

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Die Echogenität der Substantia nigra in der
transkraniellen Sonographie bei Patienten mit
idiopathischem Parkinson-Syndrom:
Relation zum Ausmaß des dopaminergen Defizits
und der Krankheitsschwere**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Simon Jakob Schreiner

aus Berlin

Datum der Promotion: 11.12.2015

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| Abstract (Englisch)..... | 1 |
| Abstract (Deutsch)..... | 2 |
| 1. Einleitung | 3 |
| 1.1 Das idiopathische Parkinson-Syndrom | 3 |
| 1.1.1 Epidemiologie | 3 |
| 1.1.2 Symptomatik | 3 |
| 1.1.3 Ätiopathogenese und Histopathologie | 4 |
| 1.2 Diagnostik und Therapie | 5 |
| 1.2.1 Therapie | 5 |
| 1.2.2 Diagnostik | 6 |
| 1.2.3 Limitationen der gegenwärtig verfügbaren Diagnostik und Therapie angesichts der prä-motorischen Stadien des IPS | 8 |
| 1.2.4 Die Suche nach prä-motorischen Biomarkern beim IPS | 8 |
| 1.3 Die transkraniale Sonographie beim idiopathischen Parkinson-Syndrom..... | 10 |
| 1.3.1 Histopathologisches Korrelat der SN+ | 10 |
| 1.3.2 Stellenwert der TCS in der Parkinson-Diagnostik..... | 10 |
| 1.3.3 SN+ als Marker einer nigrostriatalen Dysfunktion bei gesunden Individuen..... | 12 |
| 1.3.4 Die Bedeutung der SN+ beim IPS – State Marker versus Trait Marker..... | 14 |
| 1.4 Fragestellung und Zielsetzung | 16 |
| 2. Patienten und Methoden..... | 17 |
| 2.1 Das Patientenkollektiv..... | 17 |
| 2.2 Diagnosekriterien und klinische Schweregradeinteilung | 18 |
| 2.2.1 UK Parkinson’s Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria | 18 |
| 2.2.2 Stadien nach Hoehn und Yahr | 19 |
| 2.2.3 Unified Parkinson’s Disease Rating Scale..... | 19 |
| 2.2.4 L-Dopa-Äquivalenzdosis | 20 |
| 2.3 Transkraniale B-mode Sonographie der Substantia nigra..... | 21 |
| 2.3.1 Technische Voraussetzungen..... | 21 |
| 2.3.2 Untersuchungsablauf der TCS | 21 |
| 2.3.3 Planimetrische Beurteilung der SN und Quantifizierung der Echogenität | 22 |
| 2.4 FP-CIT-SPECT | 24 |
| 2.4.1 Durchführung der FP-CIT-SPECT | 24 |
| 2.4.2 Berechnung der Bindungsrate..... | 24 |
| 2.5 Statistische Auswertung | 26 |
| 3. Ergebnisse | 27 |
| 3.1 Demographische und klinische Daten des Patientenkollektivs..... | 27 |
| 3.2 Echogenität der Substantia nigra..... | 30 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 3.3 | FP-CIT-SPECT | 33 |
| 3.4 | Korrelationsanalyse | 36 |
| 3.4.1 | SN-Echogenität und klinische Parameter | 36 |
| 3.4.2 | FP-CIT-SPECT und klinische Parameter | 37 |
| 3.4.3 | SN-Echogenität und FP-CIT-SPECT | 40 |
| 3.5 | Gruppenvergleich zwischen Patienten mit hyperechogener und normwertiger SN-Echogenität..... | 43 |
| 4. | Diskussion | 44 |
| 4.1 | Pathophysiologie der SN+..... | 44 |
| 4.2 | FP-CIT-SPECT - State Marker der dopaminergen Degeneration..... | 46 |
| 4.3 | Die SN+ beim IPS - State Marker versus Trait marker..... | 49 |
| 4.3.1 | Beziehung der SN+ zur klinischen Schwere..... | 49 |
| 4.3.2 | Beziehung der SN+ zum dopaminergen Defizit | 52 |
| 4.4 | Gegenüberstellung der TCS-SPECT-Vergleichsarbeiten | 53 |
| 4.4.1 | Demographische und klinische Merkmale..... | 53 |
| 4.4.2 | Befunde und Anwendung der TCS..... | 55 |
| 4.4.3 | Befunde und Anwendung der DAT-SPECT..... | 57 |
| 4.5 | Heterogene Befunde durch Heterogenität des IPS und neuronale Reserve | 60 |
| 4.6 | Die SN+ als prä-klinischer Marker einer nigrostriatalen Vulnerabilität..... | 64 |
| 4.7 | Limitationen | 66 |
| 5. | Zusammenfassung..... | 69 |
| | Literaturverzeichnis..... | 71 |
| | Anhang | 82 |
| | Abbildungs- und Tabellenverzeichnis..... | 82 |
| | Abkürzungsverzeichnis | 83 |
| | Eidesstattliche Versicherung | 84 |
| | Anteilsklärung an etwaig erfolgten Publikationen | 85 |
| | Curriculum Vitae..... | 86 |
| | Publikationsliste | 87 |
| | Danksagung..... | 90 |

Abstract (Englisch)

Background: Idiopathic Parkinson's disease (iPD) is characterized by an unstoppable progression of motor and non-motor symptoms. The underlying neurodegeneration begins years before the clinical onset, and can be assessed using ^{123}I -FP-CIT single photon emission computed tomography (FP-CIT SPECT) demonstrating the loss of nigro-striatal dopaminergic neurons. In clinical routine, however, iPD is commonly only diagnosed based on the appearance of motor-symptoms when the pathological process has reached the clinical stage.

Transcranial sonography has been established as a diagnostic tool for iPD displaying hyperechogenicity of the substantia nigra (SN+) in about 90% of iPD and 10% of healthy controls. Since most studies suggest that SN+ represents a trait marker of iPD that remains stable over the course of the disease and is not related to the clinical severity or the extent of the dopaminergic deficit (as quantified by FP-CIT-SPECT), this ultrasound finding has been proposed as a potential preclinical biomarker.

However, the importance of SN+ remains unclear as recent studies found contradictory results reporting a correlation between the extent of the SN+ with clinical severity and the degree of the nigro-striatal degeneration indicating that SN+ is a state marker rather than a trait marker of iPD.

Methods: In this study, a retrospective data analysis including 92 patients with iPD was performed, and the echogenic size of the substantia nigra was compared to binding ratios of FP-CIT and to clinical parameters, respectively.

Results: No correlation was found between substantia nigra echogenicity and FP-CIT binding ratios or disease severity.

Conclusion/discussion: Our findings support previous studies suggesting that SN+ does not reflect the degree of the nigro-striatal degeneration or the clinical state of the disease progression. Therefore, SN+ represents a trait marker rather than a state marker of iPD, and might be present even in the preclinical stage of iPD indicating an increased vulnerability of the nigrostriatal system in asymptomatic individuals.

Abstract (Deutsch)

Hintergrund: Das idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS) ist durch ein unaufhaltsames Vorschreiten motorischer und nicht-motorischer Symptome gekennzeichnet. Die zugrundeliegende Neurodegeneration beginnt mehrere Jahre vor der klinischen Manifestation und kann durch Quantifizierung der verbleibenden nigrostriatal-dopaminergen Neurone mit ^{123}I -FP-CIT Single-Photon-Emissionscomputertomographie (FP-CIT-SPECT) dargestellt werden. Dennoch wird das IPS gewöhnlich erst anhand der motorischen Symptome diagnostiziert, wenn der pathologische Prozess das klinische Stadium erreicht hat.

Die transkranielle Sonographie zeigt bei ca. 90 % der Patienten mit IPS und bei ca. 10 % gesunder Kontrollpersonen eine Hyperechogenität der Substantia nigra (SN+) und konnte dadurch als diagnostisches Hilfsmittel etabliert werden. Da viele Studien nahe legen, dass die SN+ ein über den Krankheitsverlauf stabiles Merkmal ohne Assoziation mit dem Ausmaß der Symptomatik und des dopaminergen Defizits ist, wird dieser Ultraschallbefund als möglicher prä-klinischer Biomarker diskutiert.

Allerdings ist die Datenlage kontrovers und neueren Studien zufolge korreliert die Größe der SN+ mit der klinischen Schwere und dem Ausmaß der nigrostriatalen Degeneration, was dafür sprechen würde, dass die SN+ ein Verlaufsparemeter und kein stabiles Merkmal des IPS ist.

Methoden: In der vorliegenden Arbeit wurden 92 Patienten mit IPS in eine retrospektive Datenanalyse eingeschlossen und das echogene Areal der Substantia nigra mit der FP-CIT-Bindungsrate im Putamen und mit klinischen Parametern verglichen.

Ergebnisse: Es konnten keine statistischen Zusammenhänge zwischen der Echogenität der Substantia nigra und der putaminalen Bindungsrate von FP-CIT oder dem klinischen Schweregrad der Erkrankung nachgewiesen werden.

