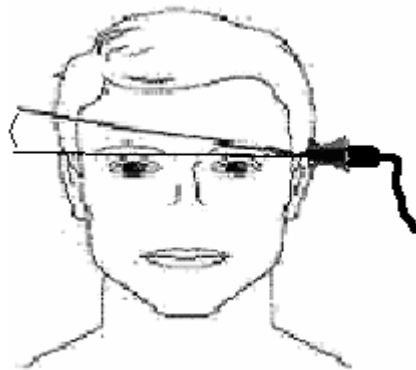


Abb. 1: Schematische Darstellung der Schallkopfplatzierung und der axialen Schnittführung in der orbitomeatalen Ebene. Die Mittelhirnebene wird in der Horizontalebene durch Kippung der Sonde um max. 10-20° nach kranial eingestellt (modifiziert nach Walter et al. 2003).

Das Mesencephalon stellt sich als schmetterlingsförmige hypoechogene Struktur da. Bei Parkinson-Patienten ist innerhalb dieser Struktur die Substantia nigra als hyperechogene Struktur darstellbar (Abb.2).

Untersucht werden sowohl die Intensität als auch die Fläche (in mm²) des Schallechos der zu untersuchenden echogenen Struktur. Als Echogenität wird die Intensität des Schallechos der zu beurteilenden Struktur semiquantitativ im Vergleich zum ihr umliegenden Gewebe beurteilt. Hierbei wurden frühere Arbeiten von Becker et al., (1995) zum Vergleich als Vorlage genommen, bei denen die Helligkeit der Substantia nigra mit dem umliegenden Mittelhirn verglichen und in eine 3 Punkte Skala wie folgt eingeteilt wurde: 0 = isoechogen mit der umliegenden Hirnsubstanz (nicht sichtbar), 1 = mild hyperechogen (schwach sichtbar), 2=stark hyperechogen (deutlich sichtbar). Jede Seite wurde unabhängig voneinander bewertet.



Abb. 2: Einteilung der SN-Echogenität. Unterteilt wird in eine Echogenität von Grad 0, mild hyperechogen (Grad 1) und stark hyperechogen (Grad 2). Das Mesencephalon ist durch die gepunktete Linie umrandet, die SN ist jeweils mit Pfeilen markiert. (Modifiziert nach Becker et al., 2003)

Aufgrund von physikalischen Eigenschaften des Schallfeldes beträgt die maximale axiale Bildauflösung etwa 0,7 mm und die laterale Auflösung 3 mm.

In der Mittelhirn-Ebene ist die, von den stark echogenen basalen Zisternen umgebene, schmetterlingsförmige Struktur des Mesencephalons darstellbar. Dies ist meist auch noch bei eingeschränktem Knochenfenster zu erkennen. Im Mesencephalon ist ipsilateral als schmale Bande die Substantia nigra und der ipsilaterale Nucleus ruber und der mediane Raphe-Kern beurteilbar (Abb. 3, 4, 5 und 6).

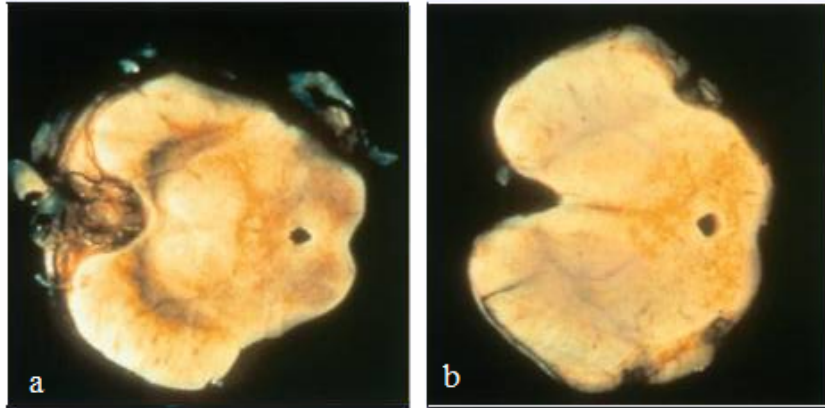


Abb. 3: Darstellung des Hirnstamms auf Höhe der Substantia nigra (a. Normalbefund, b. Morbus Parkinson). Diese ist normalerweise aufgrund der neuromelaninhaltigen dopaminergen Neuronen dunkel gefärbt. Bei dem parkinsontypischen Neuronenverlust kommt es durch den Untergang der dopaminergen Zellen zu einer Abblässung der Substantia nigra (modifiziert nach Berg et al., 2005).

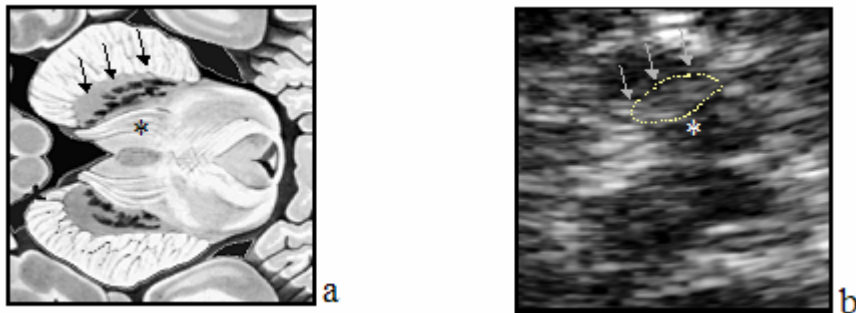


Abb. 4: Schematische Abbildung (a) und sonographische Abbildung (b). Darstellung der schmetterlingsförmigen Struktur des Mesencephalons. Die laterale Begrenzung der SN ist mit Pfeilen, die mediale Seite mit einem Stern markiert.



Abb. 5: Schematische Darstellung der transkranialen Ultraschallausbreitung mit einem Sektorschallkopf. In der Mitte des Bildes ist das Mesencephalon als schmetterlingsförmige Figur dargestellt.

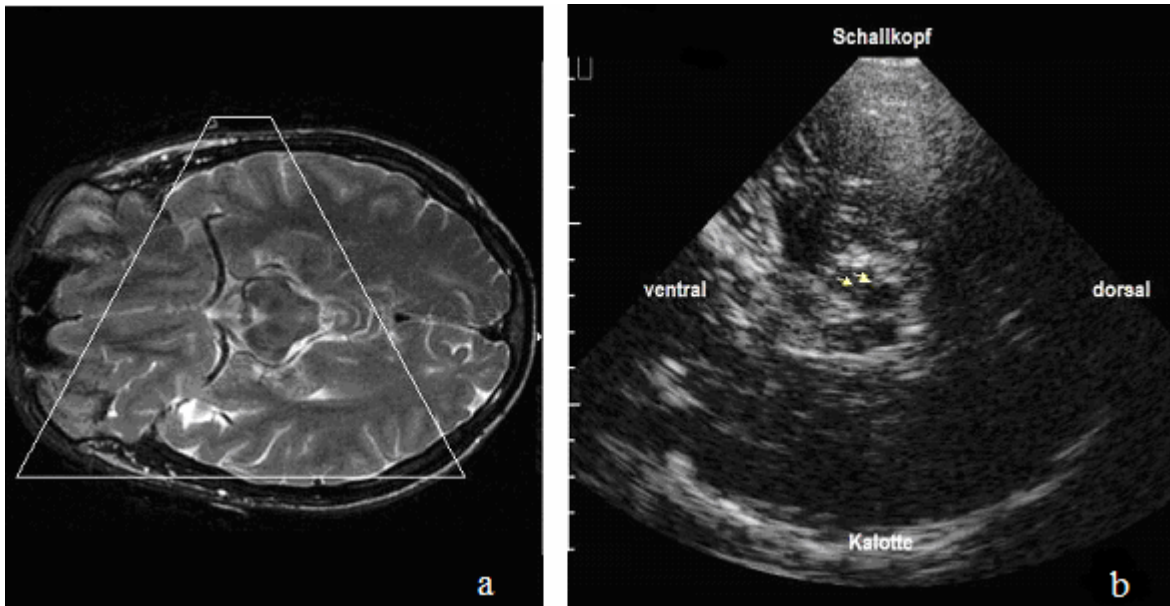


Abb. 6: Schema der Schallebene zur Darstellung des Mesencephalons: a. MRT- Bild und b. TCS-Bild der axialen Ebene durch das Mittelhirn. Orientierend kann man den Bildschirm folgendermaßen einteilen: Oben befindet sich der Schallkopf, links ist ventral, d.h. das Gesicht des Untersuchten, und unten ist als helle Struktur der Temporallappen der Gegenseite zu erkennen. In der mesencephalen Ebene wird in der Mitte des Bildes das Mesencephalon als eine echoarme schmetterlingsförmige Figur abgebildet. In diesem liegt ipsi- und kontralateral die SN jeweils in Form einer weißen Bande (mit Pfeilen markiert).

2.2 Untersuchungsprotokoll

Für die transkraniellen Ultraschalluntersuchungen wurde das Ultraschallgerät Sonoline-Elegra (Siemens, Erlangen, Deutschland), verbunden mit einem 2,5 MHz-phased-array Schallkopf (2.5 PL, Siemens, Erlangen, Deutschland), verwendet. Folgende Geräteeinstellungen wurden gewählt:

Sendefrequenz: 2.0 MHz

Zeilendichte: 3 -5

Bildtiefe: 16 cm

Dynamischer Bereich: 45 - 50 dB

Konturverstärkung: Hoch

Grauskalierungsalgorithmus: Kurve 2

Zuerst werden biographische Daten der zu untersuchenden Person in das Ultraschallgerät eingegeben. Während der Aufnahme befindet sich die zu untersuchende Person in Rückenlage. Die Sonde wird bei axialer Schnitfführung in der orbito-meatalen Ebene angelegt. Ist ein ausreichendes Schallfenster

vorhanden, wird die Struktur des Mittelhirns durch Kippung der Sonde um ca. 5-15° nach cranial eingestellt (siehe Abb. 7).

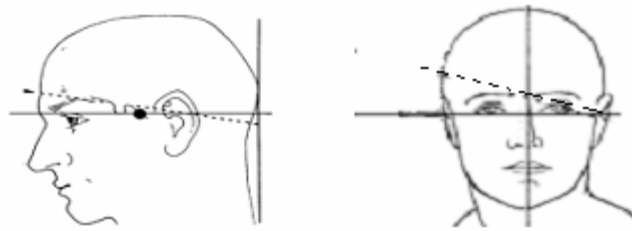


Abb. 7: Schematische Darstellung der Mittelhirnebene.

Nach Optimierung des Bildes auf dem Monitor, wird dieses im freeze-Modus erst fixiert und dann als Übersichtsbild auf einem Wechseldatenträger abgespeichert und auf einer Folie ausgedruckt. Anschließend wird das Bild mit der Zoom-Funktion vergrößert, bis das Mesencephalon annähernd den gesamten Bildschirm einnimmt. Im Modus Messung-Umfahren wird nun die sondennahe weiße Bande, welche die SN darstellt, mit dem Cursor umfahren und die eingegrenzte Fläche planimetrisch ausgemessen. Dies erfolgt von jeder Seite jeweils zweimal.

2.2.1 Datenbearbeitung und Statistik

Die gewonnenen Daten werden gespeichert, ausgedruckt und zur weiteren Bearbeitung in eine Datenbank eines Kalkulationsprogramms (Microsoft EXCEL[®]-Software, Microsoft GmbH, München) transferiert. Hier werden neben den gemessenen Werten aus der TCS auch das Alter, Geschlecht, Krankheitsbeginn, eventuelle klinische Seitenbetonung der Erkrankung, Hoehn und Yahr Stadium (1967), UPDRS-Score sowie die Ergebnisse der bisherigen diagnostischen Verfahren (L-Dopa/Apomorphin-Test, CT/MRT, IBZM-SPECT, β -CIT-SPECT, F-Dopa-PET) erfasst und die diagnostische Einteilung nach klinischen Diagnosekriterien vorgenommen.

Bei jeder untersuchten Person wurden pro Seite zwei Messungen der echoreichen Struktur innerhalb des Mesencephalons, welcher der SN entspricht, durchgeführt. Aus diesen Werten wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen der jeweiligen Seite bestimmt. Weiterhin wurden Median und minimaler bzw. maximaler Wert, die 25, 75, 90, 95% Perzentilen bestimmt. Die statistische

Auswertung erfolgte rechnergestützt mit SPSS[®]-Programmen (SPSS GmbH München). Zur Anwendung kamen:

- Stichproben-Kolmogorov-Smirnov-Test zur Prüfung auf Normalverteilung
- Wilcoxon-Test zum Vergleich abhängiger Stichproben
- Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich unabhängiger Stichproben

Ergebnisse mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$ wurden als signifikant betrachtet.

2.3 Untersuchtes Kollektiv

Der untersuchte Personenkreis setzte sich zusammen aus Patienten der neurologischen Klinik und Poliklinik des Virchow-Klinikums, den neurologischen Stationen der Charité der Humboldt-Universität zu Berlin sowie Bekannten und Kollegen aus dem Universitätsklinikum Charit und Magdeburg.

Die einzelnen Patientengruppen waren zuvor durch klinische diagnostische Verfahren eingeteilt worden. Um atypische Parkinson Syndrome vom M. Parkinson abzugrenzen, wurden die Gruppen anhand von festgelegten klinischen Kriterien unterschieden. Insbesondere bei Patienten mit atypischen Parkinson Syndromen, aber auch bei einigen an M. Parkinson Erkrankten wurde die Diagnose durch bildgebende Verfahren (CT/MRT) und/oder zusätzlich durch nuklearmedizinische Untersuchungen (IBZM-/FP-CIT-SPECT/F-Dopa-PET) gefestigt.

2.3.1 Kontrollgruppe

Es wurden Probanden (Mitarbeiter) und Patienten von verschiedenen Stationen des Universitätsklinikums sowie Privatpersonen außerhalb des Krankenhausbereiches einbezogen. Alle untersuchten Personen gaben nach vollständiger Erläuterung der Methodik und der Fragestellung ihr Einverständnis zu der Untersuchung und der weiteren Auswertung der anonymisierten Daten. Die Erkrankungen der Kontrollgruppe waren verschiedenster Art und teilten sich wie folgt ein: sieben Personen waren gesund, dreizehn mit Apoplex, acht nach einer transient ischämischen Attacke, sechs mit Schwindel, vier mit Epilepsie, jeweils zwei mit einer Carotidisdissektion, mit Kopfschmerz, mit Synkopen und jeweils eine

Person mit einer spinalen Myopathie, einer Polyneuropathie, einem Astrozytom, Schulterschmerzen, einer Myasthenia Gravis, einer Sehschwäche, mit Verdacht auf eine Amyotrophe Lateralsklerose und einer mit Verdacht auf eine Arteriitis Temporalis.

Einschlusskriterien für die Kontrollgruppe:

- Alter über 40 Jahren
- keine Verletzungen im Bereich der mesencephalen Strukturen
- keine anderen extrapyramidalen Erkrankungen außer den zu Untersuchenden
- keine Dyskinesien

Auf alle 51 der untersuchten Personen (34 männlich, 17 weiblich) mit einem Altersdurchschnitt von $64,6 \pm 10,2$ Jahren (41-93 Jahre) erfüllten die Einschlusskriterien.

2.3.2 Parkinsongruppe

Untersucht wurden 57 Personen (37 männlich, 20 weiblich) mit einem M. Parkinson. Der Altersdurchschnitt lag bei $67,6 \pm 8,4$ Jahren (30-87Jahren), die mittlere Erkrankungsdauer bei $8,8 \pm 4,9$ Jahren (1-23 Jahren). Das durchschnittliche Hoehn-Yahr Stadium lag bei $2,2 \pm 0,7$ (1-4), der UPDRS-Score im Mittel bei $20,8 \pm 12,9$ Punkten (3-51 Punkte). Diese werden unterteilt in die drei Typenklassen des M. Parkinson. Demnach waren 16 vom Äquivalenztyp (8 männliche, 8 weibliche, mittlerer Altersdurchschnitt: $67,3 \pm 6,6$ Jahre, - Erkrankungsdauer: $7,1 \pm 4,8$ Jahre, -Hoehn-Yahr Stadium: $2,4 \pm 0,7$, -UPDRS-Score: $17,4 \pm 12,5$ Punkte), 21 vom Tremordominanztyp (15 männlich, 6 weiblich, mittlerer Altersdurchschnitt: $71,3 \pm 5,8$ Jahre, Erkrankungsdauer: $9,2 \pm 5,5$ Jahre, Hoehn-Yahr Stadium: $1,9 \pm 0,7$, UPDRS-Score: $20,4 \pm 11,5$ Punkte), und 20 vom akinetisch-rigidem Typ (14 männlich, 6 weiblich, mittlerer Altersdurchschnitt: $64,4 \pm 10,1$ Jahre, -Erkrankungsdauer: $9,6 \pm 4,3$ Jahre, -Hoehn-Yahr Stadium: $2,1 \pm 0,8$, -UPDRS-Score: $24 \pm 14,4$ Punkte).

Einschlusskriterien für den M. Parkinson:

- Alter über 40 Jahren
- keine anderen extrapyramidalen Erkrankungen außer M. Parkinson
- Kein Schädelhirn-Trauma in der Vorgeschichte
- keine Patienten mit Tiefenhirnstimulation bzw. implantierten Elektroden

2.3.3 Gruppe der atypischen Parkinson-Syndrome

Ausgewählt wurden 35 Patienten mit atypischen Parkinson Syndrom, welche den einzelnen klinischen Gruppen zugeordnet wurden.

Einschlusskriterien für die Gruppe der atypischen Parkinson-Syndrome:

- Alter über 40 Jahren
- Kein Schädelhirn-Trauma in der Vorgeschichte
- keine Patienten mit Tiefenhirnstimulation bzw. implantierten Elektroden
- keine anderen extrapyramidalen Erkrankungen außer den atypischen Parkinson-Syndromen

Alle 35 untersuchten Personen mit atypischen Parkinson-Syndrom erfüllten die Einschlusskriterien.

2.3.3.1 *MSA*

Nach den Kriterien von Quinn et al. (1994) (siehe Tabelle 4) wurde bei einem (MSA-P-Typ) von 13 Patienten eine mögliche (keine Symptome einer autonomen Dysfunktion) und bei 12 eine wahrscheinliche MSA (zwei vom cerebellären-, neun vom parkinsoniden-Typ) festgestellt. Eine definitive Diagnosesicherung durch eine neuropathologische Untersuchung lag nicht vor.

Tabelle 4: Biographische und klinische Daten der Patienten mit einer MSA mit vorwiegend parkinsonoider (MSA-P) und cerebellärer (MSA-C) Symptomatik. Angabe des Geschlechts, der Krankheitsdauer (Jahre) und dem UPDRS-Score. Angabe der Diagnoseeinteilung nach Quinn et al. (1994).

MSA-Patient (Typ)	Alter (Jahre)	Geschlecht	Erkrankungsdauer in Jahren	UPDRS-Score	Diagnose nach Quinn et al., (1994)
1 (MSA-P)	58	w	3	27	möglich
2 (MSA-P)	71	w	2	34	wahrscheinlich
3 (MSA-P)	70	w	7	52	wahrscheinlich
4 (MSA-P)	76	m	7	45	wahrscheinlich
5 (MSA-P)	63	w	6	43	wahrscheinlich
6 (MSA-P)	78	w	4	50	wahrscheinlich
7 (MSA-P)	71	w	1	29	wahrscheinlich
8 (MSA-P)	57	w	4	30	wahrscheinlich
9 (MSA-P)	59	w	3	31	wahrscheinlich
10 (MSA-P)	60	m	4	33,5	wahrscheinlich
11 (MSA-P)	62	m	3	15	wahrscheinlich
12 (MSA-C)	75	m	8	39	wahrscheinlich
13 (MSA-C)	76	m	2	38	wahrscheinlich
14 (MSA-C)	63	m	2	19,5	möglich

Zehn Patienten wurden nuklearmedizinisch untersucht. In Tabelle 5 sind die Ergebnisse der SPECT-Untersuchungen dargestellt, bei der entweder das radioaktiv markierte Benzamid-Analogon [123I]-3-Jodo-6-methoxybenzamin (IBZM) oder das Kokain-Analogon 2 beta-carbomethoxy-3 beta-(4-iodophenyl)tropane (FP-CIT) und die Positronenemissions-tomographie (PET) mit [18F]-Fluorodopa als Tracer verwendet wurden.

Ein Patient erhielt ein FP-CIT-SPECT, ein IBZM-SPECT und ein F-Dopa-PET, vier Patienten ein FP-CIT-und IBZM-SPECT und fünf Patienten ein IBZM-SPECT. Dabei wiesen insgesamt acht Patienten im IBZM-SPECT Pathologien auf (2 MSA-C-, 6 MSA-P-Typ). Bei einem (MSA-C-Typ) waren leichte nicht signifikante Verminderungen der Bindung des Tracers postsynaptisch an den Dopaminrezeptoren festzustellen. Ein Patient (MSA-P-Typ) mit unauffälligem IBZM-SPECT zeigte im MRT für die MSA-Erkrankung typische Veränderungen

(hyperintenser Randsaum zwischen Claustrum und Putamen). Auch hier galt, dass die Diagnose durch das klinische Erscheinungsbild gestellt wurde und die apparative Diagnostik nur der Erhärtung der Diagnose diente (Tabelle 5).

Tabelle 5: Nuklearmedizinische Untersuchungen bei Patienten mit MSA.

MSA-Patient (Typ)	IBZM-SPECT	FP-CIT-SPECT	[18F]-Fluorodopa-PET
1 (MSA-P)	pathologisch	pathologisch	Pathologisch
2 (MSA-P)	-	-	-
3 (MSA-P)	normal	-	-
4 (MSA-P)	-	-	-
5 (MSA-P)	pathologisch	pathologisch	-
6 (MSA-P)	pathologisch		
7 (MSA-P)	-	-	-
8 (MSA-P)	pathologisch	-	-
9 (MSA-P)	pathologisch	-	-
10 (MSA-P)	-	-	-
11 (MSA-P)	pathologisch	pathologisch	-
12 (MSA-C)	pathologisch	pathologisch	-
13 (MSA-C)	normal	-	-
14 (MSA-C)	pathologisch	pathologisch	-

2.3.3.2 PSP

Untersucht wurden 14 PSP-Patienten (7 männlich, 7 weiblich) mit einem Altersdurchschnitt von $67,7 \pm 5,6$ Jahren (59-81 Jahre). Die mittlere Erkrankungsdauer lag bei $4,6 \pm 2,5$ Jahren (1-10 Jahre), der durchschnittliche UPDRS-Score bei $35,5 \pm 11,3$ Punkten (27-61 Punkten). Die Einteilung nach klinischen Kriterien folgte dem Schema von Litvan et al. (1996). Dabei werden die Patienten in eine mögliche, eine wahrscheinliche und eine sichere PSP eingeteilt (Diagnosekriterien siehe Tabelle 2)

Entsprechend den Kriterien nach Litvan et al. (1996), konnte bei einem der 14 PSP Patienten eine mögliche und in dreizehn Fällen eine wahrscheinliche PSP

diagnostiziert werden. Definitive, d.h. post mortem Untersuchungen, lagen von keinem Patienten vor.