Fazit/Diskussion: Unsere Befunde bestätigen frühere Arbeiten und zeigen, dass die SN+ unabhängig von der nigrostriatalen Degeneration und der klinischen Schwere ist. Demzufolge entspricht die SN+ keinem Verlaufsparemeter, sondern einem stabilen Merkmal des IPS. Dies unterstreicht die Bedeutung der SN+ als potentieller prä-klinischer Biomarker, der bei Individuen ohne IPS möglicherweise einen Hinweis auf eine erhöhte Vulnerabilität des nigrostriatalen Systems liefert.

1. Einleitung

1.1 Das idiopathische Parkinson-Syndrom

1.1.1 Epidemiologie

Der Morbus Parkinson, auch idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS) genannt, ist nach der Alzheimer-Krankheit die weltweit häufigste degenerative Erkrankung des Nervensystems (Jellinger, 2005). Das IPS beginnt typischerweise nach dem 60. Lebensjahr und die Inzidenz und Prävalenz steigen mit zunehmenden Lebensalter an. In Deutschland und Europa liegt die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung bei 100-200/100 000 Einwohnern (de Rijk et al., 2000). Bei den über 65-jährigen ist die Prävalenz jedoch mit etwa 1800/100.000 deutlich höher, sodass ca. 1.8 % der älteren Bevölkerung betroffen sind. Aufgrund der gegenwärtigen demographischen Entwicklung mit zunehmender Alterung der Gesellschaft ist zu erwarten, dass die Prävalenz des IPS in den kommenden Jahren erheblich ansteigt (de Rijk et al., 2000).

1.1.2 Symptomatik

Das klinische Bild ist durch ein progressives motorisches Syndrom gekennzeichnet und wird zusätzlich durch nicht-motorische Symptome erschwert. Das Vollbild eines Parkinsonsyndroms präsentiert sich durch die Trias Brady- bzw. Hypokinesie, Rigor und Tremor. Daneben wird auch die posturale Instabilität zu den Kardinalsymptomen des IPS gezählt (Lees 2010). In der klinischen Routine ist eine Unterteilung anhand der dominanten Symptome in den Tremordominanten Subtyp, akinetisch-rigiden Subtyp oder Äquivalenztyp gebräuchlich (Eggers et al., 2011). Neben den motorischen Symptomen gibt es zahlreiche nicht-motorische Symptome, welche die Lebensqualität der Patienten zusätzlich deutlich einschränken. Dazu gehören unter anderem Schulterschmerzen und Dysästhesien, Schlafstörungen (insbesondere REM-Schlaf-Verhaltensstörung), vegetative Störungen wie Obstipation und orthostatische Dysregulation, aber auch psychiatrische Störungen wie Depression, Angst, psychotische Symptome und kognitive Einschränkungen bis hin zur Parkinson-Demenz im fortgeschrittenen Stadium (Goetz et al., 2008; Jain, 2011; Park et al., 2009).

Interessanterweise können einige dieser nicht-motorischen Symptome früher als die motorischen Symptome auftreten, weshalb sie auch als prä-motorische Symptome bezeichnet werden. Zu den

prä-motorischen Symptomen gehören neben Obstipation und Depression insbesondere Hyp- bzw. Anosmie und REM-Schlaf-Verhaltensstörung (Doty et al., 1992; Hawkes et al., 1997). Als pathologisches Korrelat der prä-motorischen Symptome vermutet man IPS-assoziierte degenerative Veränderungen entsprechender neuronaler Strukturen, die sich vor dem Auftritt der motorischen Symptome abspielen (siehe 1.1.3).

Die klinische Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr (HY-Stadien) erfolgt anhand bestimmter motorischer Symptome, die den Schweregrad definieren (Hoehn et al., 1967). Zur Erfassung des Gesamtausmaßes der motorischen Symptomatik hat sich der Teil III der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS III) etabliert (Fahn et al. 1987), die auch in klinischen Studien eingesetzt wird, um den Krankheitsverlauf oder die Wirkung einer Intervention zu beurteilen.

1.1.3 Ätiopathogenese und Histopathologie

Die Ätiopathogenese des IPS konnte bisher nicht aufgeklärt werden, es wird jedoch angenommen, dass ein Zusammenwirken von genetischer Prädisposition und Umwelteinflüssen vorliegt. Auf molekularer Ebene gelten Oxidativer Stress, mitochondriale Dysfunktion, Inflammation und proteolytischer Stress als relevante Einflussgrößen (Olanow, 2007). Neben der nigrostriatalen Degeneration, die hauptsächlich mit der motorischen Symptomatik in Verbindung gebracht wird, hat die Relevanz extranigraler Manifestationen im Zusammenhang mit nicht-motorischen Symptomen immer mehr an Bedeutung gewonnen.

a) Klassisches Modell: Dopaminerges Defizit und nigrostriatale Degeneration

Das histopathologische Kennzeichen des IPS sind Ablagerungen von α -Synuclein in Form von Lewy-Körpern und Lewy-Neuriten in den Nervenzellen (Spillantini et al., 1997). Es kommt typischerweise zu einer Verblässung der Substantia nigra (SN) durch den Untergang von Melaninhaltigen dopaminergen Neuronen, die histopathologisch α -Synuclein aufweisen und physiologisch für die dopaminerge Projektion aus der Pars compacta der SN in das Striatum zuständig sind (Braak et al., 2003). Der Untergang dieser nigrostriatalen Projektionsneurone gilt als pathophysiologisch entscheidend, denn durch die Abnahme der dopaminergen Projektion in das Striatum kommt es zu einem Ungleichgewicht im komplexen Regelkreis der Basalganglien, des Thalamus und des motorischen Kortex, was zu der charakteristischen Störung der Extrapyramidal-motorik führt (Jellinger, 2005).

b) Neuere Konzepte: Prä-motorische und extranigrale Manifestation des IPS

Die Parkinson-Krankheit wird mittlerweile als eine Multi-System-Erkrankung angesehen, bei der die zugrundeliegenden pathologischen Veränderungen den motorischen Symptomen zeitlich vorausgehen und neben der SN auch extranigrale Strukturen betreffen (Siderowf et al., 2012b). Die von Braak et al. (2003) beschriebenen sechs histopathologischen Stadien des IPS gelten in diesem Zusammenhang bis heute als Meilenstein. Dabei tritt die Synucleinopathie zuerst im Bulbus olfactorius und in der Medulla oblongata (Nucleus dorsalis nervi vagi) auf (Stadium 1), wobei es sich um mögliche strukturelle Korrelate prä- bzw. nicht-motorischer Symptome wie Riechstörung oder vegetative Dysregulation handelt (Braak et al., 2003; Postuma et al., 2012). Im Stadium 2 sind zusätzlich pontine Strukturen betroffen (Raphe, Locus coeruleus u.a.), die für die Entwicklung von Depression relevant sein könnten (Postuma et al., 2012). Die charakteristische motorische Symptomatik kann als Ausdruck der ascendierenden Ausbreitung betrachtet werden, wenn die Synucleinopathie im Stadium 3 die SN im Mesenzephalon betrifft. Darüber hinaus treten die Lewy-Pathologien in den Stadien 4 bis 6 zunehmend in kortikalen Regionen auf (Braak et al., 2003), was in Zusammenhang mit zunehmenden kognitiven Symptomen und Parkinson-Demenz in späteren Stadien gebracht werden kann (Goetz et al., 2008), insbesondere wenn zusätzlich Alzheimer-typische pathologische Veränderungen vorliegen (Selikhova et al., 2009).

1.2 Diagnostik und Therapie

1.2.1 Therapie

Die Standard-Therapie des IPS adressiert vorwiegend die motorischen Symptome und besteht aus dem pharmakologischen Ausgleich des dopaminergen Defizits durch Substitution von L-Dopa, der ZNS-gängigen Vorstufe des Dopamins (Birkmayer et al., 1961). L-Dopa wird in fixer Kombination mit einem peripheren Dopa-Decarboxylasehemmer verwendet. Daneben können Dopaminagonisten in Kombination mit L-Dopa oder auch alleine verabreicht werden. Weitere Medikamente sind MAO- oder COMT-Inhibitoren, die den enzymatischen Abbau von Dopamin verringern, und das Anticholinergikum Apomorphin. L-Dopa und Apomorphin können in fortgeschrittenen Stadien auch über eine Pumpe direkt duodenal (L-Dopa) oder subkutan (Apomorphin) kontinuierlich appliziert werden, um einen gleichmäßigen Medikamentenspiegel zu erreichen (Lees et al., 2009).

Daneben hat die therapeutische Bedeutung der tiefen Hirnstimulation (DBS: deep brain stimulation; Elektrodenapplikation über eine stereotaktische Operation) seit den 90er Jahren immer mehr zugenommen (Limousin et al., 1995). Zielgebiete der DBS sind in erster Linie der Nucleus subthalamicus, ferner der Globus pallidus internus sowie der intermediäre ventrale Kern des Thalamus (bei Tremordominanz) mit einem inhibitorischen Effekt auf diese Strukturen (Deuschl et al., 2002). Während die DBS zunächst überwiegend in fortgeschrittenen Krankheitsstadien eingesetzt wurde, ist ihr Nutzen mittlerweile auch für frühere Krankheitsstadien gesichert (Schuepbach et al., 2013).

1.2.2 Diagnostik

Die Diagnose des IPS wird in erster Linie anhand der Anamnese und der neurologischen Untersuchung gestellt, wenn sich die Erkrankung durch die motorischen Symptome manifestiert. Allerdings kann eine klinische Diagnose, insbesondere in den frühen Stadien des IPS, aber auch bei länger bekanntem Krankheitsverlauf, schwierig sein und Fehldiagnosen kommen durchaus vor. Konkret fanden zwei klinisch-pathologische Vergleichsstudien unabhängig voneinander bei nur 76 % von 100 bzw. 41 Autopsien eine Übereinstimmung zwischen der zu Lebzeiten fachärztlich-neurologisch gestellten Diagnose eines IPS und den verbindlichen histopathologischen Kriterien (Hughes et al., 1992; Rajput et al., 1991). Obwohl die klinisch-pathologische Übereinstimmung in einer dieser Studien durch die retrospektive Anwendung von diagnostischen Kriterien auf 82 % erhöht werden konnte und in einer späteren Arbeit immerhin 90 % betrug (Hughes et al., 1992; Hughes et al., 2001), verbleibt bei der klinischen Einschätzung eine diagnostische Unsicherheit.

Da Routine-Bildgebungsverfahren wie CT oder MRT hauptsächlich dem Ausschluss sekundärer Parkinsonsyndrome dienen (z.B. vaskulärer Parkinsonismus, Neoplasien oder Normaldruckhydrozephalus) (Lees et al., 2009), spielen im Zweifelsfall funktionelle Bildgebungsverfahren wie z.B. die Single-Photon-Emissionscomputertomographie (SPECT) eine wichtige Rolle. Dabei ist die Darstellung der präsynaptischen Dopamintransporter (DAT) im Striatum mit ^{123}I -FP-CIT-SPECT (DatScan®) eine der am besten etablierten Methoden, die durch eine Quantifizierung der präsynaptisch-dopaminergen Transmission den Nachweis der nigrostriatalen Degeneration in vivo ermöglicht. FP-CIT ist ein Kokainderivat mit selektiver Affinität zu DAT und zeichnet sich gegenüber der Vorläufersubstanz β -CIT, die auch in vielen Studien verwendet wurde, durch eine günstigere Pharmakokinetik im Sinne einer deutlich kürzeren Halbwertszeit aus (Seibyl et al.,

1998). Die DAT befinden sich in hoher Dichte an den terminalen Nervenendigungen der dopaminergen Neurone, die aus der Pars compacta der Substantia nigra in das Striatum projizieren, und sorgen dort für den Rücktransport des Dopamins in die Nervenzellen (Kagi et al., 2010). Als Folge der nigrostriatalen Neurodegeneration nimmt die Dichte an DAT ab und es kommt zu einer verminderten Anreicherung von FP-CIT im Striatum (siehe Abb. 1.1). Der diagnostische Nutzen der DAT-SPECT mit FP-CIT oder β -CIT ist sowohl für die Diskriminierung des IPS gegenüber gesunden Kontrollpersonen (Benamer et al., 2003; Booij et al., 1997; Seibyl et al., 1995) als auch für die differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber dem essentiellen Tremor mit einer Sensitivität und Spezifität von über 90% gut belegt (Benamer et al., 2000; Doepp et al., 2008). Darüber hinaus stellt die DAT-SPECT auch einen Verlaufs- und State Marker des IPS dar, da die Reduktion der DAT mit der klinischen Schwere des IPS korreliert (Asenbaum et al., 1997; Benamer et al., 2000; Ichise et al., 1999; Rinne et al., 1995; Seibyl et al., 1995).

Abb. 1.1 Darstellung der postsynaptischen Dopamintransporter mit FP-CIT-SPECT

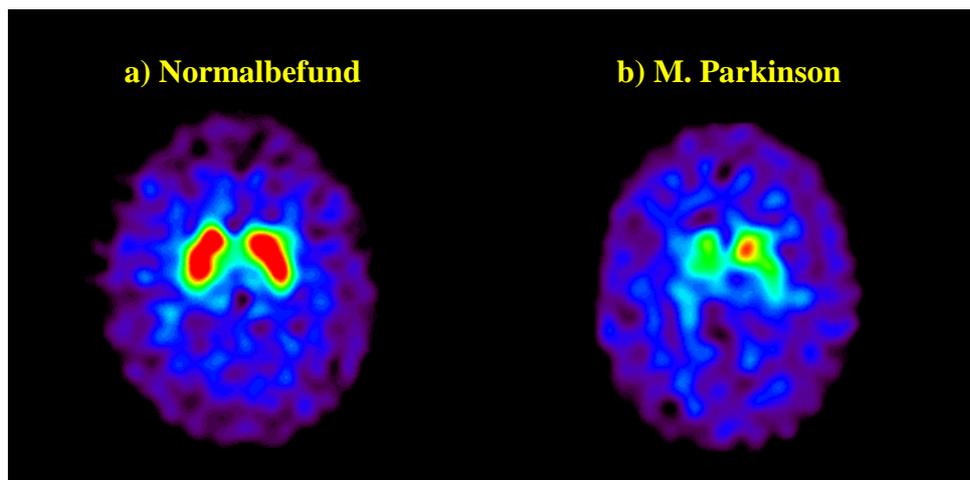


Abb. 1.1 Axiale Darstellung einer FP-CIT-SPECT auf Höhe der Basalganglien. „From a comma to a dot“ beschreibt den visuellen Eindruck der verminderten FP-CIT-Aufnahme beim IPS als Folge der nigrostriatalen dopaminergen Degeneration (Eggers et al., 2011). a) Normalbefund mit bilateral symmetrischer und kommaförmiger Anreicherung von FP-CIT im Striatum. b) Typischer Befund beim IPS mit verminderter, unilateral akzentuierter und zunehmend punktförmiger Anreicherung von FP-CIT im Striatum. Bild: M. Plotkin, Institut für Nuklearmedizin, Charité Berlin.

1.2.3 Limitationen der gegenwärtig verfügbaren Diagnostik und Therapie angesichts der prä-motorischen Stadien des IPS

Die dopaminerge Pharmakotherapie und die tiefe Hirnstimulation haben immense Fortschritte in der symptomatischen Behandlung der motorischen Symptome gebracht. Leider jedoch können diese Therapien den zugrundeliegenden neurodegenerativen Prozess nicht beeinflussen, weshalb der Untergang von Nervenzellen kontinuierlich fortschreitet, sodass der spätere Verlauf typischerweise durch zunehmendes Therapieversagen mit Wirkfluktuationen und Wirkverlust und charakteristische motorische Komplikationen wie z.B. Dyskinesien oder dem „Freezing“-Phänomen im Rahmen eines L-Dopa-Langzeitsyndroms erschwert wird (Lees et al., 2009; Poewe, 2006). Zusätzlich wird die Lebensqualität der Patienten mit zunehmendem Krankheitsverlauf immer mehr durch die nicht-motorischen Symptome eingeschränkt, die lediglich symptomatisch und oft nur unbefriedigend therapiert werden können (Chaudhuri et al., 2006). Die in der klinischen Routine verfügbaren diagnostischen Möglichkeiten erlauben eine Diagnose des IPS, wenn motorische Symptome auftreten. Leider ist der neurodegenerative Prozess zu diesem Zeitpunkt schon weit voran geschritten, sodass bei Diagnosestellung bereits mehr als 50 % der dopaminergen nigrostriatalen Neurone degeneriert sind (Fearnley et al., 1991). Dies hat wichtige Implikationen für die Erforschung von neuen diagnostischen und insbesondere therapeutischen Verfahren. Denn um perspektivisch neuroprotektive oder verlaufsmodifizierende Therapien zu entwickeln und möglichst wirkungsvoll einzusetzen, wäre ein frühestmöglicher Therapiebeginn wünschenswert - idealerweise noch in der prä-motorischen Phase des IPS. Dies wiederum erfordert die Identifikation entsprechender Individuen, die ein stark erhöhtes Risiko für IPS haben bzw. sich in einem prä-motorischen Stadium der Erkrankung befinden, was durch prä-motorische Biomarker gelingen könnte.

1.2.4 Die Suche nach prä-motorischen Biomarkern beim IPS

Ein Biomarker ist ein Merkmal, welches mit einem biologischen Prozess eng assoziiert ist und sich daher z.B. zur Früherkennung oder Verlaufsbeurteilung einer Krankheit eignet. Leider konnten beim IPS bisher keine geeigneten prä-motorischen Biomarker identifiziert werden (Berg et al., 2012). Moderne Bildgebungsverfahren wie die FP-CIT-SPECT wären zwar theoretisch in der Lage, auch prä-klinische Stadien des IPS zu erkennen, eignen sich jedoch nicht als Screening-Verfahren, da diese Untersuchungen verhältnismäßig kostenintensiv und aufwändig sowie mit einer Strahlenbelastung verbunden sind (Siderowf et al., 2012b).