Tabelle 6: Biographische und klinische Übersicht der PSP-Gruppe. Angabe des Geschlechts, der Krankheitsdauer (Jahre), dem UPDRS-Score und welche Diagnosekriterien nach Litvan et al. (1996) erfüllt wurden.

Patient	Alter (Jahre)	Geschlecht	Erkrankungsdauer (Jahre)	UPDRS-Score	Diagnose nach Litvan et al. (1996)
1	64	M	1	31	Wahrscheinlich
2	66	W	4	32	Wahrscheinlich
3	65	M	3	30	Wahrscheinlich
4	67	M	3	38	Wahrscheinlich
5	72	W	5	37	Wahrscheinlich
6	59	M	3	40	Wahrscheinlich
7	72	W	2	29	Wahrscheinlich
8	69	W	3	61	Wahrscheinlich
9	74	W	5	40	Wahrscheinlich
10	62	W	8	46	Wahrscheinlich
11	63	M	10	30	Wahrscheinlich
12	67	W	3	27	Wahrscheinlich
13	81	M	8	27	Wahrscheinlich
14	67	M	3	31	Möglich

Bei neun der vierzehn PSP Patienten wurden nuklearmedizinische Untersuchungen durchgeführt. In Tabelle 7 sind die Ergebnisse der SPECT-Untersuchungen dargestellt, bei der entweder das radioaktiv markierte Benzamid-Analogon [123I]-3-Jodo-6-methoxybenzamin (IBZM) oder das Kokain-Analogon 2 beta-carbomethoxy-3 beta-(4-iodophenyl)tropane (FP-CIT) und für die Positronenemissions-tomographie (PET) [18F]-Fluorodopa als Tracer verwendet wurden. Ein Patient erhielt ein FP-CIT-SPECT, ein IBZM-SPECT und ein F-Dopa-PET, vier Patienten ein FP-CIT- und ein IBZM-SPECT sowie vier Patienten ein IBZM-SPECT.

Dabei sind bei fünf der neun Patienten Auffälligkeiten im IBZM-SPECT zu sehen. Zwei im IBZM-SPECT unauffällige Patienten zeigen ein pathologisches FP-CIT-SPECT. Einer dieser Patienten hatte zudem PSP typische Veränderungen im MRT (sogenanntes „Mickey-Mouse“ Zeichen). Ein weiterer Patient mit unauffälligem IBZM wies ebenfalls im MRT typische Veränderungen für eine PSP auf. (Tabelle 7).

Tabelle 7: Nuklearmedizinische Untersuchungen bei Patienten mit PSP

Patient	IBZM-SPECT	FP-CIT-SPECT	[18F]-Fluorodopa-PET
1	Pathologisch	pathologisch	-
2	-	-	-
3	-	-	-
4	pathologisch	-	-
5	pathologisch	pathologisch	Normal
6	pathologisch	-	-
7	-	-	-
8	pathologisch	pathologisch	-
9	-	-	-
10	normal	-	-
11	-	-	-
12	normal	pathologisch	-
13	-	-	-
14	normal	pathologisch	-

2.3.3.3 CBD

Von den 7 an CBD erkrankten Personen (3 männlich, 4 weiblich) mit einem Altersdurchschnitt von $66 \pm 9,6$ Jahre (52-81 Jahre) betrug die Erkrankungsdauer im Durchschnitt $3,1 \pm 1,8$ Jahre (2-6 Jahre), der mittlere UPDRS-Score lag bei $30,7 \pm 9,6$ Punkten (18-41,5 Punkte).

Klinisch eingeteilt wurden die Patienten nach den Definitionen von Gibb et al. (1989); Dabei werden die Symptome in Haupt und Nebenmerkmale unterteilt. Eine wahrscheinliche CBD liegt nach diesem Schema dann vor, wenn mindestens drei der fünf Hauptmerkmale vorzufinden sind (siehe Tabelle 3).

Bei allen Erkrankten fand man nach den klinischen Kriterien nach Gibb et al. (1989) eine wahrscheinliche CBD.

Tabelle 8: Biographische und klinische Übersicht der CBD-Gruppe. Angabe des Geschlechts, der Krankheitsdauer (Jahre) und dem UPDRS-Score. Einstufung der Patienten nach den Diagnosekriterien der CBD von Gibb et al. (1989) in eine mögliche und eine wahrscheinliche CBD.

Patient	Alter (Jahre)	Geschlecht	Erkrankungsdauer (Jahre)	UPDRS-Score	Diagnose nach Gibb et al. (1989)
1	57	m	5	21	wahrscheinlich
2	81	m	2	42	wahrscheinlich
3	66	w	6	34	wahrscheinlich
4	52	w	3	31	wahrscheinlich
5	66	m	2	39	wahrscheinlich
6	73	w	1	18	wahrscheinlich
7	67	w	3	31	wahrscheinlich

Tabelle 9: Nuklearmedizinische Untersuchungen bei Patienten mit CBD.

Patient	IBZM-SPECT	FP-CIT-SPECT	[18F]-Fluorodopa-PET
1	normal	-	Normal (?)
2	-	-	-
3	normal	-	pathologisch
4	pathologisch	-	-
5	normal	normal	pathologisch
6	pathologisch	pathologisch	pathologisch
7	pathologisch.	pathologisch	pathologisch

Sechs Patienten wurden zudem nuklearmedizinisch untersucht (Tabelle 9). Eine Patientin lehnte diese Untersuchung ab. Bis auf einen Patienten hatten alle in mindestens einer der nuklearmedizinischen Untersuchungen eine mit einer CBD Erkrankung übereinstimmende Pathologie. Der „unauffällige“ Patient (Erkrankungsdauer 5 Jahre) zeigte alle Hauptmerkmale der CBD mit Ausnahme der fokalen Dystonie plus zwei Nebenmerkmale nach Gibbs et al. (1989).

In der Tabelle 10 sind die biographischen Daten der Patienten zusammengefasst.

Tabelle 10: Biographische und klinische Daten der Patienten mit M. Parkinson, MSA, PSP, CBD und der Kontrollgruppe. Angegeben sind hinsichtlich Erkrankungsdauer und UPDRS jeweils der Mittelwert, die Standardabweichung und Spannweite.

Daten	M. Parkinson	MSA	PSP	CBD	Probanden
Anzahl	57	14	14	7	51
männlich	37	6	7	3	34
weiblich	20	8	7	4	17
Alter (Jahre)	67,6 ± 8,4 (40-87)	67,1 ± 7,6 (57-78)	67,7 ± 5,6 (59-81)	66 ± 8,6 (52-81)	64,6 ± 10,2 (41-93)
Erkrankungsdauer (Jahre)	8,7 ± 4,6 (1-18)	4,3 ± 2,4 (1-8)	4,6 ± 2,4 (1-10)	3,1 ± 1,8 (1-6)	
UPDRS-Score	20,8 ± 12,9 (3-51)	35,7 ± 12,4 (15-52)	35,5 ± 11,3 (27-61)	30,6 ± 9,6 (18-41,5)	

3 Ergebnisse

3.1 Probanden

Es wurden 51 Probanden untersucht. Dabei konnte bei 40 Personen (78%) eine Messung der SN durchgeführt werden. Bei elf Untersuchten (22%) konnte auf Grund eines insuffizienten Knochenfensters keine SN ausgemessen werden. Bei vier der 40 Personen war die SN nur von einer Seite aus beurteilbar.

Die Flächenbestimmung der Substantia nigra, die mittels der zuvor beschriebenen Methoden durchgeführt wurde, ergab folgende Befunde (Abbildung 8):

Im Kontrollkollektiv lag die durchschnittliche SN-Größe bei $9,4 \pm 6,8 \text{ mm}^2$. Der Median lag bei 11 mm^2 , (min. 0 mm^2 , max. $21,5 \text{ mm}^2$). Der Mittelwert der Fläche der rechten SN $9,0 \pm 6,6 \text{ mm}^2$ und der linken SN $9,8 \pm 6,9 \text{ mm}^2$. Es bestand kein signifikanter Seitenunterschied zwischen der SN-Fläche der rechten und der linken Seite (Wilcoxon Test).

Zur Normwertbildung wurden die Flächen beider Seiten herangezogen und die 90% und 95% Perzentilen gebildet.

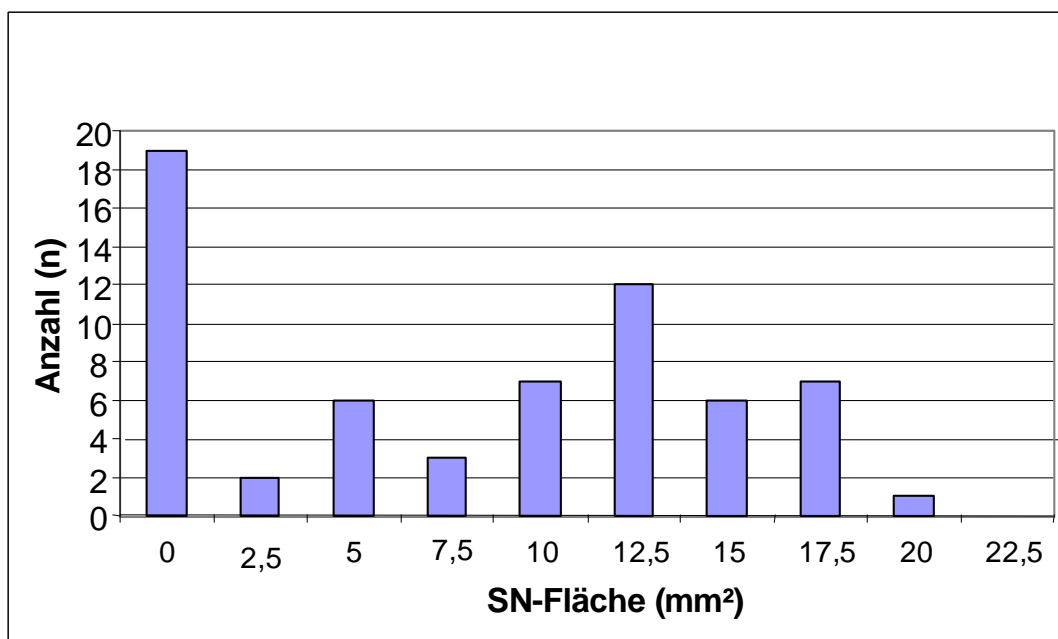


Abb. 8: Häufigkeitsverteilung der Substantia nigra (SN) Flächen in der Kontrollgruppe.

Die männlichen Untersuchten des Kontrollkollektivs hatten eine SN-Größe von $9,9 \pm 6,6$ (rechts $8,8 \pm 6,2 \text{ mm}^2$, links $10,9 \pm 7,0 \text{ mm}^2$), die weiblichen von $8,3 \pm 7,1$

mm² (rechts $9,9 \pm 8,2$ mm², links $6,9 \pm 6,0$ mm²). Frauen und Männer unterschieden sich in der Größe ihrer SN nicht signifikant.

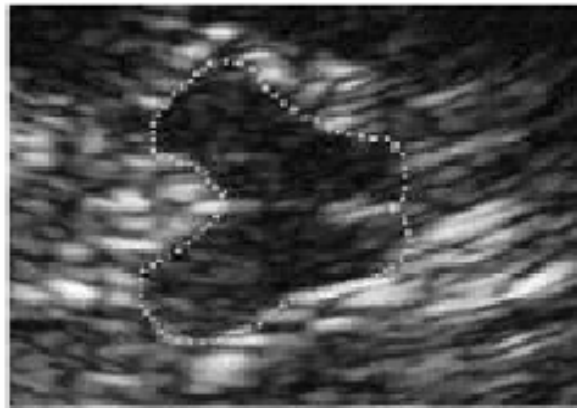


Abb. 9: Sonographische Darstellung der schmetterlingsförmigen Struktur des Mesencephalons bei einem Probanden.

Die Echogenität der Probanden war bei vier Personen (10%) beidseitig isoechogen mit dem umliegenden Gewebe. Dies entspricht einer Echogenität von null (siehe bei Methodik 2.1.2). Bei 15 Untersuchten (40%) war diese beidseitig mild- (Echogenität = 1) und bei einem (3%) beidseitig stark echogen (Echogenität = 2). Zehn Probanden (28%) hatten auf einer Seite eine Iso-, auf der Gegenseite eine milde Echogenität. Eine Person (3%) war auf einer Seite isoechogen, kontralateral zeigte sie eine starke Echogenität. Weitere vier Personen (10%) hatten einseitig eine milde und gegenüberliegend eine starke Echogenität. Bei vier Probanden war nur eine Seite beurteilbar, dabei hatte einer (3%) keine und drei (8%) eine milde Echogenität der SN. Zusammenfassend wiesen 16 % der Probanden zumindest einseitig eine starke Echogenität auf.

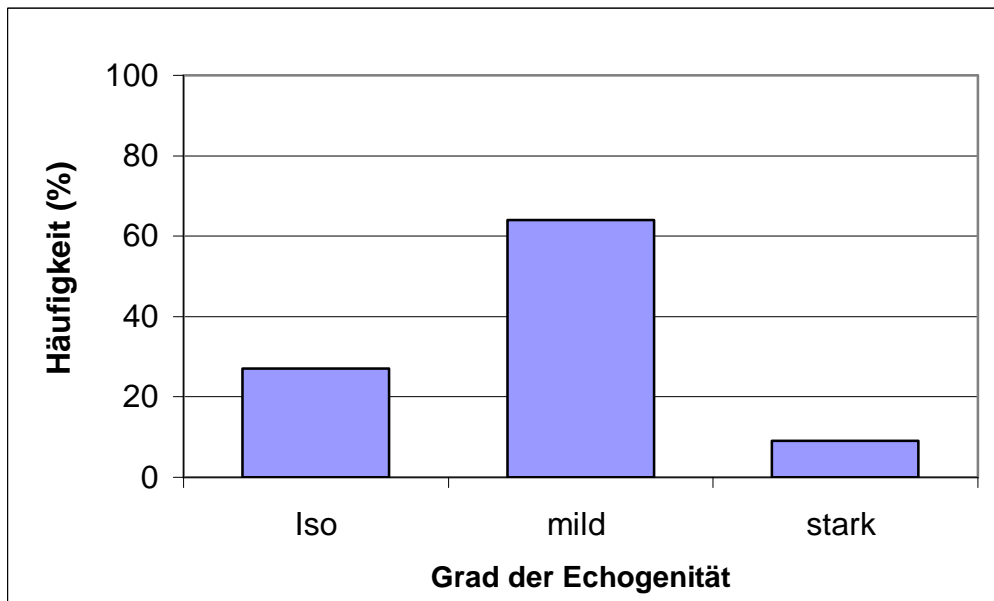


Abb. 10: Prozentuale Darstellung der Verteilung der SN-Echogenität (Becker et al. 1995) in der Kontrollgruppe. Unterschieden wird zwischen einer iso-, einer milden- und einer starken Echogenität.

Für Isoechogenität mit dem umliegenden Gewebe ergibt sich, wie oben erwähnt, eine SN Größe von 0 mm². Bei einer milden Echogenität betrug die durchschnittliche SN Fläche 11,9 ± 4,4 mm² (rechts 11,2 ± 4,0 mm²; links 12,5 ± 4,7 mm²). Lag eine starke Echogenität vor, war die mittlere SN Größe 17,1 ± 3,7 mm² (rechts 17,8 ± 3,8 mm²; links 16,2 ± 4,3 mm²).

3.2 Morbus Parkinson

Zur Ermittlung der Daten wurden 57 Parkinson-Patienten untersucht. Bei 45 Personen (79%) konnte ein suffizientes Schallfenster festgestellt werden. Hiervon war bei 8 Patienten (14%) nur von einer Seite eine auswertbare Messung möglich. Die Größe der hyperechogenen Fläche betrug bei diesen Messungen durchschnittlich $22 \pm 6,3 \text{ mm}^2$. Auf der rechten Seite waren es $19,9 \pm 5,5 \text{ mm}^2$, auf der linken $24 \pm 6,3 \text{ mm}^2$. Der Median der Messwerte lag bei $22,5 \text{ mm}^2$ (min. 6 mm^2 , max. 38 mm^2). Die durchschnittliche Größe der SN bei männlichen Patienten mit M. Parkinson betrug $23,1 \pm 6,0 \text{ mm}^2$ (rechts $20,7 \pm 5,0 \text{ mm}^2$, links $25,4 \pm 6,1 \text{ mm}^2$), die der weiblichen $19,8 \pm 6,3 \text{ mm}^2$ (rechts $17,7 \pm 6,5 \text{ mm}^2$, links $21,3 \pm 6,0 \text{ mm}^2$).

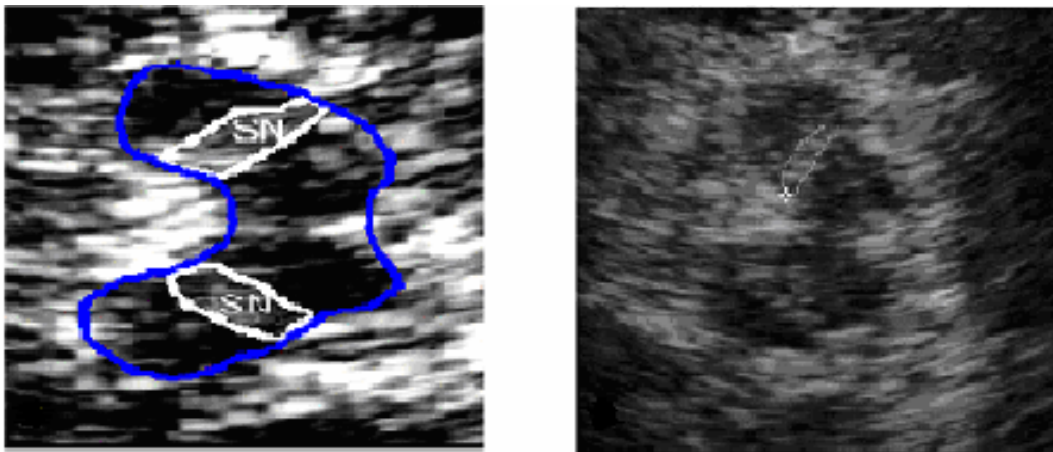


Abb. 11: Sonographische transtemporale Darstellung der schmetterlingsförmigen Struktur des Mesencephalons bei einem Patienten mit M. Parkinson. Die hyperechogene Fläche der Substantia Nigra ist umrandet.

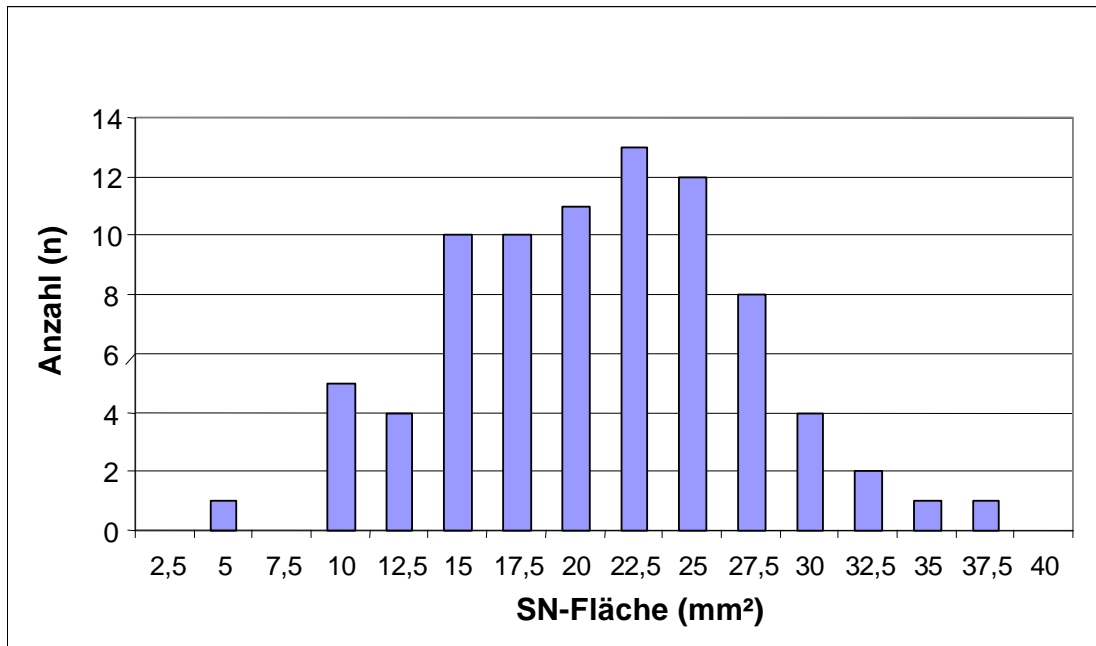


Abb. 12: Häufigkeitsverteilung gemessener Größen der Substantia nigra (SN) von Patienten mit M. Parkinson.

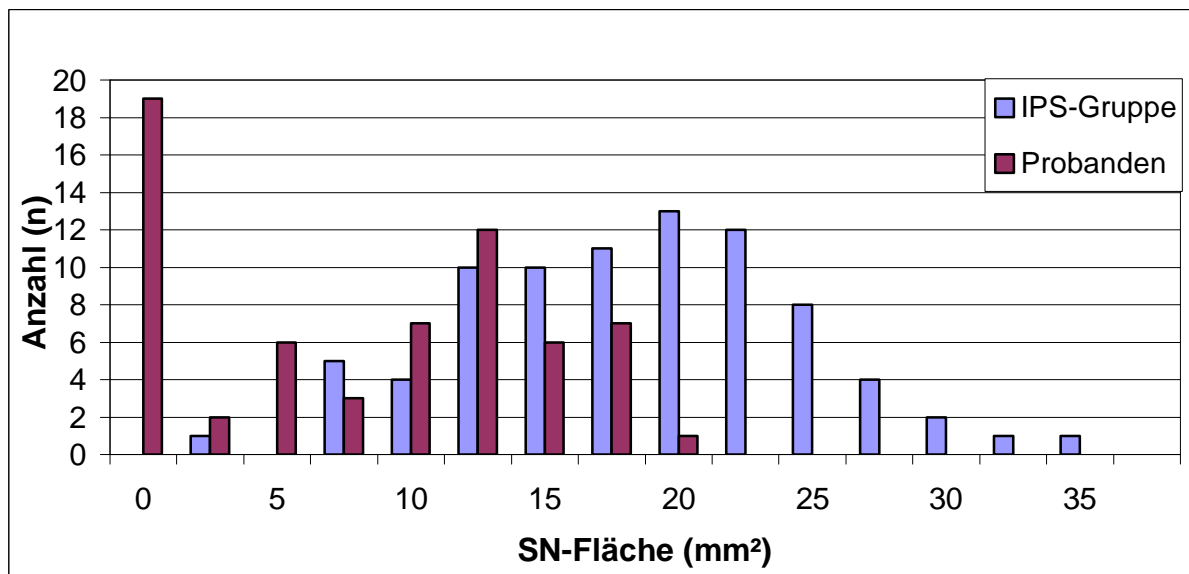


Abb. 13: Häufigkeitsverteilung der gemessenen Größen der Substantia nigra (SN) von Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom (M. Parkinson) im Vergleich mit der Probandengruppe.

Bei acht von 45 untersuchten Patienten konnte infolge eines insuffizienten Knochenfensters nur eine einseitige Beurteilung der mesencephalen Strukturen vorgenommen werden, so dass kein Seitenvergleich der SN-Größen möglich war. Von den restlichen 37 Patienten mit M. Parkinson hatten 29 klinisch eine Seitenbetonung. Kontralateral zur klinisch stärker betroffenen Seite ergab sich

eine mittlere Flächengröße der SN von $21,5 \pm 6,5 \text{ mm}^2$, ipsilateral einen Durchschnitt von $22,23 \pm 6,2 \text{ mm}^2$.

Tab. 11: Mittelwert \pm Standardabweichung der SN-Fläche in Abhängigkeit der klinisch als stärker betroffen beurteilten Seite der untersuchten Gruppen.

Gruppe	SN-Fläche kontralateral (mm²)	SN-Fläche ipsilateral (mm²)
M. Parkinson	$21,5 \pm 6,5$	$22,2 \pm 6,2$
MSA	$15,4 \pm 2,4$	$13,1 \pm 3,6$
PSP	$15,6 \pm 4,1$	$13,6 \pm 2,6$
CBD	$15,1 \pm 5,0$	$15,7 \pm 5,6$

In der M. Parkinson Gruppe wurde bei keinem der Patienten eine Isoechogenität mit dem umliegenden Gewebe festgestellt. Von den 45 sonographisch beurteilbaren Patienten hatten 19 (45%) beiderseits eine milde Hyperechogenität, fünf (11%) hatten auf beiden Seiten eine starke Echogenität. Bei 13 untersuchten Personen (28%) fand man einseitig eine milde und auf der Gegenseite eine starke Echogenität. Acht M. Parkinson Patienten hatten nur auf einer Seite ein beurteilbares Fenster. Von diesen zeigten sieben (16%) eine milde und ein Patient (2%) eine starke Hyperechogenität.

Zusammengefasst war bei 41% der Parkinson-Patienten zumindest einseitig eine starke Hyperechogenität darstellbar.

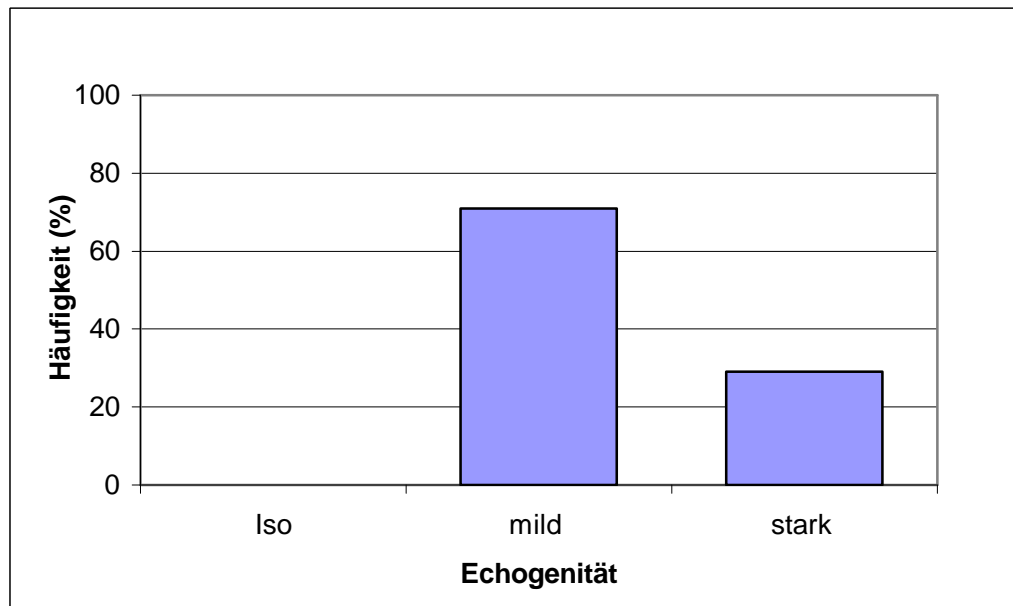


Abb. 14: Prozentuale Darstellung der Verteilung der SN-Echogenität (Becker et al. 1995) in der M. Parkinson-Gruppe. Unterschieden wird zwischen einer iso-, einer milden- und einer starken Echogenität.

Die mittlere Größe der SN betrug bei milder Echogenität $20 \pm 5,7 \text{ mm}^2$ (rechts $18,4 \pm 5,3$, links $21,5 \pm 5,8 \text{ mm}^2$), bei starker Echogenität $26,9 \pm 4,5 \text{ mm}^2$ (rechts $24,2 \pm 3,7 \text{ mm}^2$, links $28,9 \pm 4,0 \text{ mm}^2$).

3.2.1 Vergleich der M. Parkinson-Gruppen

Bei den Patienten mit M. Parkinson beträgt in der Tremordominanz-Gruppe die mittlere Größe der SN $20,1 \pm 6,7 \text{ mm}^2$ (rechts $16,6 \pm 6,7 \text{ mm}^2$, links $23,6 \pm 5,5 \text{ mm}^2$). In der Gruppe vom akinetisch-rigidem Typ lag die mittlere SN-Größe bei $23,8 \pm 6,0 \text{ mm}^2$ (rechts $22,5 \pm 4,5 \text{ mm}^2$, links $25,0 \pm 7,0 \text{ mm}^2$). Die 16 Patienten vom Äquivalenztyp hatten eine mittlere Größe der SN von $22,4 \pm 6,0 \text{ mm}^2$ (rechts $20,5 \pm 4,7 \text{ mm}^2$, links $24,2 \pm 6,8 \text{ mm}^2$). Die mittlere Größe der SN unterschied sich zwischen den Gruppen der Parkinsonpatienten nicht signifikant.

3.3 Multisystematrophie

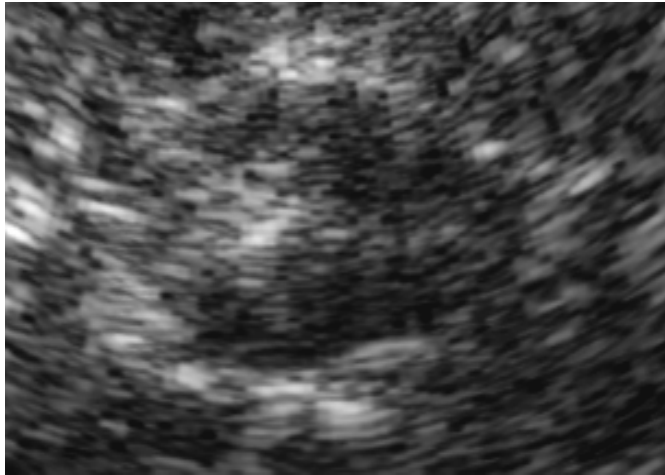


Abb. 15: Darstellung der schmetterlingsförmigen Struktur des Mesencephalons bei einem Patienten mit MSA.

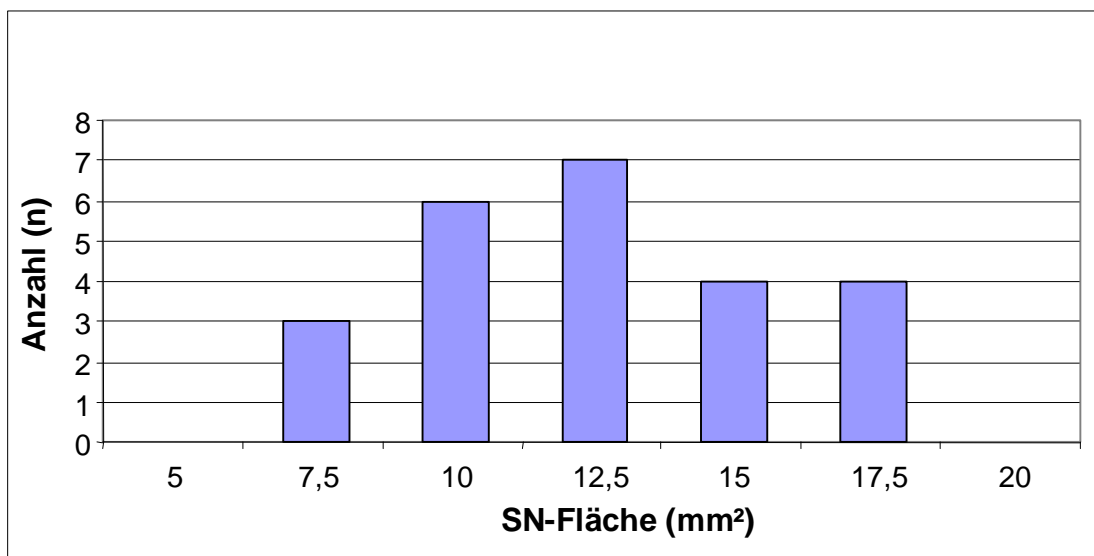


Abb. 16: Häufigkeitsdiagramm der gemessenen Flächen der Substantia nigra (mm²) von Patienten (n) mit MSA.

Es wurden 14 MSA-Patienten mit der TCS untersucht (Tabelle 12). Dabei konnte bei zwei Personen (14%) wegen eines insuffizienten Knochenfensters keine SN dargestellt werden. Die durchschnittliche Größe der SN betrug $13,8 \pm 3,2$ mm². Für die rechte Seite wurde eine durchschnittliche Fläche von $14 \pm 2,9$ mm² und für

links von $13,5 \pm 3,5 \text{ mm}^2$ ausgemessen. Der Median der Ergebnisse lag bei $13,8 \text{ mm}^2$ (min. $8,5 \text{ mm}^2$, max. 19 mm^2). Bei den 6 männlichen MSA-Patienten mit beurteilbarer SN wurde eine durchschnittliche Größe von $13,2 \pm 3,8 \text{ mm}^2$ (rechts $14,3 \pm 3,8 \text{ mm}^2$, links $12,3 \pm 3,9 \text{ mm}^2$), bei den 6 weiblichen von $14,3 \pm 2,4 \text{ mm}^2$ ($13,8 \pm 2,1$, links $14,8 \pm 2,8 \text{ mm}^2$) gemessen. Bei neun MSA-Patienten mit beurteilbarer SN im TCS konnte eine Seitenbetonung festgestellt werden. Hierbei wurde für die sich klinisch kontralateral zur betroffenen Seite eine mittlere Fläche der SN von $15,4 \pm 2,4 \text{ mm}^2$, ipsilateral dazu lag die Größe bei $13,1 \pm 3,6 \text{ mm}^2$.

Tabelle 12: SN-Fläche (mm^2) und Echogenität (nach Becker et al. 1995) bei Patienten mit MSA.

Patient	SN-Fläche beidseitig (mm^2)	SN-Fläche rechts (mm^2)	SN-Fläche links (mm^2)	SN-Echogenität rechts	SN-Echogenität links
1	insuffizientes Schallfenster				
2	10,75	11	10,5	1	1
3	12,25	12	12,5	1	1
4	10,75	12,5	9	2	1
5	14,75	13,5	19	1	1
6	15,5	14	17	1	1
7	15,5	6,5	14,5	1	1
8	insuffizientes Schallfenster				
9	16,75	15,5	18	1	1
10	10,25	9,5	11	1	1
11	13,25	12	14,5	1	1
12	19	19	19	1	1
13	15	18,5	11,5	1	1
14	11,25	14	8,5	1	1

In der Beurteilung der Echogenität nach Becker (1995) fand man bei den 12 untersuchten Patienten elf (92%) mal beidseitig eine milde und einmal (8%) links eine milde und rechts eine starke Hyperechogenität (Abbildung 17).

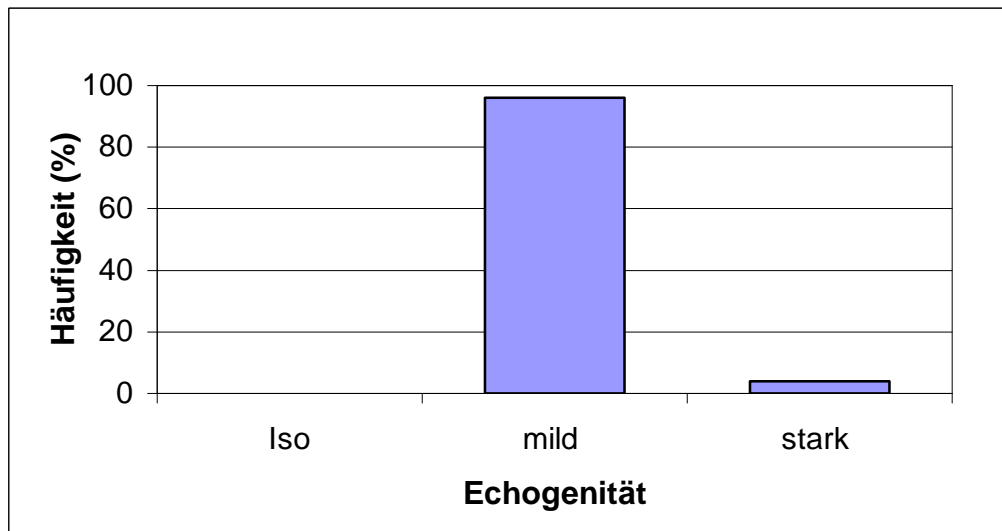


Abb. 17: Prozentuale Darstellung der Verteilung der SN-Echogenität bei MSA. Unterschieden wird zwischen einer iso-, einer milden- und einer starken Echogenität (Becker et al. 1995).

Bei milder Hyperechogenität lag die SN-Größe im Mittel bei $13,8 \pm 3,2 \text{ mm}^2$ (rechts $14,1 \pm 3,0 \text{ mm}^2$, links $13,5 \pm 3,2 \text{ mm}^2$), bei starker (nur ein Patient rechts) bei $12,5 \text{ mm}^2$.

3.3.1 Vergleich der MSA-Formen (SND-, OPCA-Typ)

Werden die einzelnen Formen der MSA (striatonigraler- und olivopontocerebellärer Typ) getrennt betrachtet kommt man zu folgenden Ergebnissen: Die elf Patienten vom striatonigralen-Typ hatten eine mittlere SN-Fläche von $13,3 \pm 2,6 \text{ mm}^2$ (rechts $12,9 \pm 2,2 \text{ mm}^2$, links $13,7 \pm 3,1 \text{ mm}^2$), bei den drei mit der olivo-ponto-cerebellären Form lag die durchschnittliche Größe der SN bei $15,1 \pm 4,5 \text{ mm}^2$ (rechts $17,2 \pm 2,8 \text{ mm}^2$, links $13 \pm 5,4 \text{ mm}^2$). Diese Unterschiede waren nicht signifikant. Die Echogenität wurde bei acht Untersuchten beidseitig mit mild, bei einem einseitig mit mild und auf der anderen Seite mit stark bewertet. Alle Patienten vom OPCA-Typ hatten beidseitig eine milde Echogenität (Abbildung 18, Tabelle 13).

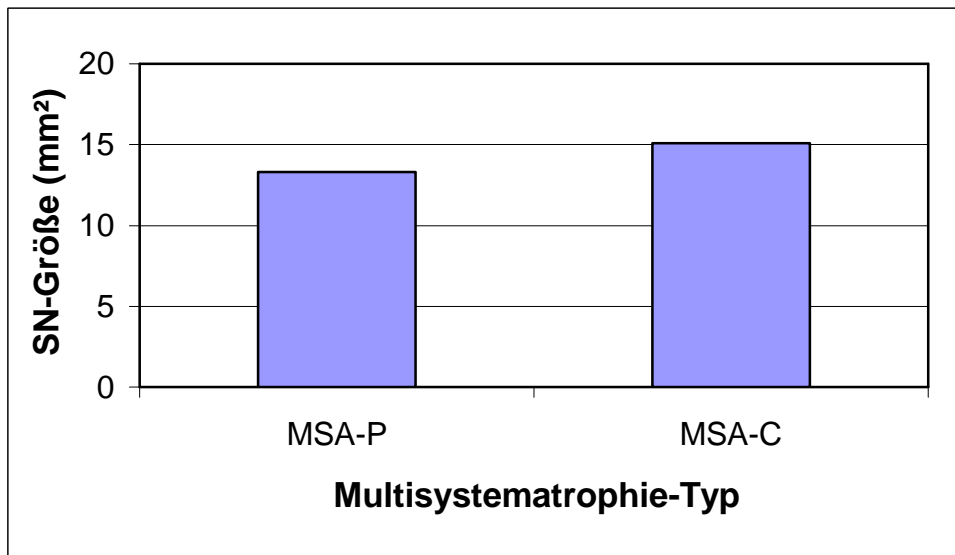


Abb. 18: Darstellung der durchschnittlich gemessenen Flächen der Substantia nigra (mm²) der Patientengruppen MSA-P und MSA-C.

Tabelle 13: Prozentuale Darstellung der SN-Echogenität in den untersuchten Gruppen nach Becker et al. (1995). Hierbei wurde die SN-Fläche nach der Stärke der Echogenität (Grad 0 = keine-, Grad 1 = milde- und Grad 2 = starke Echogenität) eingeteilt.

Gruppe (n)	Echogenität (%)		
	Grad 0	Grad 1	Grad 2
M. Parkinson (45)	0	71	29
MSA (12)	0	96	4
PSP (10)	0	95	5
CBD (6)	0	67	33
Probanden (40)	27	64	9

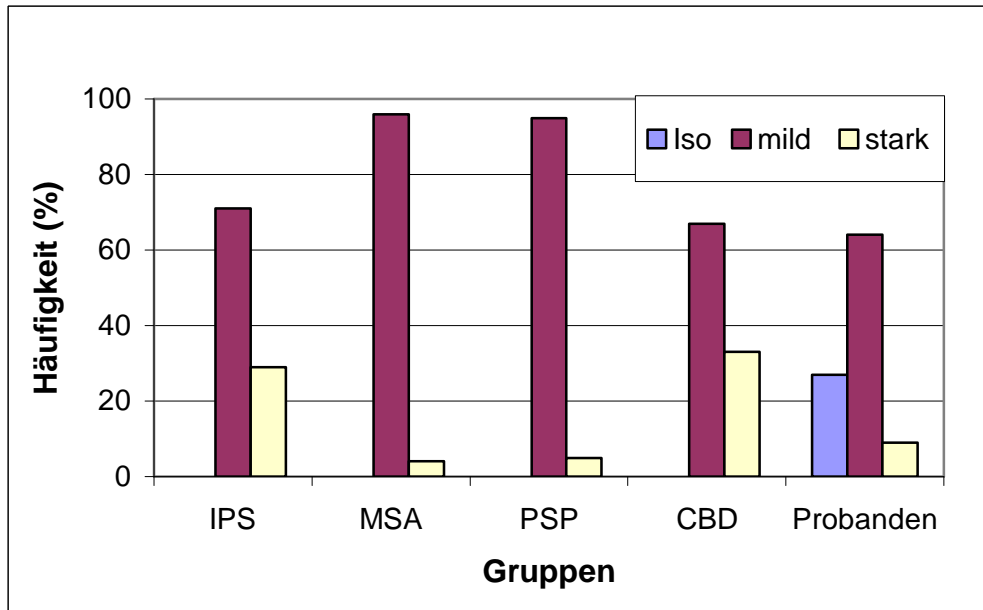


Abb. 19: Prozentuale Darstellung der Verteilung der SN-Echogenität (nach Becker et al. 1995) in den untersuchten Gruppen. Unterschieden wird zwischen einer iso-, einer milden- und einer starken Echogenität.

3.4 PSP

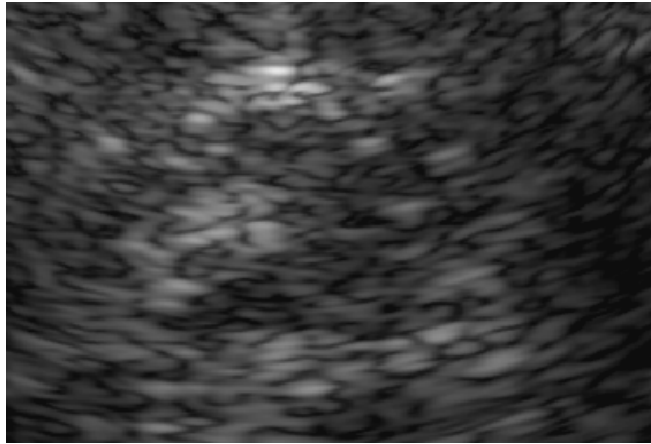


Abb. 20: Darstellung der schmetterlingsförmigen Struktur des Mesencephalons bei einem Patienten mit PSP

Von 14 untersuchten PSP-Patienten konnte bei vier (29%) Personen auf Grund eines insuffizienten Schallfenster (2 weiblich, 2 männlich) keine Messungen der SN erfolgen. Bei einem männlichen Untersuchten (10%) konnte nur die rechte Seite beurteilt werden (Abbildung 21).

Alle Patienten wiesen, wenn ein ausreichendes Schallfenster (10 Patienten) vorhanden war, eine echogen, d.h. planimetrisch messbare SN auf. Bei 8 (80%) der 10 Patienten war die Echogenität beidseitig mild hyperechogen, bei einem (10%) war sie rechts mild und links stark und bei einem (10%) war eine milde Veränderung wegen eines schlechten Schallfensters nur einseitig festzustellen (Tab. 14).

Im TCS wurde eine durchschnittliche Fläche der SN von $15,7 \pm 3,7 \text{ mm}^2$ ausgemessen. Für die rechte Seite war diese im Mittel bei $14,8 \pm 3,0 \text{ mm}^2$, für links bei $16,7 \pm 4,3 \text{ mm}^2$ (Tabelle 14). Der Median betrug $15,5 \text{ mm}^2$ (min. 10 mm^2 , max. $23,5 \text{ mm}^2$). Die männlichen Patienten hatten eine mittlere Fläche der SN von $15,1 \pm 2,4 \text{ mm}^2$ (rechts $14,7 \pm 3,4 \text{ mm}^2$, links $15,5 \pm 0,4 \text{ mm}^2$), die weiblichen von $16,3 \pm 4,6 \text{ mm}^2$ (rechts $14,9 \pm 3,0 \text{ mm}^2$, links $17,7 \pm 5,8 \text{ mm}^2$). Fünf Patienten mit Seitenbetonung wiesen ein ausreichendes Schallfenster auf. Hierbei hatten diese

kontralateral zur klinisch stärker betroffenen Seite eine mittlere SN-Größe von $15,6 \pm 4,1 \text{ mm}^2$, ipsilateral eine von $13,6 \pm 2,6 \text{ mm}^2$.