Eine weitere Möglichkeit der Identifizierung von Risiko-Populationen stellen die prä-motorischen Symptome wie z.B. Hyposmie dar, doch leider sind diese sehr unspezifisch und können Ausdruck unterschiedlichster Erkrankungen sein (Postuma et al., 2012). Die Herausforderungen eines solchen Screening-Prozesses werden deutlich, wenn man beispielsweise beachtet, dass von 4999 gesunden, älteren Individuen, die einen Riechtest absolvierten, nur 669 eine olfaktorische Störung hatten (Siderowf et al., 2012a). In einem nächsten Schritt könnten nun bei diesen Personen klinische Verlaufsuntersuchungen und gezielte Darstellungen des nigrostriatalen Systems z.B. mit FP-CIT-SPECT erfolgen (Siderowf et al., 2012a). Allerdings müssten aufgrund der sehr geringen Konversionsrate sehr viele hyposmische Individuen untersucht werden, um einen Patienten mit IPS im prä-motorischen Frühstadium zu erkennen, wie ein Zahlenbeispiel aus der Honolulu-Asia-Aging-Study verdeutlichen soll, bei dem nur zehn von 549 älteren Personen mit Hyposmie (Geruchsidentifikationsleistung im untersten Quartil) innerhalb von vier Jahren ein IPS entwickelten - innerhalb weiterer vier Jahre waren es deutlich weniger (Ross et al., 2008). Ein vielversprechender Ansatz war ein zweischrittiger Prozess aus Riechtest und DAT-SPECT bei Angehörigen von Patienten mit IPS, also wenn ein weiterer Risikofaktor berücksichtigt wurde: von 361 Personen hatten 40 eine Hyposmie, und davon erkrankten vier innerhalb von zwei Jahren an IPS (Ponsen et al., 2004). Dennoch war das Verhältnis von benötigten SPECT zur Detektionsrate von (prä-klinischen) IPS-Patienten auch nach fünf Jahren Verlaufsbeobachtung zu ungünstig und der positiv prädiktive Wert der Hyposmie zu gering, um eine breite Anwendung dieses Prozederes zu rechtfertigen, sodass weitere Screening-Verfahren nötig sind (Berendse et al., 2009). In diesem Zusammenhang ist die transkraniale Sonographie (TCS) des Hirnparenchyms von großem Interesse. Das Verfahren wird in der Parkinson-Diagnostik eingesetzt und hat darüber hinaus möglicherweise das Potential eines prä-klinischen Biomarkers (Berg, 2008a, 2011). Diese vielversprechende Methode ist Gegenstand der vorliegenden Arbeit und wird in den folgenden Abschnitten dargestellt.

Anmerkung: Aus didaktischen Gründen wird in der Einleitung primär die bis 2012 verfügbare Literatur zur TCS beim IPS berücksichtigt und somit der Kenntnisstand dargestellt, als die vorliegende Arbeit konzipiert wurde. Spätere Arbeiten zu dem Thema, die nach der Publikation dieser Arbeit erschienen sind (Lobsien et al., 2012), werden erst in der Diskussion aufgegriffen. Dadurch kann einerseits die Relevanz der hiesigen Fragestellung im Kontext des Wissens bis 2012 gezeigt und andererseits der geleistete Beitrag der vorliegenden Arbeit zum Kenntnisgewinn über die TCS beim IPS nach 2012 verdeutlicht werden.

1.3 Die transkranielle Sonographie beim idiopathischen Parkinson-Syndrom

Bei der transkraniellen Sonographie (TCS) wird die Ultraschallsonde von einem geübten Untersucher auf einen relativ gut schalldurchlässigen Teil des knöchernen Schädels gesetzt, das Os temporale. Bei 80-90 % der (kaukasischen) Bevölkerung ermöglicht dieses „temporale Schallfenster“ eine ausreichend gute visuelle Beurteilung des Hirnparenchyms mittels B-mode Sonographie (Walter et al., 2007a). Der für das IPS charakteristische Befund der hyperechogenen Substantia nigra (SN+) wurde erstmals von Becker et al. (1995) beschrieben. Dabei handelt es sich um eine planimetrisch gemessene Vergrößerung der echogen-abgrenzbaren SN auf Höhe des schmetterlingsförmigen Mesenzephalons (Berg, 2008b) (siehe Abb. 1.2).

1.3.1 Histopathologisches Korrelat der SN+

Die Ursache der SN+ auf histopathologischer Ebene ist nicht geklärt. Die verfügbaren Hinweise stammen aus Tiermodell- und humanen post-mortem-Untersuchungen sowie aus MRT-Studien, die eine Assoziation der SN+ mit einem erhöhtem Eisengehalt und mit Mikroglia-Aktivierung in der SN nahe legen (siehe Kapitel 4.1) (Berg et al., 2010a; Berg et al., 2002; Zecca et al., 2005).

1.3.2 Stellenwert der TCS in der Parkinson-Diagnostik

Eine uni- oder bilaterale SN+ ist das transkraniell-sonographische Kennzeichen des IPS und ist bei den meisten differentialdiagnostisch relevanten Krankheitsbildern und bei gesunden Personen wesentlich seltener nachweisbar (Walter et al. 2007). Gemäß einer Metaanalyse, in der 31 Studien mit insgesamt 1334 Patienten ausgewertet wurden, beträgt die durchschnittliche Prävalenz der SN+ beim IPS 87%, bei vaskulärem Parkinsonismus 20%, beim essentiellen Tremor 13% und in der Normalbevölkerung 12 % (Vlaar et al., 2009). Zu den atypischen Parkinsonsyndromen gibt es deutlich weniger TCS-Studien als beim IPS. Die durchschnittliche Prävalenz der SN+ beträgt 17% bei der Multisystematrophie, 30% bei der progressiven supranukleären Paralyse (Vlaar et al., 2009) und für die Corticobasale Degeneration wurde eine dem IPS ähnliche Prävalenz von 88% beschrieben (Walter et al., 2004a). Die sonographische Differenzierung der atypischen Parkinsonsyndrome untereinander und die Abgrenzung des IPS gegenüber den atypischen Parkinsonsyndromen kann durch die Beurteilung weiterer intrakranieller Strukturen wie

der Nuclei lentiformis und caudatus sowie der Ventrikelweiten zusätzlich verbessert werden (Walter et al., 2007b).

Abb.1.2. Transkranielle Sonographie der Substantia nigra

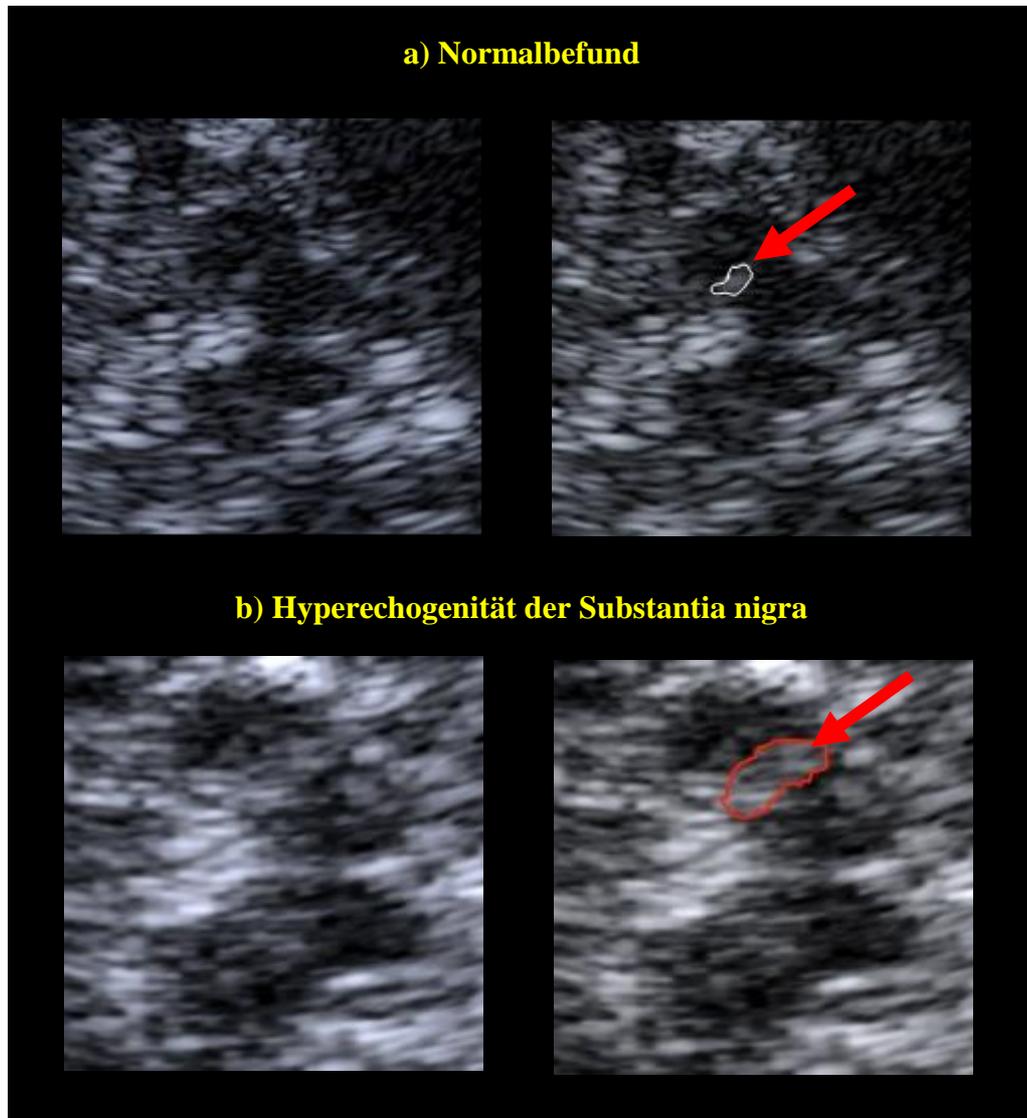


Abb. 1.2 Darstellung eines normalen und eines pathologischen Befunds der SN mit und ohne Markierung. Das schmetterlingsförmige Mittelhirn erscheint senkrecht in der axialen Schnittebene und die Position des Schallkopfs ist oben. Das jeweils linke Bild ist nativ und auf dem jeweils rechten Bild ist die SN weiß bzw. rot umschrieben und mit einem Pfeil gekennzeichnet. **a)** zeigt einen Normalbefund, wobei die SN zwar echogen abgrenzbar, aber nicht vergrößert ist (Messwert der SN=0.14 cm²). **b)** zeigt eine vergrößerte echoreiche Fläche im Bereich der SN, die als Hyperechogenität der SN (SN+) bezeichnet wird (Messwert der SN=0.42 cm²). Eine detaillierte Beschreibung der TCS-Befunde und der zugrundeliegenden anatomischen Strukturen erfolgt im Kapitel Methoden. Bild: F. Connolly, neurosonologisches Labor, Charité Berlin, Campus Virchow Klinikum.

Die Datenlage bezüglich der SN+ bei der Lewy-Body-Demenz (DLB) ist noch spärlicher als bei den atypischen Parkinsonsyndromen. Die verfügbaren Studien zeigen jedoch, dass die Prävalenz der SN+ bei der DLB etwa gleich hoch ist wie beim IPS (Arjona et al., 2009; Walter et al., 2006). Zur sonographischen Differenzierung kann in diesem Fall möglicherweise die Bilateralität der SN+ berücksichtigt werden, da sich die Messwerte der SN+ bei der DLB im Seitenvergleich mehr symmetrisch und beim IPS mehr asymmetrisch darstellen (Walter et al., 2006). Das Restless-Legs-Syndrom zeichnet sich interessanterweise durch eine Hypoechogenität, eine verminderte Echogenität der SN aus (Schmidauer et al., 2005).

Während viele dieser Arbeiten an Patienten mit bekanntem klinischen Verlauf und bereits etablierter Diagnose durchgeführt wurden, konnte eine prospektiv angelegte Studie den diagnostischen Nutzen der TCS auch bei der Erstuntersuchung von Patienten mit neu aufgetretenem, unklaren Parkinsonismus bestätigen (Gaenslen et al., 2008). Dabei zeigte die TCS gute diagnostische Eigenschaften (Sensitivität=90.7 %; Spezifität=82.4%; positiv prädiktiver Wert=92.9 %) für die frühzeitige Unterscheidung eines IPS von differentialdiagnostisch relevanten Krankheitsbildern (atypische Parkinsonsyndrome, essentieller Tremor, Depression). Als diagnostischer Goldstandard wurde die klinische Diagnose nach 12 Monaten verwendet, die sich im Zweifelsfall auf Zusatzuntersuchungen mit PET oder SPECT stützte (Gaenslen et al., 2008).

In der Abgrenzung eines IPS gegenüber dem essentiellen Tremor weist das Vorliegen einer SN+ eine Sensitivität von 78 % und eine Spezifität von 92% für die Diagnose eines IPS auf (Doepp et al., 2008).

Der Nachweis einer SN+ bei einem unklaren Parkinsonsyndrom spricht also für ein IPS und gegen Tremores oder Parkinsonsyndrome anderer Genese. Aufgrund dieser Eigenschaften und nicht zuletzt aufgrund der geringen Kosten und des vergleichsweise geringen Aufwandes wird die TCS mittlerweile an vielen Zentren in der Parkinson-Diagnostik eingesetzt.

1.3.3 SN+ als Marker einer nigrostriatalen Dysfunktion bei gesunden Individuen

Während die SN+ bei ca. 90 % der Patienten mit IPS vorkommt, haben auch ca. 10 % der normalen Bevölkerung eine SN+ (Berg, 2008b) (Berg, 2008b)(Berg, 2008b)(Berg, 2008b)(Berg, 2008b)und es gibt zahlreiche indirekte Hinweise, dass eine SN+ bei Individuen ohne IPS mit einer erhöhten nigrostriatalen Vulnerabilität verbunden ist:

a) Die Prävalenz der SN+ bei Individuen ohne IPS liegt bei ca. 10%, was in etwa der Prävalenz von asymptomatischer Lewy-Body-Pathologie in der Bevölkerung entspricht. Bei dieser inzidentellen Lewy-Body-Krankheit handelt es sich möglicherweise um ein prä-klinisches Stadium des IPS (DelleDonne et al., 2008).

b) Es wurde eine Assoziation der SN+ mit prä-motorischen Symptomen des IPS wie Riechstörung, REM-Schlaf-Verhaltensstörung oder Depression beschrieben (Hoepfner et al., 2009; Iranzo et al., 2006; Sommer et al., 2004; Stockner et al., 2009; Walter et al., 2007d).

c) Asymptomatische (und symptomatische) Mutationsträger für ein familiäres Parkinsonsyndrom (alpha-Synuclein, LRRK2, Parkin, PINK1, DJ-1) weisen eine erhöhte SN-Echogenität auf (Bruggemann et al., 2011; Hagenah et al., 2008; Schweitzer et al., 2007b; Walter et al., 2004b).

d) Bei Patienten, die unter Neuroloptika-Therapie ein Parkinsonsyndrom entwickelten, konnte eine erhöhte Echogenität der SN nachgewiesen werden, wobei andere Patienten, die unter der gleichen Therapie kein Parkinsonsyndrom zeigten, häufiger eine normale SN-Echogenität aufwiesen (Berg et al., 2001a).

e) Es konnte gezeigt werden, dass die SN+ bei gesunden Probanden mit Risikofaktoren für das IPS wie Alter, männliches Geschlecht oder positive Familienanamnese assoziiert ist (Behnke et al., 2007; Liepelt et al., 2011; Ruprecht-Dorfler et al., 2003; Schweitzer et al., 2007a). In einer Studie lag die Prävalenz der SN+ bei Angehörigen von Patienten mit IPS bei 45 % und war darüber hinaus mit dezenten hypokinetischen Symptomen, verminderter Exekutivfunktion und geringerer Aufnahme von ¹⁸Fluorodopa-PET in der Positronenemissionstomographie (Fluorodopa-PET) - als Ausdruck eines verminderten präsynaptischen Dopaminmetabolismus - assoziiert (Ruprecht-Dorfler et al., 2003).

f) Ein relevanter Anteil der gesunden Individuen mit SN+ zeigte eine verminderte Anreicherung in der Fluorodopa-PET (Berg et al., 1999a) oder dezente motorische Auffälligkeiten wie verminderten Armschwung, verlangsamtes Finger-Tapping, Gangveränderungen und leicht gesteigerte Bradyhypokinesie (Behnke et al., 2007; Berg et al., 2001c; Liepelt et al., 2011).

Diese Befunde zeigen, dass die SN+ bei einem Teil der Individuen ohne IPS mit Anzeichen einer nigrostriatalen Dysfunktion assoziiert ist. Die Relevanz dieser Befunde und die Abschätzung des tatsächlichen Risikos für gesunde Individuen mit SN+, an Parkinson zu erkranken, ist jedoch unklar und war zum Zeitpunkt, als diese Arbeit durchgeführt wurde, Gegenstand großer Kohortenstudien (siehe Abschnitt 4.5) (Berg et al., 2012).

1.3.4 Die Bedeutung der SN+ beim IPS – State Marker versus Trait Marker

Während ein **State Marker**, wie z.B. die FP-CIT-SPECT, in einem proportionalen Verhältnis zum Ausmaß der Erkrankung steht, ist ein **Trait Marker** ein von der Krankheitsschwere unabhängiges und über die Zeit stabiles Merkmal. Bei der SN+ ist unklar, ob sie einen State Marker oder einen Trait Marker des IPS darstellt. Diese Frage ist vor allem deshalb von großer Bedeutung, weil ein State Marker eher als Verlaufs- und Progressionsmarker Verwendung finden würde, wohingegen sich ein Trait Marker möglicherweise auch als prä-klinischer Biomarker eignen würde.