Im Durchschnitt hatten die Patienten mit einer milden SN-Echogenität eine Fläche der SN von $15,1 \pm 3,3 \text{ mm}^2$ (rechts $14,4 \pm 2,9 \text{ mm}^2$, links $15,9 \pm 3,7 \text{ mm}^2$). Eine Patientin hatte auf der linken Seite bei starker Hyperechogenität eine Größe der SN von $23,5 \text{ mm}^2$ (Abbildung 21, 22).

Tabelle 14: SN-Fläche (mm^2) und Echogenität (nach Becker et al. 1995) bei Patienten mit PSP.

Patient	SN-Fläche gesamt (mm^2)	SN-Fläche rechts (mm^2)	SN-Fläche links (mm^2)	SN-Echogenität rechts	SN-Echogenität links
1	13,25	11	15,5	1	1
2	21	18,5	23,5	1	2
3	insuffizientes Schallfenster				
4	17	18	16	1	1
5	19,75	16	23,5	1	1
6	16,75	18	15,5	1	1
7	insuffizientes Schallfenster				
8	16	16	16	1	1
9	insuffizientes Schallfenster				
10	14,5	13,5	15,5	1	1
11	12	-	12	1	
12	10,25	10,5	10	1	1
13	insuffizientes Schallfenster				
14	15	15	15	1	1

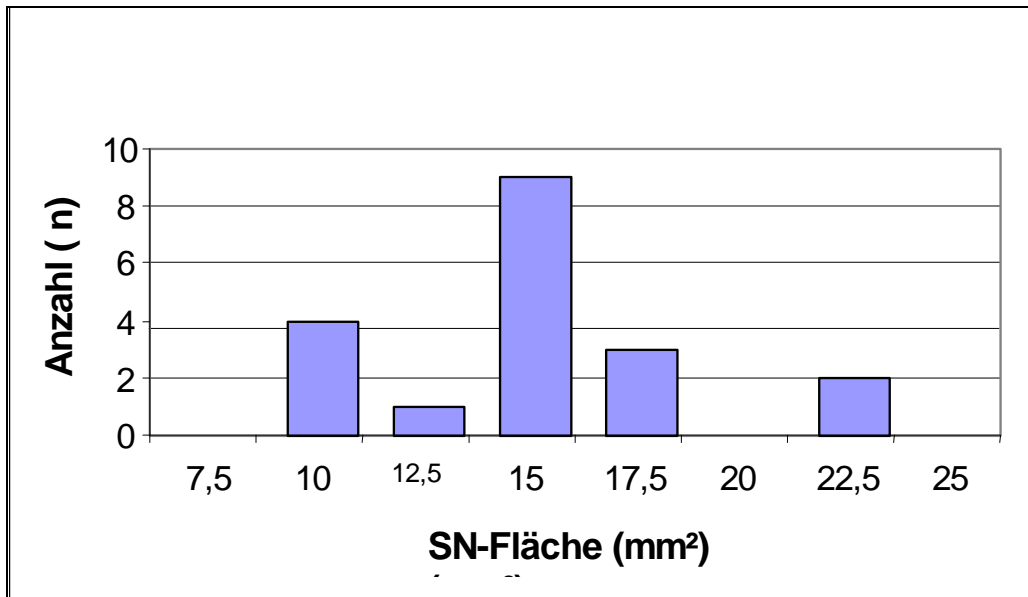


Abb. 21: Häufigkeitsdiagramm der gemessenen Flächen der Substantia nigra (mm²) von Patienten (n) mit supranukleärer Blickparese (PSP).

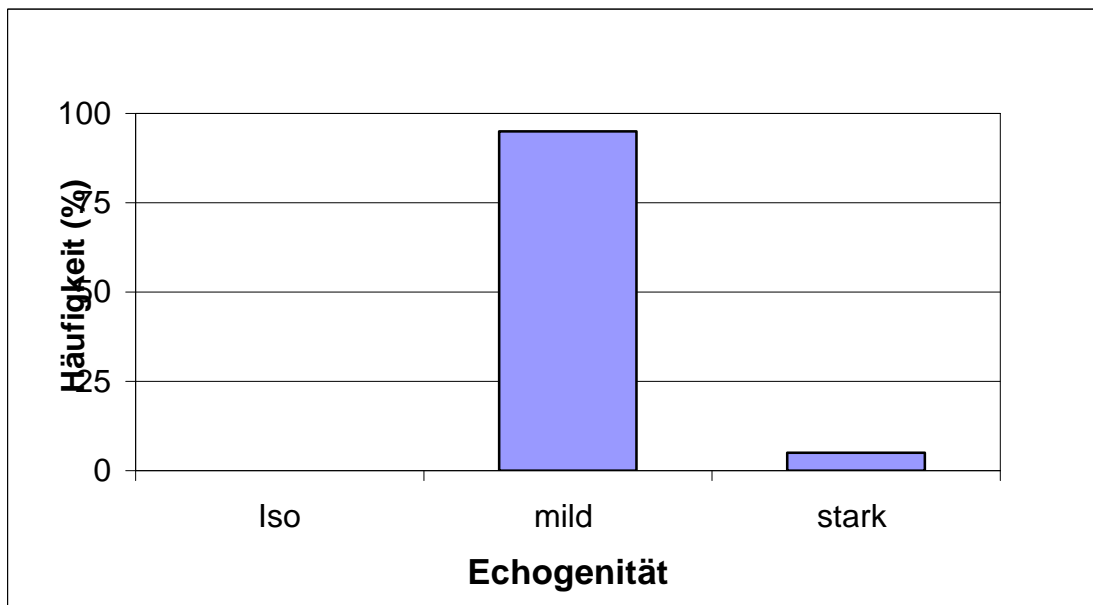


Abb. 22: Darstellung der Verteilung der SN-Echogenität in der Gruppe mit PSP. Unterschieden wird zwischen einer iso-, einer milden- und einer starken Echogenität (Becker et al. 1995).

3.5 CBD

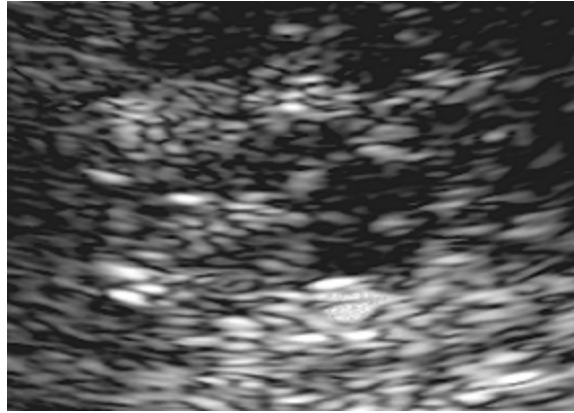


Abb. 23: Darstellung der schmetterlingsförmigen Struktur des Mesencephalons bei einem Patienten mit CBD. Die SN ipsilateral zum Schallkopf zeigt eine Hyperechogenität.

Von 7 CBD-Patienten (3 männlich, 4 weiblich) konnte bei einer weiblichen Patientin bei unzureichendem Schallfenster kein Mesencephalon dargestellt werden.

Bei den übrigen sechs Patienten stellte sich die SN im Durchschnitt mit einer Größe von $15,4 \pm 5,1 \text{ mm}^2$ dar. Auf der rechten Seite konnte eine mittlere Größe der SN von $12,8 \pm 4,5 \text{ mm}^2$, auf der linken von $18 \pm 4,5 \text{ mm}^2$ beurteilt werden. Der Median betrug $15,5 \text{ mm}^2$ (min. 6 mm^2 , max. $25,5 \text{ mm}^2$) dar. Getrennt nach den Geschlechtern wiesen die männlichen Patienten im Mittel eine Größe der SN von $14,6 \pm 6,0 \text{ mm}^2$ (rechts $10,8 \pm 4,1 \text{ mm}^2$, links $18,5 \pm 5,1 \text{ mm}^2$), die weiblichen eine von $15,7 \pm 3,1 \text{ mm}^2$ (rechts $14,8 \pm 3,6 \text{ mm}^2$, links $16,5 \pm 3,1 \text{ mm}^2$) auf. Alle Patienten hatten in der klinischen Beurteilung eine Seitenbetonung. Kontralateral zur stärker betroffenen Seite lag die mittlere SN Größe bei $15,1 \pm 5,0 \text{ mm}^2$, ipsilateral bei $15,7 \pm 5,6 \text{ mm}^2$ (Tabelle 15).

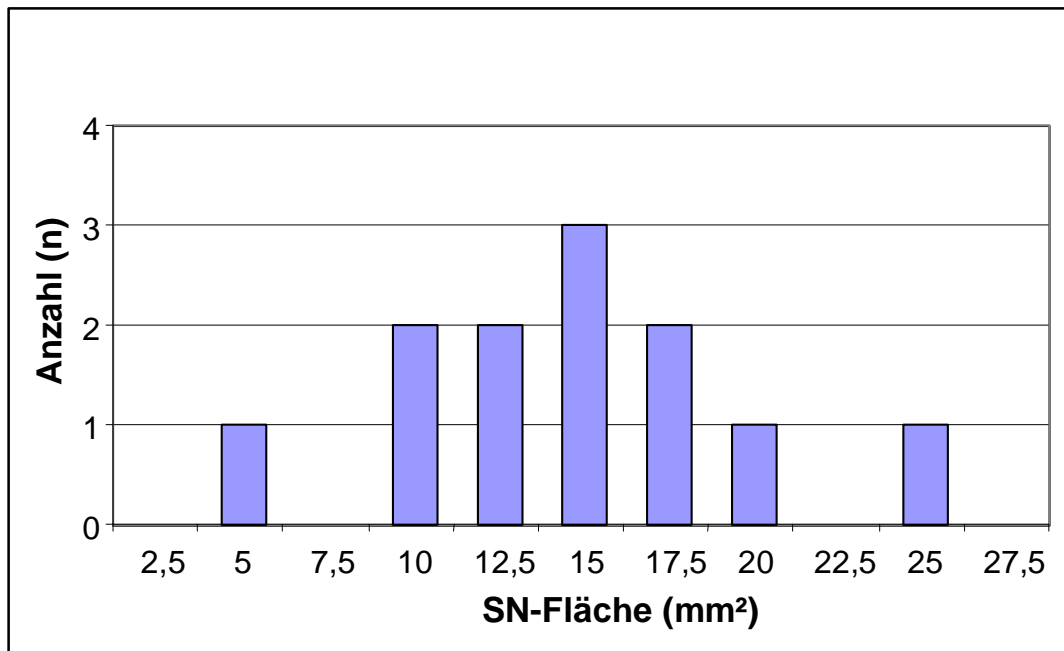


Abb. 24: Häufigkeitsdiagramm der gemessenen Flächen der Substantia nigra (mm²) von Patienten mit corticobasaler Degeneration (CBD).

Tabelle 15: SN-Fläche (mm²) und Echogenität (nach Becker et al. 1995) bei Patienten mit CBD.

Patient	SN-Fläche gesamt (mm ²)	SN-Fläche rechts (mm ²)	SN-Fläche links (mm ²)	SN-Echogenität rechts	SN-Echogenität links
1	15	16	14	1	1
2	15,75	6	25,5	1	2
3	16	18	14	2	1
4	13,25	11	15,5	2	1
5	14,5	10	19	1	2
6	Insuffizientes Schallfenster				
7	17,75	15,5	20	1	1

Die Echogenität war bei zwei Patienten (33%) beidseitig mild, bei vier Untersuchten (67%) war sie auf einer Seite mild, auf der Gegenseite stark hyperechogen (Abbildung 24). Wenn eine milde Echogenität vorzufinden war, lag die mittlere Größe der SN bei $13,9 \pm 4,2 \text{ mm}^2$ (rechts $12,9 \pm 4,8 \text{ mm}^2$, links $15,9 \pm 2,8 \text{ mm}^2$). War eine starke Echogenität zu finden so lag die Fläche bei $18,4 \pm 5,9 \text{ mm}^2$ (rechts $14,5 \pm 4,9 \text{ mm}^2$, links $22,3 \pm 4,6 \text{ mm}^2$).

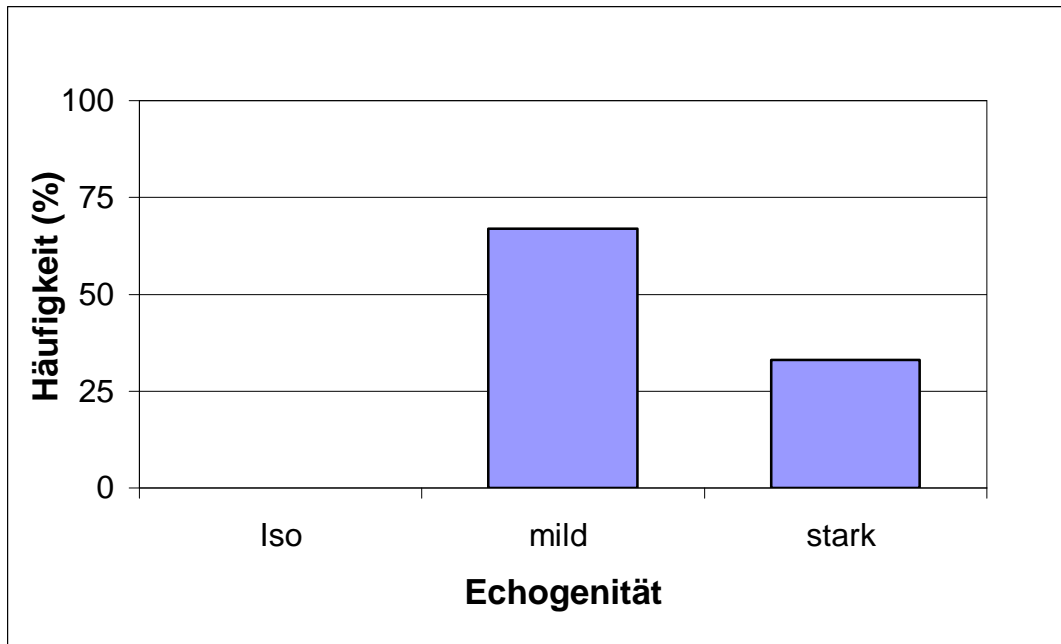


Abb. 25: Prozentuale Darstellung der Verteilung der SN-Echogenität (Becker et al. 1995) in der CBD-Gruppe.

3.6 Gruppenvergleich

Tabelle 16: Datenübersicht zu den SN-Größen der untersuchten Gruppen. Angegeben sind der Mittelwert, die Standardabweichung (Stabw.), der Median, der Minimal- (Min) und der Maximalwert (Max) sowie die 25%, 50%, 75%, 90% und die 95% Perzentilen für die gemessenen Flächen der SN (mm²).

	M. Parkinson	MSA	PSP	CBD	Probanden
untersuchte Personen (n)	57	14	14	7	50
fehlendes Schallfenster	12	2	4	1	11
<u>SN-Größe (mm²)</u>					
Mittelwert	22,0	13,8	15,7	15,4	9,3
Standardabw.	6,3	3,2	3,7	5,1	6,7
Median	22,5	13,8	15,5	15,5	11
Minimum	6	8,5	10	6	0
Maximum	38	19	23,5	25,5	21,5
<u>Perzentilen</u>					
25	17,4	11,1	13,5	11,8	0,5
50	22,5	13,8	15,5	15,5	11
75	26	16,4	18	18,8	14,5
90	30,2	18,8	23,5	23,9	18,3
95	32,9	19	23,5	25,5	19,7

3.6.1 Substantia nigra-Größe

Im Kontrollkollektiv war bei 40 erfolgreich Untersuchten die SN-Größe im Mittel bei $9,4 \pm 6,8$ mm² (rechts $9,0 \pm 6,6$ mm², links $9,8 \pm 6,9$ mm²). Von den 45 Parkinsonpatienten mit suffizientem Schallfenster lag die Größe der hyperechogenen Fläche durchschnittlich bei $22,0 \pm 6,3$ mm² (rechts $19,9 \pm 5,5$

mm², links $24,0 \pm 6,3$ mm²). Diese Ausprägung der hyperechogenen SN-Fläche unterscheidet sich signifikant zwischen beiden Gruppen (Mann Whitney U-test: $p < 0,001$). Im Kollektiv der P+-Erkrankten mit ausmessbarer SN lag die durchschnittliche hyperechogene Fläche bei den 12 MSA-Patienten bei $13,8 \pm 3,2$ mm² (rechts $14 \pm 2,9$ mm², links $13,5 \pm 3,5$ mm²), bei den 10 PSP-Patienten bei $15,7 \pm 3,7$ mm² (rechts $14,8 \pm 3,7$ mm², links $16,7 \pm 4,3$ mm²) und in der Gruppe der 6 CBD-Patienten im Mittel bei $15,4 \pm 5,1$ mm² (rechts $12,8 \pm 4,5$ mm²; links $18 \pm 4,5$ mm²). Alle P+ Gruppen zeigten im Vergleich zu den Probanden einen signifikanten Flächenunterschied (Mann Whitney U-test: MSA $p = 0,028$; CBD $p = 0,026$; PSP $p = 0,001$). Auch zur Gruppe der M. Parkinson-Patienten zeigten alle Gruppen atypischer Parkinsonkranker eine kleinere Fläche der SN, was eine hohe Signifikanz bedeutet (Mann Whitney U-test: MSA $p < 0,001$; CBD $p = 0,003$; PSP $p = 0,001$). Zwischen den einzelnen P+ Gruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Mann Whitney U-test: PSP zu MSA: $p = 0,12$; PSP zu CBD: $p = 0,87$; MSA zu CBD: $p = 0,28$) (Abbildung 25, Tabelle 16).

Die Sensitivität um einen M. Parkinson im gesamten Kollektiv mittels TCS zu erkennen betrug 82 %, die Spezifität 88 %. Für die Unterscheidung M. Parkinson und atypischen Parkinson Syndrom zeigte sich eine Spezifität von 75 %.

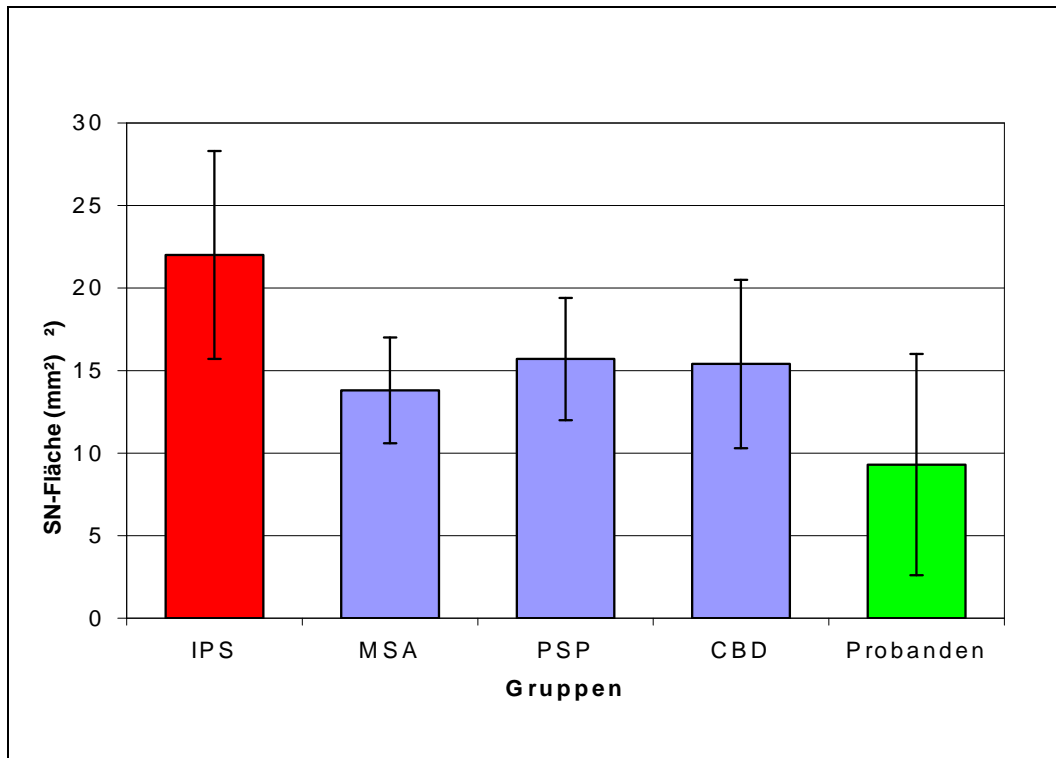


Abb. 26: Übersicht mittlere SN-Größe (mm²) und Standardabweichungen der untersuchten Gruppen.

3.6.2 90% und 95% Percentile

Für einen späteren Vergleich mit vorangegangenen Arbeiten (Becker et al. 1995, Walter et al. 2002) wurde die 90% Percentile der Probanden als Grenzwert für eine pathologische SN- Hyperechogenität bestimmt. Diese liegt im Kollektiv der Kontrollgruppe bei 18,5 mm². Demnach wurden alle Untersuchten mit einer SN-Fläche von größer 18,5 mm² als pathologisch betrachtet (Tabelle 17).

Zudem wurde die 95% Percentile bestimmt, die beim Kontrollkollektiv bei 19,5 mm² lag.

In Tabelle 17 und 18 sind die Anzahl der vergrößerten SN-Flächen in Bezug auf die 90 bzw. 95% Percentile der untersuchten Gruppen dargestellt und eine prozentuale Unterteilung der Hyperechogenität nach einseitigen bzw. beidseitigen auftreten.

Tabelle 17: Angegeben ist die Anzahl der Untersuchten (N) einer jeweiligen Gruppe, wieviele kein suffizientes Schallfenster aufwiesen. Zudem ist der Anteil (%) der Untersuchten einer jeweiligen Gruppe mit einer SN-Fläche größer/ gleich der 90er (18,5 mm²) Percentile aufgeführt. Neben der Darstellung der Gesamtmenge der vergrößerten SN-Flächen in den einzelnen untersuchten Gruppen (in %), erfolgt eine prozentuale Unterteilung ob die Hyperechogenität einseitig oder beidseitig vorlag.