Die Literatur bezüglich der Bedeutung der SN+ weist eine Reihe von Widersprüchen auf. So ist die SN+ beim IPS mit einem früheren Krankheitsbeginn assoziiert und ist kontralateral zur klinisch stärker betroffenen Seite und beim akinetisch-rigiden Subtyp, der als schwerere Form des IPS gilt, deutlicher ausgeprägt (Berg et al., 2001b; Walter et al., 2007c). Diese Beispiele sprechen für eine Assoziation der SN+ mit der klinischen Schwere. Andererseits bleibt die SN+ im Verlauf des IPS stabil, wie eine fünfjährige Nachfolgestudie zeigen konnte, bei der der TCS-Befund bei 27 Patienten unverändert war, während die klinische Schwere hingegen deutlich zunahm (Berg et al., 2005a). Diese Feststellung spricht gegen einen möglichen Zusammenhang zwischen der SN+ und der Ausprägung der Krankheit, aber paradoxerweise korrelierte in derselben Studie die Größe der SN-Echogenität nebenbefundlich mit der Symptomatik (Berg et al., 2005a). Die Studien, die gezielt das Verhältnis zwischen der SN+ und dem klinischen Schweregrad untersuchen, sind ebenfalls kontrovers. Während einige Autoren eine Assoziation der SN+ mit der Krankheitsdauer oder auch mit den HY-Stadien nachweisen (=State Marker) (Becker et al., 1995; Kolevski et al., 2007; Tsai et al., 2007), kommen andere Autoren zu gegensätzlichen Ergebnissen und beschreiben die SN+ als ein unabhängiges Merkmal, welches keine Assoziation zu klinischen Parametern aufweist (=Trait Marker) (Berg et al., 2001b; Walter et al., 2007c).

Um die Bedeutung der SN+ beim IPS besser zu verstehen und um die widersprüchlichen Angaben bezüglich der Beziehung zwischen der SN+ und der klinischer Schwere zu klären, haben einige Autoren gezielt das Verhältnis zwischen der SN+ und anderen, bereits etablierten Markern der dopaminergen Degeneration untersucht. In diesen Studien wurde die SN+ mit der FP-CIT-SPECT verglichen, welche eine robuste Methode zum Nachweis des dopaminergen Defizits ist und mit der klinischen Schwere des IPS korreliert (siehe Abschnitt 1.2.2). Erstaunlicherweise kamen auch diese Studien zu gegensätzlichen Ergebnissen: Die Autoren Spiegel et al. (2006) fanden keine Korrelation zwischen der SN+ und klinischen Parametern und ebenfalls keine Kor-

relation zwischen dem Ausmaß der SN+ und der verminderten Dichte an DAT in der FP-CIT-SPECT, was von Doepp et al. (2008) bestätigt wurde. Diese Arbeiten implizieren, dass die SN+ ein **Trait Marker** des IPS ist. Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von Weise et al. (2009), welche der SN+ beim IPS die Eigenschaften eines **State Markers** zuschreiben. Dieser Arbeit zufolge korreliert das Ausmaß der SN-Echogenität nicht nur mit den HY-Stadien, sondern auch mit einer verminderten Dichte an DAT in der β -CIT SPECT. Diese Assoziation zwischen SN+ und verminderter DAT-Dichte konnten die Autoren untermauern, indem sie auch eine Korrelation zwischen der SN-Echogenität und der sogenannten L-Dopa-Äquivalenzdosis (LED) nachwiesen, die der täglichen Therapiedosis dopaminerger Substanzen entspricht und ein indirektes Maß für das dopaminerge Defizit darstellt (Weise et al., 2009).

Die Studien, die konkret die Beziehung der SN+ zur FP-CIT bzw. β -CIT SPECT oder zur LED untersuchten, konnten also keine Klärung herbeiführen. Vielmehr verstärkten sie die Kontroverse um die Bedeutung der SN+ beim IPS und um das Verhältnis der SN+ zum Ausmaß der Symptomatik und des dopaminergen Defizits.

Diese widersprüchlichen Befunde und die Relevanz der Frage, ob die SN+ einen State oder einen Trait Marker des IPS darstellt, bildeten den Ausgangspunkt der vorliegenden Arbeit.

1.4 Fragestellung und Zielsetzung

Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag zur Klärung der widersprüchlichen Angaben über die Bedeutung der SN+ beim IPS liefern. Insbesondere soll die Beziehung zwischen SN+ und klinischen Parametern sowie zwischen SN+ und etablierten Markern des dopaminergen Defizits untersucht werden (FP-CIT-SPECT, LED). Anhand dieser Studie soll eine differenzierte Beurteilung über die SN+ als **State Marker** (mit Assoziation zum Ausmaß der Krankheit) oder **Trait Marker** (ohne Assoziation zum Ausmaß der Krankheit) des IPS ermöglicht werden.

Die besondere Relevanz dieser Fragestellung besteht darin, dass ein State Marker sich lediglich zur Verlaufsbeurteilung eignen würde, während ein Trait Marker auch als prä-klinischer Biomarker zur Erkennung von Individuen mit erhöhtem Risiko für IPS dienen könnte.

Dafür sollen in den vorliegenden klinischen Daten die folgenden Größen und Zusammenhänge bestimmt werden:

- Prävalenz der SN+ beim IPS
- Sensitivität der TCS beim IPS
- Beziehung der SN+ zu demographischen Daten: Alter, Geschlecht
- Beziehung der SN+ zur klinischen Schwere, repräsentiert durch:
 - Erkrankungsdauer
 - Stadien nach Hoehn & Yahr
 - UPDRS III (motorische Symptomatik)
 - klinischen Subtyp des IPS
- Beziehung der SN+ zum dopaminergen Defizit, repräsentiert durch
 - Dichte an Dopamintransportern in der FP-CIT-SPECT
 - L-Dopa-Äquivalenzdosis

2. Patienten und Methoden

2.1 Das Patientenkollektiv

Die retrospektive Datenakquise erfolgte aus ambulanten und stationären Patientenakten der Abteilung für Neurologie oder dem elektronischen Dokumentationssystem SAP des Campus Virchow Klinikum, Charité Universitätsmedizin Berlin, sowie aus dem elektronischen Dokumentationssystem der Abteilung für Nuklearmedizin des Campus Charité Mitte.

In die Studie wurden Patienten mit der klinischen Diagnose eines IPS eingeschlossen, die an der Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, zwischen 2007 und 2010 ambulant oder stationär neurologisch behandelt wurden und in diesem Zusammenhang eine TCS und FP-CIT-SPECT erhalten haben. Im Einzelnen wurden vor Beginn der Datenerhebung die folgenden **Ein- und Ausschlusskriterien** festgelegt:

- TCS und FP-CIT-SPECT innerhalb von 6 Monaten
- Klinisch definitive Diagnose eines IPS inklusive Ausschluss anderer Ursachen eines Parkinsonsyndroms gemäß der „Brain Bank Criteria“ (Gibb. JNNP 1988)

Die folgenden klinischen Daten wurden wie oben beschrieben erfasst:

- Alter und Geschlecht der Patienten
- Krankheitsdauer
- Seitendominanz der Symptomatik
- Klinischer Subtyp des IPS
- Stadium nach Hoehn und Yahr
- UPDRS III (im medikamentösen „On“, also unter laufender dopaminerger Pharmakotherapie, und zeitnah zu TCS und FP-CIT-SPECT)
- Aktuelle Medikation zum Zeitpunkt der TCS-Untersuchung
- Datum von FP-CIT-SPECT, TCS und klinischer Untersuchung

Die erwähnten klinischen Daten wurden von den jeweils behandelnden ärztlichen Kollegen (direkt fachärztlich oder unter fachärztlicher Supervision) primär erhoben und dokumentiert.

Fehlende Daten wurden gekennzeichnet und entsprechend bei der statistischen Auswertung berücksichtigt.

2.2. Diagnosekriterien und klinische Schweregradeinteilung

Den einzelnen klinischen Daten wurden die folgenden Kriterien und Parameter zugrunde gelegt:

2.2.1 UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria

Bei allen Patienten wurde die Diagnose eines IPS anhand der weit verbreiteten „Brain Bank Criteria“ gestellt. Diese fordern erstens das Vorliegen eines Parkinsonsyndroms bestehend aus Bradykinesie und mindestens einem weiteren Kardinalsymptom, zweitens die Berücksichtigung von Ausschlusskriterien und drittens die Präsenz von mindestens drei Nebenkriterien :

1. Hauptkriterien/Kardinalsymptome (mindestens zwei): Bradykinesie (obligatorisch), 4-6 Hz (Ruhe-)Tremor, Rigor, posturale Instabilität (ohne visuelle, vestibuläre, cerebelläre oder propriozeptive Ursache)

2. Ausschlusskriterien: anamnestische Hinweise auf eine vaskuläre, traumatische oder post-enzephalitische Genese, okylogyre Krise, neuroleptische Behandlung während des Beginns der Symptomatik, mehr als zwei Angehörige mit Parkinson-Symptomen, Remission über einen längeren Zeitraum, Unilateralität der Symptomatik über die Dauer von drei Jahren, supranukleäre Blickparese, frühe ausgeprägte autonome Symptomatik, frühe dementielle Symptome, Babinski-Zeichen, Hirntumor oder Hydrozephalus communicans, negative Respons auf hohe Dosen von L-Dopa bei Ausschluss von Malabsorption, Exposition zu MPTP.

3. Nebenkriterien (mindestens drei): unilateraler Beginn, Ruhetremor, Progression der Erkrankung, persistierende Asymmetrie zu Lasten der zu Beginn stärker betroffenen Seite, ausreichende L-Dopa-Responsivität, L-Dopa-induzierte Chorea, L-Dopa-Respons über fünf Jahre, klinischer Verlauf über zehn Jahre (Gibb et al., 1988; Hughes et al., 1992).

2.2.2 Stadien nach Hoehn und Yahr

Die Schwere der Krankheit wurde anhand der Stadien nach Hoehn und Yahr bemessen. Diese gebräuchliche Stadien-Einteilung des IPS bestimmt den Schweregrad des IPS basierend auf dem Ausmaß der motorischen Symptomatik und dem Grad der Behinderung.

Die ursprüngliche Einteilung nach Hoehn und Yahr umfasste die Stadien 0-5 (Hoehn et al., 1967).

- Stadium 0** Keine klinischen Anzeichen der Erkrankung
- Stadium 1** Einseitige Symptomatik. Allenfalls geringe Behinderung.
- Stadium 2** Leichte beidseitige Symptomatik. Leichte Behinderung.
- Stadium 3** Leichte bis mäßige beidseitige Symptomatik mit leichter Haltungsinstabilität. Arbeitsfähigkeit in Abhängigkeit vom Beruf evtl. noch erhalten.
Mäßige Behinderung.
- Stadium 4** Vollbild. Gehen und Stehen ohne fremde Hilfe möglich.
Starke Behinderung.
- Stadium 5** Ohne fremde Hilfe besteht Rollstuhlpflichtigkeit oder Bettlägerigkeit.

Die modifizierten Kriterien enthalten darüber hinaus die Stadien 1,5 mit unilateraler Symptomatik und zusätzlich axialen Symptomen und 2,5 mit gestörter Posturalität aber erhaltenem Ausgleichschritt bei der Prüfung der posturalen Reflexe (Goetz et al., 2004).

2.2.3 Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Die Quantifizierung der motorischen Symptome erfolgt mit dem Teil III der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). Die UPDRS stellt die am weitesten verbreitete Fremdbewertungs-Skala des IPS dar und wird sowohl in der klinischen Praxis als auch in klinischen Studien als Verlaufsparemeter eingesetzt. Die UPDRS besteht aus mehreren Teilen, wobei der Teil III gezielt die motorischen Symptome erfasst (Fahn et al. 1987, Goetz et al. 2003). Die Ausprägung der motorischen Symptome - und damit die Punktzahl der UPDRS III - ist von der aktuellen dopaminergen Medikation abhängig. In der vorliegenden Arbeit wurde die UPDRS III im medikamentösen „On“ erhoben, also unter laufender dopaminerger Medikation. Einige Patienten erhielten jedoch zum Zeitpunkt der Untersuchung keine entsprechende Medikation, sodass hier die UPDRS III im medikamentösen „Off“ durchgeführt wurde.

2.2.4 L-Dopa-Äquivalenzdosis

Für alle Patienten wurde retrospektiv die sogenannte L-Dopa-Äquivalenzdosis (LED) zum Zeitpunkt der TCS-Untersuchung berechnet. Dieser Parameter wird aus der täglichen Dosis von L-Dopa und zusätzlich aus den anderen dopaminergen Medikamenten gebildet, wobei für letztere eine auf klinischer Erfahrung basierende Äquivalenzdosis zu L-Dopa berechnet wird (siehe Tabelle 2.1). Die Umrechnung erfolgte nach den Angaben der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und in Übereinstimmung mit Deuschl et al. (2006) (www.dgn.org). Die gesamte LED pro Tag (L-Dopa und die umgerechneten anderen dopaminergen Medikamente) gilt als indirektes Maß des dopaminergen Defizits.

Tabelle 2.1 L-Dopa-Äquivalenzdosis

| | |
|--------|--|
| 100 mg | L-Dopa entsprechen |
| 1 mg | Pergolid (Parkotil®) Pramipexol (Sifrol®, Mirapexin®) Lisurid (Dopergin) |
| 2 mg | Cabergolin (Cabaseril®) |
| 4 mg | Rotigotin (Neupro®) |
| 5 mg | Ropinirol (Requip®) |
| 10 mg | Bromocriptin (Pravidel®), Apomorphin |
| 20 mg | Dihydroergocriptin |
| 70 mg | Piribedil (Clarium®) |
| 133 mg | L-Dopa retard |

Tabelle 2.1 Berechnung der L-Dopa-Äquivalenzdosis (LED) gemäß Angaben der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (www.dgn.org) und in Übereinstimmung mit Deuschl et al. (2006).

2.3 Transkranielle B-mode Sonographie der Substantia nigra

2.3.1 Technische Voraussetzungen

Für die TCS des Hirnparenchyms wird ein Schallkopf verwendet, der niedrigfrequenten Ultraschall emittiert. Nur so ist eine ausreichende Penetration des Schalls durch den knöchernen Schädel möglich. Die TCS-Befunde in der vorliegenden Arbeit wurden mit dem Ultraschallsystem „Antares“ (Siemens, Erlangen, Deutschland), ausgestattet mit einem Phased-Array-Schallkopf mit 2,4 MHz, im Neurosonologielabor des Campus Virchow Klinikums, Charité Universitätsmedizin Berlin, erhoben. Es wurde eine Messempfindlichkeit von 45 dB und eine Eindringtiefe von ca. 16 cm gewählt. Die Helligkeit des Bildes und die „time gain compensation“ wurden nach Bedarf adaptiert.

2.3.2 Untersuchungsablauf der TCS

Die TCS wurden von zwei Untersuchern mit mehrjähriger Erfahrung nach einem standardisierten Prozedere durchgeführt. Beide Untersucher waren blind gegenüber den Ergebnissen der FP-CIT-SPECT sowie gegenüber allen klinischen Daten der Patienten.

Der Untersucher sitzt vor dem Kopf des auf dem Rücken liegenden Patienten und sucht unter mäßigem Druck des Schallkopfes an den Schädel ein optimales Schallfenster auf. Dieses sogenannte transtemporale Schallfenster befindet sich in der Regel präaurikulär im Bereich der Temporalschuppe, oberhalb des Os zygomaticum und unterhalb der Linea temporalis inferior.

Das Os temporale ist in diesem Areal besonders dünn und besteht üblicherweise nur aus Kompakta-Schichten, was eine Absorption und Streuung der Ultraschallwellen durch die Knochenspongiosa vermindert (Becker et al., 1999). Dadurch wird die Darstellung unterschiedlicher anatomischer Strukturen, die in der Schallebene des Untersuchers liegen, ermöglicht. Bei 80-90% der Bevölkerung sind die Schallbedingungen ausreichend für eine Beurteilung dieser Strukturen (Walter et al., 2007a) (siehe Abb. 2.1). Dabei gilt eine Struktur dann als hyperechogen, wenn die Intensität des Ultraschallsignals im Vergleich mit einer Referenzstruktur, also beispielsweise der umgebenden weißen Substanz, abnormal erhöht ist oder wenn eine echogen abgrenzbare Struktur größer ist als bei gesunden Probanden, wie beispielsweise die SN bei Patienten mit IPS (Berg, 2008).

Abb. 2.1 Transtemporales Schallfenster und Schallebene in der TCS

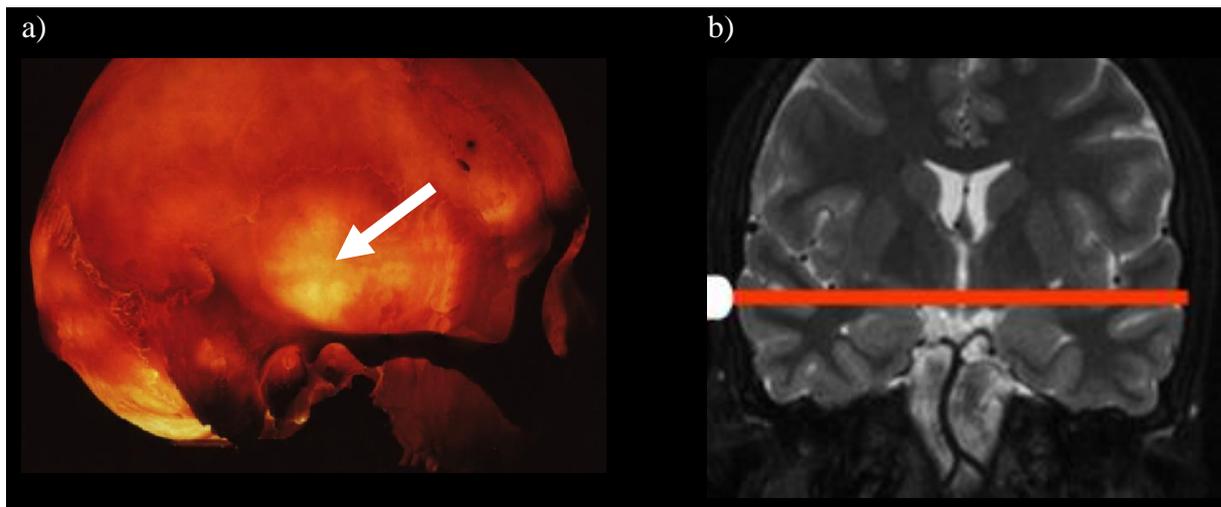


Abb. 2.1 Darstellungen des transtemporalen Schallfensters und der Schallebene für die TCS des Mesenzephalons. **a)** Die Zartheit der Temporalschuppe und das Fehlen von Spongiosa-Schichten ermöglichen eine gute Penetration des Ultraschalls, wie diese saggitale Ansicht auf einen lichtfundierten Schädel verdeutlicht. Der weiße Pfeil markiert den Bereich des Schallfensters. Nasal ist rechts im Bild. **b)** Die Schallebene für das Mesenzephalon (rote Linie) ist in der Regel senkrecht zur Position des Schallkopfes (weiße Markierung), wie hier auf einer koronalen MRT-Aufnahme des Gehirns erkennbar ist. Bild: F. Connolly, neurosonologisches Labor, Charité Berlin, Campus Virchow Klinikum.