≥ 90% Percentile	M. Parkinson	MSA	PSP	CBD	Probanden
Untersuchte Personen (N)	57	14	14	7	50
fehlendes Schallfenster	12	2	4	1	11
gesamt (%)	82	16	20	50	12
beidseitig (%)	42	8	10	0	0
einseitig (%)	40	8	10	50	12

Tabelle 18: Anteil (%) der Untersuchten einer jeweiligen Gruppe mit einer SN-Fläche größer/ gleich der 95er (19,5 mm²) Percentile. Neben der Darstellung der Gesamtmenge der vergrößerten SN-Flächen in den einzelnen untersuchten Gruppen (in %), erfolgt eine prozentuale Unterteilung ob die Hyperechogenität einseitig oder beidseitig vorlag.

≥ 95% Percentile	M. Parkinson	MSA	PSP	CBD	Probanden
gesamt	80	0	20	33	10
beidseitig	42	0	0	0	0
einseitig	38	0	20	33	10

3.6.2.1 Kontrollgruppe

Bei keinem der Untersuchten aus der Kontrollgruppe wurde eine beidseitige Hyperechogenität (90% Percentile) der SN festgestellt. Fünf Probanden hatten auf einer Seite eine pathologische SN-Fläche (Echogenität: dreimal Grad 1, zweimal Grad 2). Eingeteilt nach klinischen Kriterien bestand bei einem Probanden (SN-Größe bei Proband 1: rechts 21,5 mm², links 13,0 mm²) aus dieser Gruppe ein Verdacht auf eine transient ischämische Attacke (TIA). Ein Proband (SN-Größe: rechts 11 mm², links 21 mm²) hatte einen Apoplex im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media, bei einem Untersuchten (SN-Größe: rechts 6 mm², links

20,5 mm²) wurde ein Astrozytom diagnostiziert, ein Proband (SN-Größe: links 19,5 mm², rechts 0 mm²) litt unter Schwindelattacken und bei einem weiteren (SN-Größe: rechts 0 mm², links 19 mm²) war eine Epilepsie festgestellt worden. Eine die 95% Perzentile überschreitende SN Größe ($\geq 19,5$ mm²) wurde bei drei Probanden einseitig gefunden (einzelne Beschreibung s.o.).

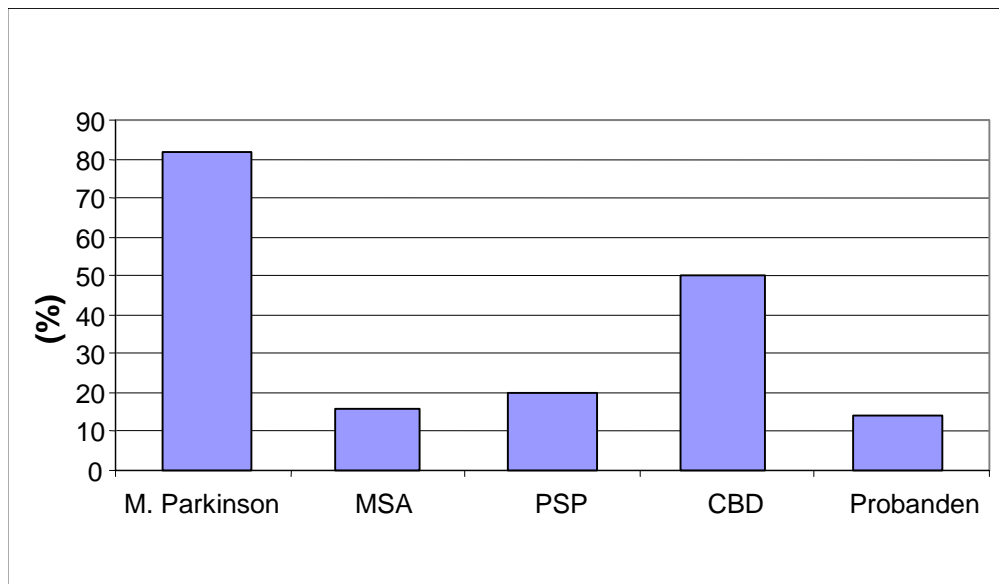


Abb. 27: Prozentualer Anteil der Personen der einzelnen Gruppen welche eine Fläche der Substantia nigra oberhalb der 90% Perzentile (18,5 mm²) aufwiesen.

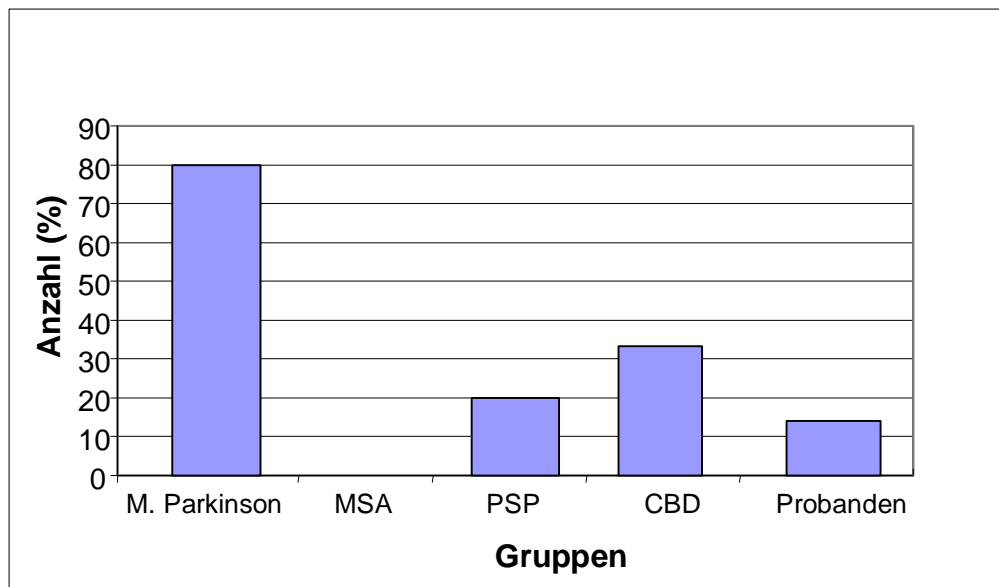


Abb. 28: Prozentualer Anteil der Personen der einzelnen Gruppen welche eine Fläche der Substantia nigra oberhalb der 90% Perzentile (18,5 mm²) aufwiesen.

3.6.2.2 M. Parkinson

Von 45 untersuchten Patienten mit M. Parkinson die ein suffizientes Schallfenster aufwiesen, zeigten 37 (82%) zumindest einseitig eine SN-Fläche oberhalb der 90% Percentile (18,5 mm²). Beidseitig war bei 19 Parkinson-Patienten (42%), einseitig bei 12 (27%) eine Vergrößerung messbar. In acht Fällen konnte nur ein einseitiges Schallfenster registriert werden. Von diesen hatten sechs Patienten (13%) eine SN-Fläche größer und zwei eine kleiner der 90% Percentile (12 mm² und 17 mm²). Sechs weitere Patienten (13%) hatten beiderseits eine Fläche unterhalb der 90% Percentile. Von diesen insgesamt acht Parkinson Patienten (18%) ohne hyperechogene SN betrug die durchschnittliche Größe $14,3 \pm 3,4$ mm² (rechts $13,6 \pm 3,9$ mm²; links $14,9 \pm 3,0$ mm²). Der Altersdurchschnitt lag bei $68,5 \pm 5,4$ Jahren, die mittlere Erkrankungsdauer bei $9,1 \pm 4,7$ Jahren, das Hoehn-Yahr Stadium im Mittel bei $2,4 \pm 0,7$ und der Durchschnittswert des UPDRS-Scores bei $17,6 \pm 10,4$ Punkten. Vier Patienten wurden dem Tremordominanztyp, zwei dem Äquivalenztyp und zwei dem akinetisch-rigidem Typ zugeordnet.

Wird die 95% Percentile als Grenzwert definiert, dann ist ein weiterer Patient (Äquivalenztyp) mit nur einseitig beurteilbarem Knochenfenster und einer Größe der SN von 19 mm² unterhalb des pathologischen Limits zu finden. Demnach sind in der M. Parkinson-Gruppe noch 36 Patienten mit einer pathologischen SN erfasst.

3.6.2.3 MSA

In zwei Fällen konnte in der Gruppe der MSA Erkrankten zumindest einseitig eine Fläche der SN oberhalb der 90% Percentile ausgemessen werden. Einer davon (männlich; OPCA Typ, Alter 75 Jahre; Erkrankungsdauer 8 Jahre; UPDRS-Score: 39 Punkte) zeigte dieses beidseitig (je 19 mm²). Die klinische Untersuchung erbrachte eine Linksbetonung mit Bradykinese, Tremor und Stürzen. Im IBZM-SPECT wurde eine pathologische Veränderung ohne Seitentendenz festgestellt. Das FP-CIT-SPECT zeigte eine verminderte Aktivität im linken Striatum und rechten Putamen. Der andere Patient (männlich; MSA-C-Typ Alter 76 Jahre; Erkrankungsdauer 2 Jahre; UPDRS Score 33 Punkte) hatte eine einseitige Echogenitätserhöhung (rechts 18,5 mm², links 11 mm²). An Symptomen waren ein

linksbetonter Tremor, Stürze, ein cerebelläres Syndrom und autonome Störungen zu finden. Im IBZM-SPECT wurde eine nicht eindeutige Verminderung der Rezeptordichte zu Gunsten der rechten Seite festgestellt.

Eine SN größer als die 95% Percentile ($>19,5 \text{ mm}^2$) wurde bei keinem MSA Patient gefunden.

3.6.2.4 PSP

Zwei Patienten der PSP-Gruppe hatten eine SN-Fläche über dem durch die 90% Percentile festgelegten Grenzwert. Von diesen hatte einer beidseitig eine vergrößerte SN (weiblich, Alter 66 Jahre, Erkrankungsdauer: 4 Jahre, UPDRS Score: 46 Punkte). Diese betrug auf der linken Seite $23,5 \text{ mm}^2$, auf der rechten Seite $18,5 \text{ mm}^2$. Der klinische Befund beschrieb Stürze, eine verminderte Schrittlänge, eine Blickparese nach oben, Drehschwindel und Blasenfunktionsstörungen. Eine Seitenbetonung der Beschwerden lag nicht vor. Sowohl das IBZM-SPECT als auch das MRT waren unauffällig.

Der andere Patient hatte nur auf der linken Seite eine vergrößerte SN-Fläche (weiblich, 72 Jahre, Erkrankungsdauer: 5 Jahre, UPDRS: Score 30 Punkte). Links wurden $23,5 \text{ mm}^2$, rechts 16 mm^2 gemessen. In der klinischen Beurteilung lag keine Seitenbetonung vor. Die Symptome bestanden aus Gangunsicherheit, vertikaler Blickparese, Dysarthrie, Urininkontinenz und beginnender Demenz. Das IBZM-SPECT ergab einen linksbetont gestörten Rezeptorstatus, das FP-CIT offenbarte ebenfalls eine linksbetonte Pathologie. Das F-Dopa-PET war unauffällig.

Bezogen auf die 95% Percentile waren diese beiden Patienten ebenso pathologisch, der erste Patient wies diese SN Vergrößerung jedoch nur einseitig auf ($23,5 \text{ mm}^2$, $18,5 \text{ mm}^2$).

3.6.2.5 CBD

Keiner der Untersuchten der CBD Patienten zeigte in Bezug auf die 90% Percentile eine beidseitig vergrößerte Fläche der SN. Drei Patienten (50%) hatten einseitig eine Fläche oberhalb des Grenzwertes (nur links: $25,5 \text{ mm}^2$, 20 mm^2 , 19 mm^2).

Bei einem Patienten (männlich; 66 Jahre; Erkrankungsdauer 2 Jahre; UPDRS-Score: 39 Punkte) betrug die pathologische SN-Fläche der linken Seite 19 mm^2 ,

die der rechten Seite 10 mm². Die kontralateral zur hyperechogenen SN gelegene Körperseite (rechts) wies einen stärkeren klinischen Befund auf. Als Symptome zeigten sich ein jeweils rechtsbetonter Rigor, ein Alien-limb Phänomen, Apraxie und eine Dystonie. Die nuklearmedizinische Untersuchung (IBZM-SPECT, FP-CIT-SPECT) ergab einen linksbetonten grenzwertig pathologischen Befund, der jedoch statistisch nicht abgesichert werden konnte. Im F-Dopa-PET waren links parietookzipital Veränderungen zu finden.

Der zweite Patient (männlich; Alter 81 Jahre, Erkrankungsdauer: 2 Jahre; UPDRS-Score 41,5 Punkte) hatte links eine pathologische SN-Fläche von 25,5 mm², auf der rechten Seite wurden eine normale Fläche von 6 mm² gemessen. Der klinische Befund beschrieb eine linksbetonte Versteifung, Apraxie, Myoklonien und ein Alien-limb Phänomen. Nuklearmedizinische Untersuchungen wurden vom Patienten abgelehnt.

Beim dritten Patienten (weiblich; Alter 67 Jahre, Erkrankungsdauer: 3 Jahre; UPDRS-Score: 31 Punkte) wurde eine pathologische SN links von 20 mm² und eine SN-Fläche rechts von 15,5 mm² gemessen. In der klinischen Beurteilung sind eine Dystonie, eine Apraxie der linken Hand und eine Sturzneigung beschrieben. Die nuklearmedizinischen Untersuchungen zeigten im IBZM-SPECT beidseitig eine grenzwertig verminderte Anreicherung mit Betonung der linken Seite. Im FP-CIT SPECT wurden auf beiden Seiten Pathologien gefunden.

Bezüglich der 95% Percentile lagen zwei Patienten über dem Grenzwert von 19,5 mm² (Patienten zwei und drei).

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der transkraniellen Sonographie der Mittelhirnstrukturen bei Patienten mit Morbus Parkinson und atypischen Parkinsonsyndromen sowie einer Kontrollgruppe. Es wurde das Echomuster der SN und die Möglichkeit der Differenzierung einzelner Patientengruppen anhand sonographischer Merkmale untersucht. Hierbei erfolgten eine semiquantitative Beurteilung der Echogenität der SN und eine planimetrische Messung der echogenen Strukturen der SN selbst.

Im Folgenden werden die Untersuchungsmethode und die Ergebnisse für die einzelnen Patientengruppen diskutiert und mit den bisher veröffentlichten Studien verglichen.

4.1 Hirnparenchymsonographie bei Probanden und Morbus Parkinson

In der vorliegenden Studie konnten mittels transkranieller Sonographie Veränderungen des Echomusters der Substantia nigra bei M. Parkinson aufgezeigt werden. Im Vergleich zu altersentsprechenden Gesunden bzw. Patienten ohne Symptome einer Bewegungsstörung ist die Echogenität der Substantia nigra bei Parkinsonpatienten ein- oder beidseitig deutlich erhöht. Dieser Befund stimmt mit den Studienergebnissen von Becker und Mitarbeitern, die erstmals Mitte der 90er Jahre eine erhöhte Echogenität der SN bei Parkinsonpatienten beschrieben hatten, überein (Becker et al. 1995).

Die Beurteilung der Echogenität in dem Ultraschallbild basiert auf dem Vergleich der Signalintensitäten der SN mit den umgebenden mesencephalen Strukturen: In der vorliegenden Arbeit wurde entsprechend der von Becker et al. (1995) beschriebenen Methodik eine Einteilung der Echogenität in drei Stufen (isoechogen, moderate und starke Hyperechogenität) vorgenommen. Bei Verwendung dieser semiquantitativen Meßmethode wiesen alle Patienten wie in der Studie von Walter et al. (2002) eine ein- oder beidseitige mindestens moderate Erhöhung der Echogenität der SN auf. Der Anteil von Patienten mit einer ein- oder beidseitigen stark hyperechogenen SN entsprach mit 40% der von Becker et al. (1995) initial publizierten Beobachtung.

Die Intensität des Echosignals wird durch unterschiedliche biologische Gegebenheiten wie die Dicke der temporalen Kallotte und zahlreiche technische Faktoren beeinflusst. So wirken sich neben der Schallkopftechnologie u.a. die Sendefrequenz, die Schallintensität, die Eingangsverstärkung, die Tiefenkompensation und die Einstellung der Grauskalenkurve auf die Darstellung aus (Glaser et al., 2006). Eine standardisierte Messung von dB-Absolutwerten ist bei den bislang benutzten Ultraschallgeräten nicht möglich. Um eine bessere Vergleichbarkeit der Untersuchungsergebnisse zu erzielen, wurde eine Quantifizierung mittels einer planimetrischen Messung des signalintensiven Bereichs der SN eingeführt (Berg et al., 1999), welche die semiquantitative Beurteilung der Echogenität ergänzt und zunehmend ersetzt.

Hierbei werden die Grenzen der im Vergleich zur mesencephalen Umgebung signalreicheren Strukturen der Substantia nigra umfahren und das Flächenmaß bestimmt.

In der vorliegenden Untersuchung korrelierte der visuell beurteilte Grad der Echogenität (Grad 0–2) nach Becker et al. (1995) eng mit der planimetrisch bestimmten SN Fläche. Die positive Korrelation weist auf eine enge Verbindung zwischen Echogenität und Größe der gemessenen Fläche hin. In Einzelfällen kann jedoch bei einer Echogenitätserhöhung keine Vergrößerung der SN-Fläche nachgewiesen werden oder zeigt sich bei einer vergrößerten Fläche eine nur moderate Echogenitätssteigerung der SN.

Die Messmethodik zur Echogenität der Substantia nigra wird kontrovers diskutiert, da sie eine starke Untersucherabhängigkeit aufweisen könnte. So würde die Vergleichbarkeit der Messergebnisse auf Grund einer Untersucherabhängigkeit bei der semiquantitativen und auch planimetrischen Untersuchungsmethode eingeschränkt sein. Erste Studien zur Interrater-Reproduzierbarkeit zeigten jedoch eine gute Übereinstimmung ($r = 0,8$) der Messergebnisse bei der Hirnparenchymsonographie durch unterschiedliche Untersucher (Berg et al. 2006), so dass dieser Einflussgröße wahrscheinlich ein geringer Stellwert zu zuordnen ist.

In der vorliegenden Arbeit ergab die Messung der mittleren SN-Fläche bei Probanden niedrigere Werte als in den vorherigen Untersuchungen. So lag die

mittlere SN-Fläche der Kontrollgruppe mit 9 mm² im unteren Bereich der bisher veröffentlichten Ergebnisse (8-14mm²) (Berg et al. 1999, 2001, 2002, Sommer et al. 2001, Walter et al. 2002, Behnke et al. 2005, Walter et al. 2007).

Wie bei den Probanden lagen auch bei den Parkinsonpatienten die Mittelwerte für die SN Flächen mit 22 mm² etwas niedriger als die mittleren Flächenmaße von 25-33 mm² in den bisher veröffentlichten Studien (Berg et al. 1999, 2001, 2002, Sommer et al. 2001, Walter et al. 2002, Behnke et al. 2005, Walter et al. 2007) (Tab. 19).

Die Größenunterschiede könnten durch verschiedene Messarten oder technische Besonderheiten bedingt sein. In der überwiegenden Anzahl der bisher durchgeführten Studien erfolgte eine kreisförmige Umfahrung der SN, die sämtliche Teile der hyperechogenen SN, aber auch die in den Kreis fallenden isoechogenen Randgebiete mit einschloss (mündliche Mitteilung PD Dr. Walter, PD Dr. Berg; Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics 2005). Bei der vorgestellten Untersuchung wurde eine enge, irreguläre Umfahrung der SN angewandt, die jede weniger echogene Einmündung aussparte. Dies könnte zu der durchschnittlich kleiner ausgemessenen SN-Fläche der vorliegenden Studie beigetragen haben.

Differenzen im Flächenmaß könnten auch durch gerätetechnische Besonderheiten z.B. unterschiedliche Sondentechniken oder Bildverarbeitungsalgorithmen bedingt sein. Wie kürzlich von Glaser et al. (2006) gezeigt wurde, werden die SN-Messwerte von den genutzten Ultraschallsystemen beeinflusst.

Wie in der vorliegenden Arbeit sind in der Mehrzahl der bisher veröffentlichten Studien vorwiegend die Ultraschallgeräte vom Typ Siemens Sonoline CF (Becker et al. 1997), Elegra (Berg et al., 1999 und 2000, 2001, Walter et al., 2002, Behnke et al., 2005,) eingesetzt worden, so dass Unterschiede des mittleren Flächemaßes durch gerätetechnische Besonderheiten nur in geringem Maße zu erwarten sind.

Die Normwertgrenze für die SN-Größe lag in der vorliegenden Arbeit mit 18,5 mm² unterhalb der bisher veröffentlichten Normwertgrenzen von 19 – 25 mm² (Berg et al. 1999, 2001, 2002, Sommer et al. 2001, Walter et al. 2002, Behnke et al. 2005).

Als obere Normwertgrenze für das Flächenmaß wurde in der vorliegenden Studie wie in einer Untersuchung von Berg et al. (1999) die 90er Percentile gewählt, um

eine möglichst spezifische Abgrenzung zwischen den einzelnen Kollektiven zu erreichen.

Diese Definition unterscheidet sich von anderen Studien, bei denen die Normwertgrenzen anhand des Mittelwertes plus 1 Standardabweichung (Berg et al. 2001), 75er Percentile (Becker et al. 2002, Walter et al. 2002); oder der 80er Percentile (Behnke et al., 2005) festgelegt wurden. Interessanterweise unterscheidet sich der von uns bestimmte Grenzwert nicht wesentlich von dem in einzelnen Studien anhand der 75er oder 80er Percentile (Behnke et al., 2005) festgelegten „Cut-off Wert“. Bei Verwendung einer 90er Percentile wäre ein höherer Grenzwert als bei einer 75er oder 80er Percentile zu erwarten gewesen. Wir nehmen an, dass das niedrige Flächenmaß für die 90er Percentile auf die hier verwendete Messtechnik beruht, welche bei der Ausmessung eine engere Umfahrung der Substantia nigra vorsieht.

Der Anteil der Parkinsonpatienten mit einer SN-Fläche oberhalb des Grenzwertes ist mit 83% geringer als der von anderen Arbeitsgruppen mit 86-100 % angegebene Anteil (Berg et al., 2001, Walter et al., 2002, Behnke et al., 2005, Prestel et al., 2006). Ein Grund hierfür könnte wie oben bereits erwähnt in der unterschiedlichen Festlegung der Normwertgrenzen in den Studien liegen.

Tab. 19: Flächengrößen der SN von Probanden und Patienten mit M. Parkinson. Es werden die jeweils verwendeten Ultraschallgeräte (Siemens Erlangen, Deutschland), die Anzahl der Untersuchten und die Anzahl der M. Parkinson Patienten mit einer hyperechogenen SN in bisher veröffentlichten Studien angegeben.

Autor	Gerät	Untersuchte (n)		M. Parkinson Patienten mit hyperechogener SN	SN-Fläche (mm ²)	
		M. Parkinson	Kontrolle		M. Parkinson	Kontrolle
Becker et al., 1995	Sonoline CF	30	30	40%	nicht bestimmt	
Berg et al., 2001	Sonoline Elegra	103	30	91%	25	12
Walter et al., 2002	Sonoline Elegra	30	30	100%	25	13
Sommer et al., 2001	Sonoline Omnia	12	12	100%	33	8
Behnke et al., 2005	Sonoline Elegra	102	870	87%	keine Angaben	
Prestel et al. 2006	Sonoline Elegra	42	35	86	keine Angaben	
Walter et al. 2007b	Sonoline Elegra	101	keine	96%	26	keine
Vorliegende Arbeit	Sonoline Elegra	57	50	83%	22	9

In den bislang veröffentlichten Studien findet sich bei 8.5 – 13 % (Berg et al. 1999, 2001, Walter et al., 2002, Behnke et al., 2005, Prestel et al., 2006, Walter et al., 2007b) und in der vorliegenden Arbeit bei ca. 12 % der gesunden Probanden oder Patienten mit nicht-extrapiramidaler Erkrankungen eine mindestens einseitig nachweisbare Vergrößerung der SN-Fläche.

Die Ursache für eine Echogenitätserhöhung bei Probanden ist bislang nicht geklärt.

Es werden verschiedene Hypothesen diskutiert:

Bei Probanden mit einer hyperechogenen SN könnte es sich um Patienten in asymptomatischen Frühstadien eines M. Parkinson handeln. Hiermit ist vereinbar, dass Symptome eines Morbus Parkinson erst nach einer Degeneration von über

50-60% der dopaminergen nigrostriatalen Neurone auftreten (Bernheimer et al., 1973). Die hyperechogene SN würde eine Schädigung des nigrostriatalen Systems ohne klinisch fassbare Symptome anzeigen. Hinweisend auf ein präklinisches Parkinsonsyndrom ist, dass Personen, die als asymptomatische Parkin-Mutationsträgern identifiziert wurden und ein hohes Risiko besitzen an einem M. Parkinson zu erkranken (25 % Wahrscheinlichkeit bei Geschwistern eines an M. Parkinson Erkrankten) in der transkraniellen Sonographie eine Hyperechogenität der SN zeigen (Walter et al., 2004; Sun et al., 2006).

Auch bei Angehörigen von Patienten mit M. Parkinson, die ein mehr als 2 fach erhöhtes Risiko zur Entwicklung eines M. Parkinson haben, zeigen fast die Hälfte der Untersuchten eine hyperechogene SN (Ruprecht-Dorfler et al., 2003). Die Hyperechogenität ist gekoppelt mit Bradykinese und Störungen der exekutiven Funktionen, was als Hinweis auf ein beginnendes IPS gewertet wurde.

Unter der Annahme das Probanden mit hyperechogener SN sich in einem präklinischen Stadium der Parkinsonerkrankung befinden, würde dies eine 8-12% Parkinson Prävalenz ergeben. Verglichen mit der tatsächlichen Prävalenz des M. Parkinson, welche für die untersuchte Altersgruppe bei ca. 1,6 % liegt (de Rijk et al. 1997), ist die Anzahl der Probanden mit hyperechogener Substantia nigra deutlich erhöht. In Autopsiestudien von Patienten ohne Zeichen einer extrapyramidalen Erkrankung sind ähnliche Prävalenzwerte für inzidentielle Lewy Bodies in der Substantia nigra gefunden worden. So zeigte Gibb et al. (1988), dass die zwischen der sechsten und neunten Lebensdekade Prävalenz für inzidentielle Lewy Körperchen von 3,8 auf 12,8 % ansteigt. Es ist denkbar, dass bei Probanden mit hyperechogener Substantia nigra solche neurodegenerativen Veränderungen ohne klinische Symptome vorliegen und dies ein Frühstadium der IPS repräsentiert (Gibb et al. 1988), aus welchem bei ausreichender Lebensdauer sich ein klinisch manifestes Parkinsonsyndrom entwickeln würde

Bei dieser Annahme wäre zu erwarten, dass mit zunehmendem Lebensalter ähnlich der Prävalenz der Parkinsonerkrankung der Anteil der Probanden mit hyperechogener SN ansteigt. Mehrere Studien zeigten aber, dass zwischen dem 16. und 83. Lebensjahr der Anteil der Probanden mit einer SN Hyperechogenität annähernd gleich bleibt (Berg et al. 1999a, 2001a, 2006; Berg und Becker 2002, Walter et al. 2002). Einen Hinweis auf eine ansteigende Häufigkeit im fortgeschrittenen Alter findet sich nur in der Untersuchung von Behnke et al.

(2007), die bei Hochbetagten (86-95 Lebensjahr) häufiger ein Hyperechogenität beobachtete.

Langzeituntersuchungen an Probanden mit hyperechogener SN, die eine spätere Entwicklung eines M. Parkinson aufzeigen und die obige Hypothese stützen könnten, liegen bislang nicht vor.

Eine andere Annahme ist, dass Personen mit hyperechogener SN (Merkmalsträger) eine besondere Vulnerabilität gegenüber einer nigrostriatalen Schädigung aufweisen (Berg & Becker 2002). Möglicherweise gehören diese Merkmalsträger im Sinne einer genetischen Prädisposition zu einer Gruppe mit einem niedrigen dopaminergen Stoffwechselumsatz. So ist in 18-F-Dopa-PET-Untersuchungen bei jungen Probanden mit hyperechogener SN im Vergleich zu Probanden ohne Hyperechogenität ein signifikant reduzierter [18F]-Dopa-Uptake im Striatum nachweisbar (Berg et al. 2002). Die Merkmalsträger hätten somit geringere Kompensationsmöglichkeiten um eine striatale Dopamindepletion ausgleichen zu können als Probanden ohne eine erhöhte SN-Echogenität. Gestützt wird diese These durch die Beobachtung das Personen mit hyperechogener SN eine besondere Empfindlichkeit gegenüber Dopaminantagonisten aufweisen. Psychiatrische Patienten mit hyperechogener SN zeigten nach der Gabe von Neuroleptika signifikant häufiger und stärker ausgeprägt extrapyramidale Symptome als Patienten ohne SN-Hyperechogenität (Berg et al., 2001, Jabs et al., 2001).

4.1.1 Vergleich sonographischer Befunde mit der Symptom- und Seitendominanz bei M. Parkinson

Durch einen Vergleich der SN auf der klinisch stärker mit jener der weniger stark betroffenen Seite wurde überprüft, ob sich eine Seitendominanz anhand von Flächendifferenzen mittels TCS nachweisen lässt. In bisher veröffentlichten Arbeiten wird dies kontrovers diskutiert (Berg et al., 2001b, Spiegel et al., 2006). So zeigen Berg et al. (2001b) und Spiegel et al. (2006) eine vermehrte Echogenität der SN kontralateral zu klinisch stärker betroffenen Seite. Zudem beschrieb Walter et al. (2007) bei Parkinsonpatienten mit einem Tremordominanz- und Äquivalenztyp eine größere SN Fläche kontralateral zur klinisch stärker betroffenen Seite.

Ferner ist nach Walter et al. (2007b) eine erhöhte Echogenität der Substantia nigra bei Parkinson Patienten vom akinetisch-rigiden Typen im Vergleich zum Tremordominanztyp feststellbar. In der vorliegenden Studie, konnte bei allen untersuchten Gruppen keine signifikante Korrelation sowohl zwischen der Echogenität der Substantia nigra und klinischen Seitenbetonung, als auch zwischen den einzelnen Parkinsontypen untereinander festgestellt werden.

Dies ist gut vereinbar mit den Befunden neuer Studien (Spiegel et al., 2006), in denen das Ausmaß der Hyperechogenität der Substantia nigra nicht mit dem Ausmaß der Parkinsonsymptomatik (Hoehn-Yahr Stadien), der der motorischen Einschränkung (UPDRS) oder der mittels nuklearmedizinischer Verfahren (I123-FP-CIT-SPECT) erfassten nigrostriatalen Schädigung korrelierte. Spiegel und Mitarbeiter (2006) haben bei Parkinsonpatienten die Echogenität der Substantia nigra mit der striatalen Dopamintransporter-Kapazität verglichen. Es konnte keine Zusammenhang zwischen striataler Ligandenbindung im I123-FP-CIT-SPECT und der Echogenität der Substantia nigra festgestellt werden. Anscheinend besteht eine Hyperechogenität der Substantia nigra unabhängig vom Ausmaß der dopaminergen Nervenzelldegeneration und reflektiert bislang unbekannte Pathomechanismen.

Hinweise darauf, dass die Echogenität nicht mit der Schädigung der SN korreliert ergeben sich auch aus einer Langzeitstudie von Berg et al. (2005). Hierbei wurden Parkinsonpatienten mittels TCS im Verlauf untersucht. Nach fünf Jahren zeigte sich, dass trotz klinisch nachweisbarer Progression der Erkrankung (z.B. zunehmender Tremor, Akinese), keine signifikante Zunahme der Echogenität der SN feststellbar war.

Diese Befunde weisen darauf hin, dass das Ausmaß der Hyperechogenität der Substantia nigra keine Rückschlüsse auf den Grad der nigrostriatalen Schädigung erlaubt. Vor diesem Hintergrund ist verständlich, dass in der eigenen Untersuchung ein Unterschied der Hyperechogenität der SN sowohl ipsi- als auch kontralateral zur klinischen Seitenbetonung nicht nachweisbar war.

4.2 Vergleich sonographischer und neuropathologischer Befunde

Die Hirnparenchymsonographie beruht auf der Absorption und Reflexion von Ultraschallwellen. Die Mechanismen, die zu einer Veränderung der akustischen

Eigenschaften des Gewebes im Mittelhirn führen, sind bislang nicht geklärt. Eine Hypothese ist, dass die erhöhte Echogenität der Substantia nigra Folge eines erhöhten Eisengehaltes des Gewebes sein könnte (Berg et al. 1999b, 2006a). In post-mortem Untersuchungen bei Personen ohne extrapyramidale Erkrankung konnte eine positive Korrelation zwischen Echogenität und Eisengehalt der SN (Berg et al. 2002a, Zecca et al. 2005) sowie zwischen Echogenität und der Konzentration von H- und L-Ferritin festgestellt werden (Zecca et al. 2005). Es fand sich ferner eine negative Korrelation zwischen der Echogenität und der Konzentration von Neuromelanin im Bereich der SN, was als Hinweis auf eine subklinische nigrale Schädigung gewertet wurde.

Die Annahme, dass die Echogenität durch die Eisenkonzentration beeinflusst wird, ist einerseits gut vereinbar mit den sonographischen Befunden einer Hyperechogenität der SN beim M. Parkinson. So zeigten histochemische Untersuchungen regelhaft erhöhte Eisenkonzentration in der SN beim M. Parkinson auf (Dexter et al., 1989, 1992; Gerlach et al., 1997, 2006). Es ist aber ungeklärt, ob die Eisenakkumulation ein primäres oder sekundäres Phänomen beim M. Parkinson darstellt. Aus den bisherigen Befunden kann daher nicht auf einen ursächlichen Zusammenhang zwischen der Erhöhung der Eisenkonzentration und der Echogenität geschlossen werden. Möglicherweise ist die Echogenitätssteigerung Ausdruck eines degenerativen Prozesses, der sowohl die akustischen Eigenschaften der Substantia nigra verändert und als auch mit einer Erhöhung letztlich der Eisenkonzentration im Gewebe einhergeht.

Es erscheint in Anbetracht der Echosignalintensität anderer neuronaler Kerngebiete zudem wenig plausibel, dass allein ein erhöhter Eisengehalt verantwortlich für eine erhöhte Echogenität der SN sein soll. Obwohl das Globus pallidum eine höhere Eisenkonzentration als die SN aufweist (Haake et al. 2005), erscheint es in der Hirnparenchymsonographie echoarm bzw. isoechogen zum mesencephalen Hirnstamm.

4.3 Vergleich zwischen der Echogenität bei M. Parkinson und Parkinson Plus-Syndromen

Patienten mit atypischen Parkinsonsyndromen zeigten eine signifikant kleinere SN-Fläche als Patienten mit einem M. Parkinson. Zwischen den Patienten mit MSA, PSP und hingegen unterschied sich die echogene Fläche der Substantia nigra nicht signifikant. Ähnliche Befunde in Bezug auf die Echogenität der SN sind von Walter et al. (2003) bei atypischen Parkinsonerkrankungen erhoben worden. Die mittlere SN-Fläche bei MSA oder PSP-Patienten war im Vergleich zu Patienten mit einer idiopathischen Parkinsonerkrankung signifikant kleiner und entsprach der bei gesunden Probanden beobachteten Größe.

Bezogen auf die Häufigkeit einer erhöhten SN-Echogenität (d.h. Flächenmaß oberhalb der 90er Perzentile) bei den Diagnosen M. Parkinson und atypische Parkinsonerkrankungen zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung, dass das Merkmal Hyperechogenität mit einer hohen Sensitivität (82 %) und Spezifität (75%) und einem positiv prädiktiven Wert von 76 % sowie einem negativ prädiktiven Wert von 88 % für das Vorliegen eines M. Parkinson spricht.

Der Anteil aller MSA-Patienten mit einer Hyperechogenität der SN lag mit 6% etwas niedriger als in der Untersuchung von Walter et al. 2003, während Behnke et al. (2005) bei 25% der Patienten mit einer MSA eine uni- oder bilaterale Hyperechogenität der SN beobachtete.

Inwieweit sich bei der MSA die Echogenität der SN zwischen dem Parkinson-Typ und dem cerebellären Typ unterscheidet, ist bislang nicht geklärt. Aufgrund der aus histopathologischen Untersuchungen bekannten Verteilung der neurodegenerativen Veränderungen wäre eher bei der MSA-P als bei der MSA-C eine Echogenitätsveränderung der SN zu erwarten. In den bisherigen sonographischen Studien (Walter et al., 2003; Behnke et al., 2005) waren ausschließlich Patienten mit einer MSA-P eingeschlossen worden. In der vorliegenden Arbeit zeigte zwei der drei Patienten mit einer MSA-C eine Echosignalsteigerung der SN, aber keiner der Patienten mit einer MSA-P. Aufgrund der geringen Gruppengröße kann anhand dieser Ergebnisse keine sichere Aussage zur Echogenität der Subtypen der MSA getroffen werden. Das Merkmal Hyperechogenität bei PSP-Patienten fand sich in der vorliegenden Arbeit bei 20%, in der Studie von Behnke et al. (2005) in 39% und bei Walter et al.

(2003) bei 11 % der Patienten. Die Differenz in der Häufigkeit könnte durch eine unterschiedliche Zusammensetzung des Patientenkollektivs in den einzelnen Studien bedingt sein. Es wird diskutiert, ob es verschiedene Subtypen der PSP gibt (Josephs et al., 2005, 2006). So könnten in den einzelnen Kollektiven verschiedene PSP Erkrankungen vorgelegen haben, welche sich in der Echogenität unterscheiden.

Übereinstimmend zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit und die obiger Studien, dass sich bei der MSA und PSP im Vergleich zum M. Parkinson signifikant seltener eine Hyperechogenität der SN findet. Nach Walter et al. (2003) liegt bei einer Hyperechogenität der SN der positive Vorhersagewert über 90% für das Vorliegen einer idiopathischen Parkinsonerkrankung, während eine normale Echogenität ein atypisches Parkinsonsyndrom mit einem negativen Vorhersagewert von 95% anzeigen soll.

Betrachtet man das Kollektiv der CBD Patienten in der vorliegenden Arbeit, so findet bei der Hälfte der Patienten eine normal große SN, während die andere Hälfte eine einseitige Hyperechogenität aufweist.

Diese Messergebnisse unterscheiden sich von der Untersuchung von Walter et al. (2004), der bei einem Kollektiv von acht CBD-Erkrankten bei sieben eine Hyperechogenität der SN-Fläche nachwies. Nach Walter et al. (2004) spreche das Merkmal Hyperechogenität bei der Abgrenzung der CBD von der PSP mit einer hohen Spezifität (95%) für das Vorliegen einer CBD.

Diese Aussage kann durch die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Daten nicht bestätigt. Die Abgrenzbarkeit der CBD gegenüber der PSP einerseits und des M. Parkinson andererseits ist anhand des Merkmals der Echogenität der Substantia Nigra nicht eindeutig möglich. Wahrscheinlich wird bei dem seltenen und bisher nur in kleinen Serien untersuchten Krankheitsbild CBD eine valide Aussage hinsichtlich der Häufigkeit des Echomerkmals zukünftig erst durch Untersuchungen größerer Kollektive ermöglicht werden.

Eine Limitation der vorliegenden und bisher publizierten sonographischen Studien liegt darin, dass die Diagnosestellung bei den untersuchten Patienten auf Grund klinischer Befunde erfolgt war. Wie die Korrelation der klinischen- und postmortem Befunde in verschiedenen Untersuchungen zeigen (Hughes et al., 1992; Gibb & Lees, 1989; Jellinger et al., 1987; Lang, 2003; Litvan et al., 1999; Wenning et al.,

1998) ist auch bei Anwendung moderner revidierter Kriterien der UK Parkinson's disease Society Brain Bank mit einer unzutreffenden Diagnose eines Morbus Parkinson oder atypischen Parkinson Syndrom in 10% der Fälle zu rechnen (Hughes et al., 2002). Obwohl in der vorliegenden Arbeit die Zuordnung leitlinienorientiert in einem spezialisierten Zentrum erfolgte, kann eine fehlerhafte Diagnose-Zuordnung in Einzelfällen nicht ausgeschlossen werden. Durch die Verwendung revidierter Kriterien und technisch apparativer Zusatzuntersuchungen wird versucht, die höchstmögliche diagnostische Sicherheit zu erreichen. Die postmortem Untersuchung war im Studiendesign nicht möglich.

Zusammenfassend verdeutlichen die aufgeführten Ergebnisse, dass mit Hilfe der transkraniellen Sonographie eine Differenzierung zwischen Patienten mit M. Parkinson und einem atypischen Parkinson Syndrom (MSA/PSP) erfolgen kann. Dies ist anhand des Merkmales Hyperechogenität der SN möglich, welches mit hoher Sensitivität und Spezifität für das Vorliegen einer idiopathischen Parkinsonerkrankung spricht. Anhand der Echogenität konnte in Übereinstimmung mit den bisher veröffentlichten Studien jedoch zwischen der MSA und PSP nicht differenziert werden. Hinsichtlich des diagnostischen Stellenwertes des Merkmals SN-Hyperechogenität kann aufgrund der geringen Stichprobengröße für das Krankheitsbild CBD keine sichere Aussage getroffen werden.

4.4 Vergleich sonographischer Befunde mit anderen bildgebenden Verfahren

Da es sowohl beim M. Parkinson als auch bei den P+-Erkrankungen präsynaptisch zu Pathologien kommt, sind die präsynaptischen Marker in der SPECT-Technik (FP-CIT) und die Positronenemissionstomographie (PET) mit [18F]-Fluorodopa als Tracer nur für die Differentialdiagnose von Parkinson-Syndromen gegenüber Nicht-Parkinson-Syndromen von Bedeutung. Ein pathologisches PET ist somit hinweisend auf ein Parkinson-Syndrom, es lässt keine Unterscheidung zwischen einem M. Parkinson, einer MSA, PSP oder CBD zu. Personen mit hyperechogener SN in der transkraniellen Sonographie, jedoch ohne klinische Symptome eines M. Parkinson wurden mittels PET untersucht (Berg et al., 1999a, 2002). Hierbei wiesen im PET 60% eine verminderte striatale F-Dopa Bindung auf, welches typisch für Parkinson-Syndrome ist. Die Korrelation

einer SN-Hyperechogenität und PET-Veränderungen können als Marker für eine frühe nigrostriatale Schädigung betrachtet werden. Dies ist ein Hinweis darauf, dass es möglich ist mittels TCS eine präklinische Schädigung der Substantia nigra nachzuweisen.

Das IBZM-SPECT erlaubt als nuklearmedizinisches Verfahren die differentialätiologische Unterscheidung innerhalb der Parkinson-Syndrome (Hierholzer et al., 1996, 1998; Schulz et al., 1994). Ein pathologisches IBZM-SPECT schließt auch in frühen Phasen bei entsprechenden klinischen Symptomen einen Morbus Parkinson weitgehend aus. Dies bedeutet nicht, dass es beweisend für eine P+-Erkrankung ist. So ist eine Verminderung der Dopamin-D2-Rezeptoren im Striatum nicht spezifisch bei Parkinson-Plus-Syndromen, sondern wird auch beim Morbus Wilson (Schwarz et al., 1992, 1994), bei langjähriger Behandlung mit Neuroleptika (Klemm et al., 1996), bei Gilles-de-la-Tourette-Syndrom unter Neuroleptika-Behandlung (Harasko van der Meer et al., 1993) und nach hypoxischem Hirnschaden festgestellt.

Es zeigte sich mittels IBZM-SPECT eine Verminderung striataler Dopaminrezeptordichte bei MSA-Erkrankten in 62 % (Schulz et al., 1994) der Untersuchten, bei PSP-Erkrankten in etwa 75 % der Fälle (van Royen et al., 1993; Brücke et al., 1994; Arnold et al., 2001).

In der transkraniellen Sonographie ist in 84 % der MSA-, 80 % der PSP- eine Differenzierung zwischen IPS und Parkinson-Plus Erkrankten möglich. Für die Gruppe der MSA- und PSP-Erkrankten erscheint hiermit eine bessere Differenzierung zum M. Parkinson mittels TCS im Vergleich zu nuklearmedizinischen Untersuchungsverfahren möglich.

Ein Nachteil des IBZM-SPECT ist, dass die Untersuchung bei Patienten mit Parkinson-Syndrom nur im medikationsfreien Intervall ein aussagkräftiges Ergebnis liefert. Dies bedeutet ein Absetzen der Medikation, insbesondere langwirksamer Dopaminagonisten einige Tage vor der geplanten Untersuchung. Bei der transkraniellen Sonographie ist dies nicht nötig, was eine kurzfristigere Planung der Untersuchung und eine geringere Beeinträchtigung des Patienten nach sich zieht. Zudem bietet die transkranielle Sonographie den Vorteil der schnellen Durchführbarkeit, sie ist kostengünstig und kann von jedem Untersucher mit Erfahrung im TCS durchgeführt werden. Infolge des hohen finanziellen und personellen Aufwandes des IBZM-SPECTs, wird empfohlen die

nuklearmedizinische Darstellung postsynaptischer Dopamin-Rezeptoren nur in dafür spezialisierten Zentren durchzuführen.

Bei Patienten mit Morbus Parkinson zeigen Standardsequenzen in der MRT grundsätzlich keine pathognomonischen Veränderungen und eignen sich daher nicht zur Basisdiagnostik. In mehreren Studien wurden P+-Syndrome mittels MRT untersucht. Hierbei beschrieben verschiedene Arbeitsgruppen als typische Veränderung der MSA einen schlitzförmigen hyperintensen dorsolateralen Randsaum des Putamens sowie eine putaminale Atrophie (Schulz et al., 1994, 1999; Schrag et al., 1998, 2000; Csoti et al., 2004). Zusätzlich wurde eine kreuzförmige dünne Hyperintensität („Cross bun“ und Semmelzeichen) im Bereich des unteren Mittelhirnes beschrieben.

Eine Differenzierung mittels MRT durch Nachweis einer schlitzförmigen hyperintensen dorsolateralen Randsaum des Putamens sowie eine putaminale Atrophie konnte in den einzelnen Arbeiten bei 62 % bis 85 % der untersuchten Patienten mit MSA erfolgen. Verglichen mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit ist mittels transkranieller Sonographie eine Unterscheidung in 80 % der MSA Patienten möglich. Somit zeigt sich ein leichter Vorteil der transkraniellen Sonographie in der Sicherheit der Differenzierung.

Typische Resultate im MRT bei PSP Patienten sind eine mesenzephalale Atrophie sowie Signalerhöhung im Mittelhirn und Tegmentum pontis. (Savoiaro et al., 1989; Yagishita und Oda, 1996; Davie et al., 1997; Arnold et al., 2001, Csoti et al., 2004, Seppi et al., 2005). Groschel et al. (2004) zeigte bei der PSP im dreidimensionalen MRT eine Reduktion des Volumens des Hirnstammes und Mittelhirns, der frontalen grauen Hirnsubstanz sowie des durchschnittlichen Gehirnvolumens. Zusätzlich ist eine Erweiterung des III. Ventrikels sowie eine T2-Signalsteigerung im Mesencephalon und den unteren Oliven beschrieben worden. Die typische Mittelhirnatrophie konnte bei Yagishita und Oda (1996) in 77 % bei Schrag et al. (2000) in 75% der PSP-Patienten nachgewiesen werden. So zeigen auch diese Zahlen niedrigere Unterscheidungsmöglichkeiten als es mittels TCS möglich ist.

Bei der CBD sind im dreidimensionalen MRT eine Atrophie im parietalen-, dem fronto-parietalen Cortex und dem Corpus callosum aufgezeigt worden (Yamaushi et al., 1997). Aufgrund der geringen Datenlage sind hier keine Vergleiche möglich.

Aus dieser Datenlage geht hervor, dass das zweidimensionale MRT eine hilfreiche, jedoch nicht beweisende Untersuchungsmethode beim Ausschluss nicht-idiopathischer Parkinson Syndrome ist (Schrag et al., 2000; Arnold et al., 2001, Klaffke et al., 2006). Die Möglichkeit der Differenzierung einzelner Parkinsonsyndrome mittels MRT ist deutlich niedriger als durch die transkranielle Sonographie. Dies verdeutlicht, dass die transkranielle Sonographie eine geeignete Untersuchungsmethode zur Unterscheidung zwischen einem Morbus Parkinson und anderen neurodegenerativen Erkrankungen darstellt und hierin den bisherigen Verfahren merklich überlegen ist.

Inwieweit neue bildgebende Verfahren eine höhere Trennschärfe bringen, bleibt abzuwarten.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Studie geht der Frage nach, ob mittels der transkraniellen Hirnparenchymsonographie eine Differenzierung zwischen Patienten mit Morbus Parkinson und atypischen Parkinsonsyndromen sowie einer Kontrollgruppe möglich ist. Zudem wird überprüft, ob eine Korrelation zwischen klinisch dominanten Symptom (Rigor, Tremor, Akinese) sowie der Seitenbetonung bei Patienten mit einem Parkinsonsyndrom und der Echogenität der SN besteht. Für die Gruppe der atypischen Parkinsonsyndrome wurde überprüft, ob Zusammenhänge zwischen der Echostruktur der SN und den Kernsymptomen der jeweiligen Erkrankung nachweisbar sind.

Hierfür wurde die Echosignalintensität und das Echomuster der Substantia Nigra bei Patienten mit M. Parkinson (IPS), mit einer Multisystematrophie (MSA), progressiver supranukleärer Blickparese (PSP) und corticobasaler Degeneration (CBD) sowie einer Gruppe nicht an Bewegungsstörungen erkrankten Probanden untersucht. Es erfolgten eine semiquantitative Beurteilung der Echogenität der SN und eine seitengetrennte planimetrische Messung der echogenen Strukturen der SN. Die Ergebnisse der Untersuchungen können wie folgt zusammengefasst werden:

Es wurden 57 Personen mit einem M. Parkinson, 35 Patienten mit atypischen Parkinson Syndrom (MSA: n=14, PSP: n=14, CBD: n=7) sowie 51 Personen einer Kontrollgruppe untersucht.

Mit einer Sensitivität von 82 % und einer Spezifität von 88 % konnte in der TCS durch Nachweis einer erhöhten Echogenität der Substantia Nigra eine Differenzierung eines Morbus Parkinsons Erkrankten von einer Kontrollgruppe ohne Bewegungsstörung erfolgen. Diese Ergebnisse zeigen, dass mittels transkranieller Sonographie eine Unterscheidung zwischen einem Morbus Parkinson und einem gesunden Kontrollkollektiv möglich ist.

Eine Korrelation zwischen einer pathologischen SN Fläche und dem im Krankheitsbild erkennbaren klinischen Seitenbetonung sowie dem klinisch dominanten Symptom des M. Parkinson bestand nicht.

Bei der Gruppe der atypischen Parkinsonsyndrome (P+) wiesen 16 % der Untersuchten mit MSA, 20 % mit PSP und 50 % mit einer CBD eine

hyperechogene SN auf. Eine Differenzierung von M. Parkinson Erkrankten zu Patienten mit atypischen Parkinsonsyndrom ist mit einer Sensitivität von 82 % und einer Spezifität von 76 % möglich. So weisen typischerweise die Krankheitsbilder der MSA und der PSP keine Echogenitätsvermehrung im Bereich der Substantia nigra auf. Für die CBD kann aufgrund der geringen Anzahl untersuchter Patienten noch keine gesicherte Aussage zum Echogenitätsmuster getroffen werden. Auch war eine Differenzierung zwischen den einzelnen atypischen Parkinson-Erkrankungen mittels transkranieller Sonographie der Substantia Nigra nicht möglich.

Die hier gewonnenen Daten zeigen, dass die transkranielle Sonographie des Mittelhirns geeignet ist um die klinische Verdachtsdiagnose für das Vorliegen einer idiopathischen Parkinsonerkrankung zu erhärten.

Sie erscheint als eine wertvolle Methode in der Diagnostik von Bewegungserkrankungen einerseits durch Nachweis der Hyperechogenität zur Diagnosestellung IPS beizutragen. Andererseits kann Sie helfen zwischen einem Morbus Parkinson (IPS) und einem atypischen Parkinsonsyndrom (P+ Erkrankungen) zu unterscheiden.

Im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren, stellt die TCS eine schnell durchführbare und kostengünstige, noninvasive Untersuchungsmethode dar, die sich zur Früh- und Differentialdiagnostik der Parkinsonerkrankungen anbietet.

Literaturverzeichnis

- Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg.* 57. 769-774 (1982)
- Adachi M, Hosoya T, Haku T, Yamaguchi K, Kawanami T. Evaluation of the substantia nigra in patients with Parkinsonian syndrome accomplished using multishot diffusion-weighted MR imaging. *Am J Neuroradiol.* 20. 1500-6 (1999)
- Arnold G. Früh- und Differentialdiagnose von Parkinson-Syndromen unter besonderer Berücksichtigung des Steele-Richardson-Olszewski-Syndroms; Habilitation an der Humboldt-Universität Berlin (2001)
- Becker G. Methods for the early diagnosis of Parkinson's disease] *Nervenarzt.* 74. 7-11 (2003)
- Becker G, Bogdahn U, Strassburg HM, Lindner A, Hassel W, Meixensberger J, Hofmann E. Identification of ventricular enlargement and estimation of ventricular pressure by transcranial color-coded real-time sonography. *J Neuroimaging.* 4.17–22 (1994)
- Becker G, Seufert J, Bogdahn U, Reichmann H, Reiners K. Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography. *Neurology.* 45. 182–184 (1995)
- Behnke S, Becker G. Sonographic imaging of the brain parenchyma. *Eur J Ultrasound.* 16. 73-80 (2002)
- Behnke S, Berg D, Naumann M, Becker G. Differentiation of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes by transcranial ultrasound *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 76. 423-425 (2005)
- Behnke S, Double K.L, Broe G.A, Guenther V, Becker G, Halliday G.M, Substantia nigra echomorphology in the healthy very old: Correlation with motor slowing. *NeuroImage.* 34. 1054-1059 (2007)
- Benamer TS, Patterson J, Grosset DG, Booi J, de Bruin K, van Royen E, Speelman JD, Horstink MH, Sips HJ, Dierckx RA, Versijpt J, Decoo D, Van Der Linden C, Hadley DM, Doder M, Lees AJ, Costa DC, Gacinovic S, Oertel WH, Pogarell O, Hoeffken H, Joseph K, Tatsch K, Schwarz J, Ries V. Accurate differentiation of parkinsonian and essential tremor using visual assessment of [123I]-FP-CIT-SPECT imaging: the [123I]-FP-CIT study group. *Mov Disord.* 15. 503–10 (2000a)
- Benamer HTS, Patterson J, Wyper DJ, Hadley DM, Macphee GJ, Grosset DG. Correlation of Parkinson's disease severity and duration with [123I]-FP-CIT-SPECT striatal uptake. *Mov Disord.* 15. 692–8 (2000b)
- Berg D, Becker G. Perspectives of B-mode transcranial ultrasound. *Neuroimage.* 15. 463-73 (2002)
- Berg D. In vivo detection of iron and neuromelanin by transcranial sonography--a new approach for early detection of substantia nigra damage. *J Neural Transm.* 113. 775-80 (2006a)
- Berg D. Transcranial sonography in the early and differential diagnosis of Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl.* 70. 249-54 (2006)
- Berg D, Becker G, Zeiler B, et al. Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound. *Neurology.* 53. 1026–1031 (1999a)
- Berg D, Behnke S, Walter D. Application of Transcranial Sonography in Extrapyrmidal Disorders: Updated Recommendations. *Ultraschall in Med.* 27. 12-19 (2006)
- Berg D, Grote C, Rausch W-D, et al. Iron accumulation of the substantia nigra in rats visualized by ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 25. 901-904 (1999b)
- Berg D, Jabs B, Merschedorf U, Beckmann H, Becker G. Echogenicity of substantia nigra determined by transcranial ultrasound correlates with severity of parkinsonian symptoms induced by neuroleptic therapy. *Biol Psychiatry.* 50. 463–467 (2001)

- Berg D, Merz B, Reiners K, Naumann M, Becker G. Five-year follow-up study of hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 20. 383-5 (2005)
- Berg D, Roggendorf W, Schroder U, et al. Echogenicity of the substantia nigra: association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury. *Arch Neurol.* 56. 999–1005 (2002a)
- Berg D, Siefker C, Becker G. Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. *J Neurol.* 8. 684-9 (2001b)
- Berg D, Siefker C, Ruprecht-Dorfler P, Becker G. Relationship of substantia nigra echogenicity and motor function in elderly subjects. *Neurology.* 56. 13-7 (2001a)
- Berland LL, Bryan CR, Sekar BC, Moss CN. Sonographic examination of the adult brain. *J Clin Ultrasound.* 16. 337-45 (1988)
- Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz, Jellinger K, Seitelberger F. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J Neurol Sci.* 20. 415-55 (1973)
- Boelmans K, Kaufmann J, Bodammer N, Heinze HJ, Niehaus L. Corticospinal Tract Atrophy in Corticobasal Degeneration. *Arch Neurol.* 63. 462-3 (2006)
- Booij J, Bergmans P, Winogrodzka A, Speelman JD, Wolters EC. Imaging of dopamine transporters with [123I]FP-CIT does not suggest a significant effect on age on the symptomatic threshold of disease in Parkinson's disease. *Synapse.* 39. 101–8 (2001)
- Borie C, Gasparini F, Verpillat P, et al. Association study between iron-related genes polymorphisms and Parkinson's disease. *J Neurol.* 249. 801–4 (2002)
- Brücke T, Asenbaum S, Pirker W, Djamshidian S, Wenger S, Wober C, Müller C, Podreka I. Measurement of the dopaminergic degeneration in Parkinson's disease with [123I] beta-CIT and SPECT. Correlation with clinical findings and comparison with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *J Neural Transm.* 50. 9-24 (1997)
- Brücke T, Wenger S, Asenbaum S, Fertl, E, Pfaffmeyer, N, Müller Ch, Podreka I, Angelberger P. Dopamine D2 receptor imaging and measuring with SPECT. In: Narabayashi H, Nagatsu T, Yanagisawa N, Mizuno Y (eds.) *Advances in Neurology*, Vol. 60 (Parkinson's Disease. From basic research to therapy). Raven Press, New York. 494-500 (1993)
- Burk K, Skalej M, Dichgans J. Pontine MRI hyperintensities ("the cross sign") are not pathognomonic for multiple system atrophy (MSA). *Mov Disord.* 16. 535 (2001)
- Csoti I, Warmuth-Metz M, Solymosi L, Becker Daggar G, Fornadi F, Naumann M. Differentiation of atypical Parkinson syndrome and delineation from idiopathic Parkinson syndrome with routine magnetic resonance tomography. *Nervenarzt.* 75. 128-34 (2004)
- Daniel SE, de Bruin VM, Lees AJ. The clinical and pathological spectrum of Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy): a reappraisal. *Brain.* 118. 759-70 (1995)
- Davie CA, Barker GJ, Machado C, Miller DH, Lees AJ. Proton magnetic resonance spectroscopy in Steele-Richardson-Olszewski syndrome. *Mov Disord.* 12. 767-771 (1997)
- De Bruin VM, Lees AJ. Subcortical neurofibrillary degeneration presenting as Steele-Richardson-Olszewski and other related syndromes: a review of 90 pathologically verified cases. *Mov Disord.* 9. 381-9 (1994)
- de Rijk MC, Tzourio C, Breteler MMB et al. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON collaborative study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry.* 62. 10-15 (1997)
- Dexter DT, Jenner P, Schapira AH, Marsden CD. Alterations in levels of iron, ferritin, and other trace metals in neurodegenerative diseases effecting the basal ganglia. The Royal Kings and Queens Parkinson's Disease Research Group. *Ann Neurol.* 32(suppl). S94–S100 (1992)

- Dexter DT, Wells FR, Lees AJ, et al. Increased nigral iron content and alterations in other metal ions occurring in brain in Parkinson's disease. *J Neurochem.* 52. 1830-1836 (1989)
- Fahn S, Elton RL, members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, et al., eds. *Recent developments in Parkinson's disease II.* 1st ed. New York. Macmillan. 153-163 (1987)
- Gasser T, Schwarz J, Arnold G, Trenkwalder C, Oertel WH. Apomorphine test for dopaminergic responsiveness in patients with previously untreated Parkinson's disease. *Arch Neurol.* 49. 1131-4 (1992)
- Gerriets T, Stolz E, Modrau B, Fiss I, Seidel G, Kaps M. Sonographic monitoring of midline shift in hemispheric infarctions. *Neurology.* 52. 45-9 (1999)
- Gerlach M, Double K, Riederer P, Hirsch E, Jellinger K, Jenner P, Trautwein A, Youdim MB. Iron in the parkinsonian substantia nigra. *Mov Disord.* 12. 258-260 (1997)
- Gerlach M, Double KL, Youdim MB, Riederer P. Potential sources of increased iron in the substantia nigra of parkinsonian patients. *J Neural Transm. Suppl* 70. 133-42 (2006)
- Glaser M, Weber U, Hinrichs H, Niehaus L. Transkranielle Sonographie des Mittelhirns mit verschiedenen Ultraschallsystemen. *Klin Neurophysiol.* 37. 165-168 (2006)
- Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of the idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 51. 745-752 (1988)
- Gibb WR, Lees AJ. The significance of the Lewy body in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. *Neuropathol-Appl-Neurobiol.* 15. 27-44 (1989)
- Groschel K, Hauser TK, Luft A, Patronas N, Dichgans J, Litvan I, Schulz JB. Magnetic resonance imaging-based volumetry differentiates progressive supranuclear palsy from corticobasal degeneration. *Neuroimage.* 21. 714-24 (2004)
- Haacke EM, Cheng NY, House MJ, Liu Q, Neelavalli J, Ogg RJ, Khan A, Ayaz M, Kirsch W, Obenaus A. Imaging iron stores in the brain using magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging.* 23. 1-25. Review (2005)
- Hall M. *On the Diseases and Derangements of the Nervous System.* 320-321. H Baillière London 1841
- Harasko-van der Meer C, Brucke T, Wenger S, Fischer P, Deecke L, Podreka I. Two cases of long term dopamine D2 receptor blockade after depot neuroleptics. *J Neural Transm Gen. Sect.* 94. 217-21 (1993)
- Hierholzer J, Castelli L, Cordes M, Schelosky L, Poewe W, Felix R. Cerebral SPECT with iodine-123 IBZM in patients with extrapyramidal system disorders: the evaluation of its sensitivity in therapy with dopaminergic drugs. *Radiol Med (Torino).* 91. 207-10 (1996)
- Hierholzer J, Cordes M, Venz S, Schelosky L, Harisch C, Richter W, Keske U, Hosten N, Maurer J, Poewe W, Felix R. Loss of dopamine-D2 receptor binding sites in Parkinsonian plus syndromes. *J Nucl Med.* 39. 954-960 (1998)
- Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* 17. 427-442 (1967)
- Huber SJ, Chakeres DW, Paulson GW, Khanna R. Magnetic resonance imaging in Parkinson's disease. *Arch Neurol.* 47. 735-7 (1990)
- Hughes AJ, Colosimo C, Kleedorfer B, Daniel SE, Lees AJ. The dopaminergic response in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 55. 009-1013 (1992)
- Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain.* 125. 861-870 (2002)
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis and idiopathic Parkinson's disease: a clinicopathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 55. 181-

184 (1992)

- Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology*. 57. 1497-9 (2001)
- Jabs BE, Berg D, Merschdorf U, Bartsch AJ, Pfuhlmann B. Differences in substantia nigra echogenicity of nosological subtypes within the schizophrenic spectrum. A preliminary transcranial ultrasound study. *Neuropsychobiology*. 44. 183-6 (2001)
- Jaros E & Burn DJ: The pathogenesis of multiple system atrophy: past, present, and future. *Mov Disord*. 15. 784-8 (2000)
- Jellinger KA. Alpha-synuclein pathology in Parkinson's and Alzheimer's disease brain: incidence and topographic distribution--a pilot study. *Acta Neuropathol*. 106. 588 (2003)
- Jellinger KA. Alzheimer pathology in Parkinson's disease. *Neurology*. 39. 874-5 (1989)
- Jellinger KA. Recent developments in the pathology of Parkinson's disease. *J Neural Transm. Suppl*. 62. 347-76 (2002)
- Jellinger KA. Neuropathological substrates of Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl*. 24. 109-29 (1987)
- Josephs KA, Boeve BF, Duffy JR, Smith GE, Knopman DS, Parisi JE, Petersen RC, Dickson DW. Atypical progressive supranuclear palsy underlying progressive apraxia of speech and nonfluent aphasia. *Neurocase*. 11. 283-96 (2005)
- Josephs KA, Katsuse O, Beccano-Kelly DA, Lin WL, Uitti RJ, Fujino Y, Boeve BF, Hutton ML, Baker MC, Dickson DW. Atypical progressive supranuclear palsy with corticospinal tract degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol*. 65. 396-405 (2006)
- Josephs KA, Tang-Wai DF, Edland SD, Knopman DS, Dickson DW, Parisi JE, Petersen RC, Jack CR Jr, Boeve BF. Correlation between antemortem magnetic resonance imaging findings and pathologically confirmed corticobasal degeneration. *Arch Neurol*. 61. 1881-4 (2004)
- Juncos JL, Hirsch EC, Malessa S, Duyckaerts C, Hersch LB, Agid Y. Mesencephalic cholinergic nuclei in progressive supranuclear palsy. *Neurology*. 4. 125-30 (1991)
- Klaffke S, Kuhn AA, Plotkin M, Amthauer H, Harnack D, Felix R, Kupsch A. Dopamine transporters, D2 receptors, and glucose metabolism in corticobasal degeneration. *Mov Disord*. 21. 1724-7 (2006)
- Klemm E, Grunwald F, Kasper S, Menzel C, Broich K, Danos P, Reichmann K, Krappel C, Rieker O, Briele B, Hotze AL, Moller HJ, Biersack HJ. [123I]IBZM SPECT for imaging of striatal D2 dopamine receptors in 56 schizophrenic patients taking various neuroleptics *Am J Psychiatry*. 153. 183-90 (1996)
- Kraft E, Schwarz J, Trenkwalder C, Vogl T, Pfluger T, Oertel WH. The combination of hypointense and hyperintense signal changes on T2-weighted magnetic resonance imaging sequences: a specific marker of multiple system atrophy? *Arch Neurol*. 56. 225-8 (1999)
- Konagaya M, Konagaya Y, Iida M. Clinical and magnetic resonance imaging study of extrapyramidal symptoms in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 57. 1528-1531 (1994)
- Kung HF, Alavi A, Chang W, Kung M-P, Keyes JW, Velchik MG, Billings J, Pan S, Noto R, Rausch A, Reilly J. In vivo SPECT imaging of CNS D-2 dopamine receptors: Initial studies with iodine-123-IBZM in humans. *J Nucl Med*, 31. 573-579 (1990)
- Kung HF, Guo YZ, Billings J, Xu X, Mach RH, Blau M, Ackerhalt RE. Preparation and biodistribution of [125I]IBZM: a potential CNS D-2 dopamine receptor imaging agent. *Int J Rad Appl Instrum B*. 15. 195-201 (1988)
- Lang AE. Corticobasal degeneration: selected developments. *Mov Disord*. 18. S51-S56 (2003)
- Lees AJ. When did Ray Kennedy's Parkinson's disease begin? *Mov Disord*. 7. 110-6 (1992)

- Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin RC, Goetz CG, Golbe LI, Grafman J, Growdon JH, Hallett M, Jankovic J, Quinn NP, Tolosa E, Zee DS. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richarson-Olszewski syndrome): report of the NIDS-SPSP International Workshop. *Neurology*. 47. 1-9 (1996)
- Litvan I, Agid Y, Goetz C, Jankovic J, Wennin G, Brandel JP, Lai EC, Verny M, Ray-Chaudhuri K, McKee A, Jellinger K, Pearce RKB, Bartko JJ. Accuracy of the clinical diagnosis of corticobasal degeneration: a clinicopathological study. *Neurology*. 48. 119-125 (1997)
- Litvan I, Grimes DA, Lang AE, et al. Clinical features differentiating patients with postmortem confirmed progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *J Neurol*. 246(suppl 2). II1-5 (1999)
- Malessa S, Hirsch EC, Cervera P, Javoy-Agid F, Duyckaerts C, Hauw JJ, Agid Y. Progressive supranuclear palsy: loss of choline-acetyltransferase-like immunoreactive neurons in the pontine reticular formation. *Neurology*. 41. 1593-7 (1991)
- Naumann M, Becker G, Tokyo KV, Supprian T, Reiners K. Lenticular nucleus lesion in idiopathic dystonia detected by transcranial real time sonography. *Neurology*. 47. 2789-2797 (1996)
- Oka M, Katayama S, Imon Y, Ohshita T, Mimori Y, Nakamura S. Abnormal signals on proton density-weighted MRI of the superior cerebellar peduncle in progressive supranuclear palsy. *Acta Neurol Scand*. 104. 1-5 (2001)
- Parkinson J. An essay on shaking palsy. London 1817.
- Piccini P, Brooks DJ. New developments of brain imaging for Parkinson's disease and related disorders. *Mov Disord*. 21. 2035-41 (2006)
- Pirker W, Asenbaum S, Bencsits G, Prayer D, Gerschlag W, Deecke L, Brucke T. [123I]beta-CIT SPECT in multiple system atrophy, progressive supranuclear palsy, and corticobasal degeneration. *Mov Disord*. 15. 1158-67 (2000)
- Plotkin M, Amthauer H, Klaffke S, Kuhn A, Ludemann L, Arnold G, Wernecke KD, Kupsch A, Felix R, Venz S. Combined 123I-FP-CIT and 123I-IBZM SPECT for the diagnosis of parkinsonian syndromes: study on 72 patients. *J Neural Transm*. 112. 677-92 (2005)
- Pollock NJ, Mirra SS, Binder LI, Hansen LA, Wood JG. Filamentous aggregates in Pick's disease, progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease share antigenetic determinants with microtubule-associated protein, tau. *Lancet*. 2. 1211 (1986)
- Postert T, Lack B, Kuhn W, Jergas M, Andrich J, Braun B, Przuntek H, Sprengelmeyer R, Agelink M, Büttner Th. Basal ganglia alterations and brain atrophy in Huntington's disease depicted by transcranial real time sonography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 67. 457-462 (1999)
- Prestel J, Schweitzer KJ, Hofer A, Gasser T, Berg D. Predictive value of transcranial sonography in the diagnosis of Parkinson's disease. *Mov Disord*., 21. 1763-5 (2006)
- Quinn NP, Wenning GK, Ben Shlomo Y, Magalhaes M, Daniel SE. Clinical features and natural history of multiple system atrophy. An analysis of 100 cases. *Brain*. 117. 835-45 (1994)
- Rajput AH, Rozdilsky B, Ang L. Occurrence of resting tremor in Parkinson's disease. *Neurology*. 41. 1298-9 (1991)
- Rebeiz JJ, Kolodny EH, Richardson EP. Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia. *Arch Neurol*. 18. 20-33 (1968)
- Righini A, Antonini A, De Notaris R, Bianchini E, Meucci N, Sacilotto G, Canesi M, De Gaspari D, Triulzi F, Pezzoli G. MR imaging of the superior profile of the midbrain: differential diagnosis between progressive supranuclear palsy and Parkinson disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 25. 927-32 (2004)
- Rinne JO, Lee MS, Thompson PD, Marsden CD. Corticobasal degeneration. A clinical study of 36 cases. *Brain*. 117. 1183-96 (1994)

- Ruprecht-Dorfler P, Berg D, Tucha O, Benz P, Meier-Meitingner M, Alders GL, Lange KW, Becker G. Echogenicity of the substantia nigra in relatives of patients with sporadic Parkinson's disease. *Neuroimage*. 18. 416-22 (2003)
- Savoiaro M, Grisoli M, Girotti F. Magnetic resonance imaging in CBD, related atypical parkinsonian disorders, and dementias. *Adv Neurol*. 82. 197-208 (2000)
- Savoiaro M, Strada L, Girotti F, D'Incerti L, Sberna M, Soliveri P, Balzarini L. MR imaging in progressive supranuclear palsy and Shy-Drager syndrome. *J Comput Assist Tomogr*. 13. 555-560 (1989)
- Savoiaro M, Grisoli M, Girotti F. Magnetic resonance imaging in CBD, related atypical parkinsonian disorders, and dementias. *Adv Neurol*. 82. 197-208 (2000)
- Schocke MF, Seppi K, Esterhammer R, Kremser C, Mair KJ, Czermak BV, Jaschke W, Poewe W, Wenning GK. Trace of diffusion tensor differentiates the Parkinson variant of multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Neuroimage* 21. 1443-51 (2004)
- Schöning M, Grunert D, Stier B. Transkranielle real-time sonographie bei Kindern und Jugendlichen: Ultraschallanatomie des Gehirns. *Ultraschall Med*. 9. 286-292 (1988)
- Schrag A, Good CD, Miszkiewski K, Morris HR, Mathias CJ, Lees AJ, Quinn NP. Differentiation of atypical parkinsonian syndromes with routine MRI. *Neurology*. 54. 697-702. (2000)
- Schrag A, Kingsley D, Phatouros C, Mathias CJ, Lees AJ, Daniel SE, Quinn NP. Clinical usefulness of magnetic resonance imaging in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 65. 65-71 (1998)
- Schulz JB, Klockgether T, Petersen D, Jauch M, Müller-Schauenburg W, Spieker S, Voigt K, Dichgans J. Multiple system atrophy: natural history, MRI morphology, and dopamine receptor imaging with 123IBZM-SPECT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 57. 1047-56 (1994)
- Schulz JB, Skalej M, Wedekind D, Luft AR, Abele M, Voigt K, Dichgans J, Klockgether T. Magnetic resonance imaging-based volumetry differentiates idiopathic Parkinson's syndrome from multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol*. 45. 65-74 (1999)
- Schrag A, Good CD, Miszkiewski K, Morris HR, Mathias CJ, Lees AJ, Quinn NP. Differentiation of atypical parkinsonian syndromes with routine MRI. *Neurology*. 8. 697-702 (2000)
- Schulz JB, Klockgether T, Petersen D, Jauch M, Müller-Schauenburg W, Spieker S, Voigt K, Dichgans J. Multiple system atrophy: natural history, MRI morphology, and dopamine receptor imaging with 123IBZM-SPECT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 57. 1047-56 (1994)
- Schwarz J, Antonini A, Tatsch K, Kirsch CM, Oertel WH, Leenders KL. Comparison of 123I-IBZM SPECT and 11C-raclopride PET findings in patients with parkinsonism. *Nucl Med Commun*. 15. 806-813 (1994)
- Schwarz J, Tatsch K, Vogl T, Kirsch CM, Trenkwalder C, Arnold G, Gasser T, Oertel WH. Marked reduction of striatal dopamine D2 receptors as detected by 123IBZM-SPECT in a Wilson's disease patient with generalized dystonia. *Mov Disord*. 7. 58-61 (1992)
- Seidel G, Kaps M, Dorndorf W. Transcranial color-coded duplex sonography of intracerebral hematomas in adults. *Stroke* 24. 1519-27 (1993)
- Seppi K, Scherfler C, Donnemiller E, Virgolini I, Schocke MF, Goebel G, Mair KJ, Boesch S, Brenneis C, Wenning GK, Poewe W. Topography of putaminal degeneration in multiple system atrophy: a diffusion magnetic resonance study. *Mov Disord*. 21. 847-52 (2006)
- Seppi K, Schocke M. An update on conventional and advanced magnetic resonance imaging techniques in the differential diagnosis of neurodegenerative parkinsonism. *Curr Opin Neurol*. 18. 370-5 (2005)
- Sommer U, Gahn G, Becker G, Reichmann H. Transcranial sonography of the substantia nigra (SN) in patients with idiopathic Parkinson syndrome (M. Parkinson), atypical Parkinson

- syndrome and controls. *Parkinsonism Rel Disord.* 7. 18-19 (2001)
- Spiegel J, Hellwig D, Mollers MO, Behnke S, Jost W, Fassbender K, Samnick S, Dillmann U, Becker G, Kirsch CM. Transcranial sonography and [123I]FP-CIT SPECT disclose complementary aspects of Parkinson's disease. *Brain.* 129,1188–1193 (2006)
- Stover NP, Watts RL. Corticobasal degeneration. *Semin Neurol.* 21. 49-58 (2001)
- Sun M, Latourelle JC, Wooten GF, Lew MF, Klein C, Shill HA, Golbe LI, Mark MH, Racette BA, Perlmutter JS, Parsian A, Guttman M, Nicholson G, Xu G, Wilk JB, Saint-Hilaire MH, DeStefano AL, Prakash R, Williamson S, Suchowersky O, Labelle N, Growdon JH, Singer C, Watts RL, Goldwurm S, Pezzoli G, Baker KB, Pramstaller PP, Burn DJ, Chinnery PF, Sherman S, Vieregge P, Litvan I, Gillis T, MacDonald ME, Myers RH, Gusella JF. Influence of heterozygosity for parkin mutation on onset age in familial Parkinson disease: the GenePD study *Arch Neurol.* 63. 826-32. (2006)
- Stelle JC. Progressive supranuclear palsy. *Brain.* 95. 693-704 (1972)
- 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.* 10. 333-59 (1964)
- Stover NP, Watts RL. Corticobasal degeneration. *Semin Neurol.* 21. 49-58 (2001)
- Tsuchiya K, Murayama S, Mitani K, Oda T, Arima K, Mimura M, Nagura H, Haga C, Akiyama H, Yamanouchi H, Mizusawa H. Constant and severe involvement of Betz cells in corticobasal degeneration is not consistent with pyramidal signs: a clinicopathological study of ten autopsy cases. *Acta Neuropathol (Berl).* 109. 353-366 (2005)
- van Royen E, Verhoeff NFLG, Speelman JD, Wolters EC, Kuiper MA, Janssen AGM. Multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. Diminished striatal D2 dopamine receptor activity demonstrated by 123I-IBZM single photon emission computed tomography. *Arch Neurol.* 50. 513-516 (1993)
- Walter U, Dressler D, Wolters A, Wittstock M, Benecke R. Transcranial brain sonography findings in clinical subgroups of idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord.* 22. 48-54 (2007a)
- Walter U, Dressler D, Wolters A, Wittstock M, Greim B, Benecke R. Sonographic discrimination of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia *J Neurol.* 253. 448-54 (2006)
- Walter U, Behnke S, Eyding J, Niehaus L, Postert T, Seidel G, Berg D. Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: state of the art. *Ultrasound Med Biol.* 33. 15-25 (2007a)
- Walter U, Hoepfner J, Prudente-Morrissey L, Horowski S, Herpertz SC, Benecke R. Parkinson's disease-like midbrain sonography abnormalities are frequent in depressive disorders. *Brain.* 130. 1799-807. Epub ahead of print (2007b)
- Walter U, Klein C, Hilker R, Benecke R, Pramstaller PP, Dressler D. Brain parenchyma sonography detects preclinical parkinsonism. *Mov Disord.* 19. 1445-9 (2004)
- Walter U, Niehaus L, Probst T, Benecke R, Meyer B-U, Dressler D. Brain parenchyma sonography discriminates Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes *J Neurology.* 60. 74–77 (2003)
- Walter U, Wittstock M, Benecke R, Dressler D. Substantia nigra echogenicity is normal in non-extrapyramidal cerebral disorders but increased in Parkinson's disease. *J. Neural Transm.* 109. 191-196 (2002)
- Warmuth-Metz M, Naumann M, Csoti I, Solymosi L. Measurement of the midbrain diameter on routine magnetic resonance imaging: a simple and accurate method of differentiating between Parkinson disease and progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol.* 58. 1076-9 (2001)
- Wenning GK, Litvan I, Jankovic J, Granata R, Mangone CA, McKee A, Poewe W, Jellinger K, Ray

- Chaudhuri K, D'Olhaberriague L, Pearce RK. Natural history and survival of 14 patients with corticobasal degeneration confirmed at postmortem examination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 64. 184–189 (1998)
- Wenning GK, Tison F, Ben Shlomo Y, Daniel SE, Quinn NP. Multiple system atrophy: a review of 203 pathologically proven cases. *Mov Disord*. 12. 133-47 (1997)
- Wenning GK, Tison F, Elliott L, Quinn NP, Daniel SE. Olivopontocerebellar pathology in multiple system atrophy. *Mov Disord*. 11.157-62 (1996)
- Yagishita A, Oda M. Progressive supranuclear palsy: MRI and pathological findings. *Neuroradiology*. 38. 60-66 (1996)
- Yamauchi H, Fukuyama H, Nagahama Y, Katsumi Y, Dong Y, Konishi J, Kimura J. Atrophy of the corpus callosum, cognitive impairment, and cortical hypometabolism in progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol*. 41. 606-614 (1997)
- Yekhelef F, Ballan G, Macia F, Delmer O, Sourgen C, Tison F. Routine MRI for the differential diagnosis of Parkinson's disease, MSA, PSP, and CBD. *J Neural Transm*. 110. 151-69 (2003)
- Zadikoff C, Lang AE. Apraxia in movement disorders. *Brain*. 128. 1480-97 (2005)
- Zecca L, Berg D, Arzberger T, Ruprecht P, Rausch WD, Musicco M, Tampellini D, Riederer P, Gerlach M, Becker G. In Vivo Detection of Iron and Neuromelanin by Transcranial Sonography: A New Approach for Early Detection of Substantia Nigra Damage. *Mov Disord*. 20. 1278-85 (2005)
- Zweig RM, Whitehouse PJ, Casanova MF, Walker LC, Jankel WR, Price DL. Loss of pedunculo-pontine neurons in progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol*. 22.18-25 (1987)

6 Anhang

6.1 Hoehn & Yahr-Skala

Stadium 0	keine Krankheitszeichen
Stadium 1	einseitige Symptomatik
Stadium 1,5	einseitige und axiale Symptomatik
Stadium 2	bilaterale Symptomatik ohne Störung der Lagestabilität
Stadium 2,5	leichte bilaterale Symptomatik; Patient kann Pulsionsversuch noch kompensieren
Stadium 3	leichte bis mäßige bilaterale Symptomatik; beginnende posturale Instabilität; Patient ist weitgehend selbständig
Stadium 4	schwere Beeinträchtigung; Patient kann noch ohne Hilfe gehen oder stehen
Stadium 5	Patient ist ohne Hilfe rollstuhlpflichtig oder bettlägerig

6.2 Unified Parkinson´s disease Rating Scale (UPDRS) - III. Motorik

Sprache

0. Normal.

1. Leichte Abnahme von Ausdruck, Diktion und/oder Volumen.
2. Monoton, verwaschen, aber verständlich; mäßig behindert.
3. Deutliche Beeinträchtigung, schwer zu verstehen.
4. Unverständlich.

Gesichtsausdruck

0. Normal.

1. Minimal veränderte Mimik, könnte ein normales "Pokergesicht" sein.
2. Leichte, aber eindeutig abnorme Verminderung des Gesichtsausdruckes.
3. Mäßig verminderte Mimik; Lippen zeitweise geöffnet.
4. Maskenhaftes oder erstarrtes Gesicht mit stark oder völlig fehlendem Ausdruck;
Lippen stehen um 7 mm auseinander.

Ruhetremor

0. Keine.

1. Leicht und selten vorhanden.

2. Geringe Amplitude persistierend; oder mäßige Amplitude, aber nur intermittierend auftretend.

3. Mäßige Amplitude, die meiste Zeit vorhanden.

4. Ausgeprägte Amplitude, die meiste Zeit vorhanden.

Aktions- oder Haltungstremor der Hände

0. Fehlt.

1. Leicht; bei Bewegung vorhanden.

2. Mäßige Amplitude, bei Bewegung vorhanden.

3. Mäßige Amplitude, bei Beibehalten der Haltung und bei Bewegung vorhanden.

4. Ausgeprägte Amplitude; beim Essen störend.

Rigidität

(Geprüft bei passiver Bewegung der großen Gelenke am sitzenden Patienten. Zahnradphänomen kann ignoriert werden).

0. Fehlt.

1. Leicht oder nur erkennbar bei Aktivierung durch spiegelbildliche oder andere Bewegungen.

2. Leicht bis mäßig.

3. Ausgeprägt, jedoch voller Bewegungsumfang bleibt erreicht.

4. Stark; Schwierigkeit beim Ausführen aller Bewegungen.

Fingerklopfen

(Patient berührt in rascher Reihenfolge und bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert den Daumen mit dem Zeigefinger)

0. Normal.

1. Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.

2. Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.

3. Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.

4. Kann die Aufgabe kaum ausführen.

Handbewegungen

(Patient öffnet und schließt die Hände in rascher Reihenfolge bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert).

0. Normal.

1. Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.

2. Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.
3. Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.
4. Kann die Aufgabe kaum ausführen.

Rasch wechselnde Bewegungen der Hände

(Pronation-Supinationsbewegungen der Hände, vertikal oder horizontal, mit größtmöglicher Amplitude, beide Hände gleichzeitig. Wird für jede Hand einzeln beurteilt.)

0. Normal.
1. Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.
2. Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.
3. Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.
4. Kann die Aufgabe kaum ausführen.

Agilität der Beine

(Der Patient klopft in rascher Reihenfolge mit der Ferse auf den Boden und hebt dabei das ganze Bein an. Die Amplitude soll mindestens 7,5 cm betragen.)

0. Normal.
1. Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.
2. Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.
3. Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.
4. Kann die Aufgabe kaum ausführen.

Aufstehen vom Stuhl

(Patient versucht mit vor der Brust verschränkten Armen von einem geradelehnigen Holz- oder Metallstuhl aufzustehen).

0. Normal.
1. Langsam; kann mehr als einen Versuch benötigen.
2. Stößt sich an den Armlehnen hoch.
3. Neigt zum Zurückfallen und muss es eventuell mehrmals versuchen, kann jedoch ohne Hilfe aufstehen.

4. Kann ohne Hilfe nicht aufstehen.

Haltung

0. Normal aufrecht.

1. Nicht ganz aufrecht, leicht vorgebeugte Haltung; könnte bei einem älteren Menschen normal sein.

2. Mäßig vorgebeugte Haltung; eindeutig abnorm, kann leicht zu einer Seite geneigt sein.

3. Stark vorgebeugte Haltung mit Kyphose; kann mäßig zu einer Seite geneigt sein.

4. Ausgeprägte Beugung mit extrem abnormer Haltung.

Gang

0. Normal.

1. Geht langsam, kann einige kurze Schritte schlurfen, jedoch keine Festination oder Propulsion.

2. Gehen schwierig, benötigt aber wenig oder keine Hilfe; eventuell leichtes Trippeln, kurze Schritte oder Propulsion.

3. Starke Gehstörung, benötigt Hilfe.

4. Kann überhaupt nicht gehen, auch nicht mit Hilfe.

Haltungsstabilität

(Reaktion auf plötzliches Verlagern nach hinten durch Ziehen an den Schultern des Patienten; der mit geöffneten Augen und leicht auseinanderstehenden Füßen geradesteht. Der Patient ist darauf vorbereitet).

0. Normal.

1. Retropulsion, gleicht aber ohne Hilfe aus.

2. Fehlen einer Haltungsreaktion; würde fallen, wenn er nicht vom Untersucher aufgefangen würde.

3. Sehr instabil; neigt dazu, spontan das Gleichgewicht zu verlieren.

4. Kann nicht ohne Unterstützung stehen.

Bradykinesie und Hypokinesie des Körpers

(Kombination aus Langsamkeit, Zögern, verminderten Mitbewegungen der Arme, geringe Bewegungsamplitude und allgemeine Bewegungsarmut)

0. Keine.

1. Minimale Verlangsamung, Bewegung wirkt beabsichtigt; könnte bei manchen Menschen normal sein. Möglicherweise herabgesetzte Amplitude.

2. Leichte Verlangsamung und Bewegungsarmut, die eindeutig abnorm sind.
Alternativ auch herabgesetzte Amplitude.
3. Mäßige Verlangsamung und Bewegungsarmut oder Herabsetzung der
Amplitude.
4. Ausgeprägte Verlangsamung, Bewegungsarmut oder Herabsetzung der
Amplitude.

Danksagung

Mein Dank gebührt in erster Linie meinem Doktorvater Priv.-Doz. Dr. med. Ludwig Niehaus. Neben der Einführung in die Thematik gab er mir im Verlauf viele Anregungen und Unterstützung.

Ein besonderer Dank geht an Frau Kyongsu Shin-Nolte, welche mir bei der Durchführung der Experimente immer hilfreich war und diese geduldig unterstützte. Ebenfalls ist den gesamten Mitarbeiter der Poliklinik der Neurologie am Campus Virchow Klinikum der Charite zu danken.

Bei meinen Eltern möchte ich mich für den Rückhalt bedanken und meinem Vater ein extra Dank, da er mich die gesamte Zeit von seinem reichhaltigen wissenschaftlichen Erfahrungen profitieren ließ und diese Arbeit kritisch hinterfragt und unterstützt hat.

Zuletzt ist allen Patienten und insbesondere den Probanden zu danken mit deren Hilfe diese Studie erst ermöglicht wurde.

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Hirnparenchymsonographie bei M. Parkinson und atypischen Parkinson-Syndromen

an der Klinik für Neurologie

mit Unterstützung durch Priv.-Doz. Dr. med. Ludwig Niehaus

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Berlin, den 01.11.2007

Lebenslauf Roman Hertel

Geburtstag/ort 29. 03. 1976 in Weinheim

Familienstand: ledig

Staatsangehörigkeit deutsch/tschechisch

Berufstätigkeit

Seit 07.200 Assistenarzt in der Urologie im AVK-Berlin

01.2005-06.2007 Assistenarzt in der Urologie im Klinikum Barnim/
Eberswalde

Praktisches Jahr

2004 Chirurgie/ Urologie, Pretoria Academic Hospital, Südafrika

2003/04 Anästhesie, Urban Krankenhaus Berlin

2003 Innere Medizin, Karls Universität Prag/Tschechien

Studium

11/2004 Approbation als Arzt

11/2004 3. Staatsexamen

04/2003 2. Staatsexamen

08/2000 1. Staatsexamen

10/1999 Studium der Humanmedizin an der Charité
Universitätsmedizin Berlin

09/1999 Physikum

04/1997 Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin

1996 – 1997 Diplomstudiengang Biologie

Schullaufbahn/Wehrersatzdienst

1995/96 Zivildienst in der Zentralklinik Emil von Behring

1988 – 1995 Dreilindenoberschule Berlin-Nikolassee

1982 – 1988 Conradschule Berlin-Wannsee