Für eine Beurteilung der ipsilateralen SN werden nach Justierung der Ultraschallsonde am transtemporalen Schallfenster die Strukturen der mesenzephalen Ebene dargestellt. Das echoarme Mesenzephalon lässt sich gut abgrenzen, da es von den echoreichen basalen Zisternen umgeben ist und die charakteristische Schmetterlingsform aufweist. Innerhalb des Mesenzephalons können üblicherweise ipsilateral folgende echoreiche Strukturen abgegrenzt werden: die Substantia nigra im Bereich des Hirnschenkels, etwas weiter medial davon der Nucleus ruber und in der Mittellinie des Mesencephalons die Raphe nuclei (siehe Abb. 2.2).

2.3.3 Planimetrische Beurteilung der SN und Quantifizierung der Echogenität

Nach optimaler Darstellung der jeweils ipsilateralen SN durch feine manuelle Sondenbewegung wurde das Ultraschallbild gespeichert und anschließend auf ein individuell optimales Maß zur Flächenberechnung vergrößert. Das echogene Signal der SN wurde manuell mit einem Cursor umfahren (s. Abb. 1.2, Seite 10) und die jeweilige Fläche automatisch vom Ultraschallgerät

Abb. 2.2 Anatomie und Echogenität der mesenzephalen Strukturen in der TCS

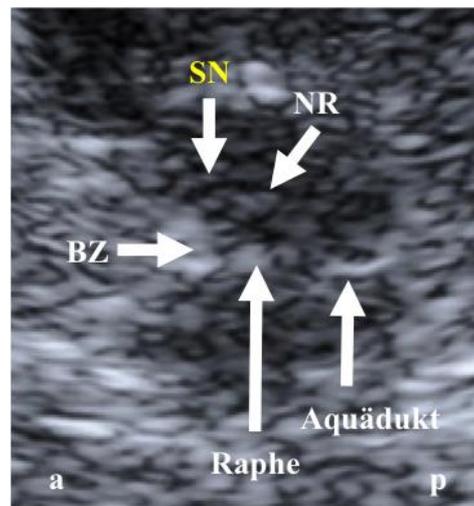


Abb. 2.2 Axiale Darstellung der anatomischen Strukturen in der mesenzephalen Ebene der TCS. Die Position der Ultraschallsonde an der Schläfe des Patienten wäre in diesem Fall am oberen Bildrand. In der Schallebene erkennt man schemenhaft das schmetterlingsförmige Mittelhirn, wobei der ipsilaterale Schenkel im oberen Bildbereich liegt. Die echoreichen basalen Zisternen (BZ) umgeben das Mesenzephalon. Als Leitstruktur in der Mittellinie erkennt man die echogene Raphe nuclei (Raphe), die in der Abbildung horizontal dargestellt ist, und das echoreiche Aquädukt. Es wird stets die ipsilaterale SN beurteilt, wobei hier ein Normalbefund mit echoreicher, aber nicht vergrößerter SN abgebildet ist. Etwas weiter medial der SN lässt sich der Nucleus ruber (NR) abgrenzen. a=anterior, p=posterior. SN=Substantia nigra; NR=Nucleus ruber; BZ=Basale Zisternen. Bild: F. Connolly, Neurosonologisches Labor, Charité Berlin, Campus Virchow Klinikum.

berechnet. Die Abgrenzung einer SN+ von einer normalen SN-Echogenität erfolgte anhand eines laborspezifischen Grenzwerts. Dabei wurden alle Messwerte der SN-Echogenität, die oberhalb des Mittelwerts zuzüglich einer Standardabweichung ($>MW+1\ SD$) der Messwerte eines Kontrollkollektivs lagen, als hyperechogen gewertet. Dieses Kontrollkollektiv war eine alterskorrelierte Gruppe gesunder Probanden ($n=82$, mittleres Alter 60 ± 15 Jahre), die an demselben Ultraschallgerät untersucht wurden. Die durchschnittliche SN-Echogenität dieser Kontrollgruppe betrug $0.11\pm 0.06\ \text{cm}^2$ und war normalverteilt. Dieses Referenzierungsverfahren gilt als etabliert und wurde von vielen Autoren angewendet (Berg et al., 2001b; Doepp et al., 2008; Spiegel et al., 2006; Weise et al., 2009). Zusätzlich wurde die SN+ in der vorliegenden Arbeit anhand der zweifachen Standardabweichung in moderat und deutlich unterteilt.

Die hier verwendeten Grenzwerte für die SN+ lauten daher wie folgt:

$\geq 0.18\ \text{cm}^2$ = **moderat hyperechogen** ($>MW+1\ SD$)

$\geq 0.24\ \text{cm}^2$ = **deutlich hyperechogen** ($>MW+2\ SD$.)

2.4 FP-CIT-SPECT

2.4.1 Durchführung der FP-CIT-SPECT

Die hier verwendete Aufnahmetechnik der FP-CIT-SPECT wird in der klinischen Routine eingesetzt und wurde so auch im Rahmen anderer klinischer Studien angewandt und beschrieben (Doepp et al., 2008; Plotkin et al., 2005). Alle Patienten erhielten vor der Untersuchung eine Blockade der Schilddrüse mit 1000 mg Natriumperchlorat per Os. Danach wurden 200 MBq ¹²³I-FP-CIT als Bolus intravenös appliziert. Vier Stunden nach der Injektion erfolgte für 45 Minuten die Messung mit einem dreiköpfigen Gamma-Kamera-System (Multispect 3, Siemens Medical Systems, München, Germany). Das Energiefenster war zentriert auf 159 keV ($\pm 20\%$). Durch Rotation des Kamera-Systems um den liegenden Patienten wurden schrittweise (step and shoot) Bilder aus 120 verschiedenen Projektionswinkeln verteilt auf 360° aufgenommen und in einer 128x128 Pixel Matrix abgebildet. Transversale, koronare und sagittale Schichten (Dicke 3.5 mm) wurden nach Filterung durch einen Butterworth-Filter (Grenzfrequenz 0,38 Nyquist, Ordnung 6) rekonstruiert und es erfolgte eine Attenuationskorrektur nach der Methode von Chang (1978). Die intraplanare Auflösung der rekonstruierten Bilder betrug 13 mm FWHM (full width at half maximum).

2.4.2 Berechnung der Bindungsrate

Die Daten der FP-CIT-SPECT wurden zur Auswertung zu einer HERMES®-Work-Station transferiert und dort mit der „Brain Registration and Analysis Software Suites“ (BRASS) analysiert (HERMES Medical Solutions, Stockholm, Schweden). Diese Software vergleicht die aktuelle Aufnahme des Patienten mit einer Referenzmatrize, die zuvor an demselben Gerät mit Kontrollpersonen erstellt wurden. Als Kontrollpersonen dienten in diesem Fall 12 Patienten (6 m, 6 w, Alter 62 ± 3 Jahre) mit der endgültigen Diagnose eines essentiellen Tremors. Durch ein vollständig automatisiertes Region of Interest (ROI)-Verfahren wurden spezifische Bindungsraten (BR) berechnet. Die BR wurden jeweils für das Striatum (STR) als Ganzes und für dessen anatomisch-funktionelle Untereinheiten Putamen und Nucleus Caudatus (CN) ermittelt.

Die Berechnung der BR erfolgte mit dieser Gleichung:

$$\mathbf{BR} = (\mathbf{spezifische\ Bindung} - \mathbf{nicht-spezifische\ Bindung}) / \mathbf{nicht-spezifische\ Bindung}$$

Als Referenzregion mit nicht-spezifischer Bindung wurde der Okzipitallappen gewählt, da dieser keine relevante Präsenz von DAT aufweist (Benamer et al., 2000). Die individuellen BR eines jeden Patienten wurde durch Voxel-weises Fitting mit den BR der Referenzmatrize verglichen. Eine Abweichung der BR des Patienten von der BR der Referenzmatrize um mehr als zwei Standardabweichungen wurde als pathologisch gewertet (Doepp et al., 2008; Koch et al., 2005; Van Laere et al., 2002). BRASS ist ein vollständig automatisiertes und damit Untersucher-unabhängiges Auswertungsverfahren. Die Methode gilt als sehr verlässlich und ist vergleichbaren Verfahren gegenüber überlegen oder gleichwertig (Koch et al., 2005; Morton et al., 2005; Van Laere et al., 2002).

In der statistischen Auswertung wurde ein Schwerpunkt auf die putaminalen BR (putBR) gesetzt, d.h. während die BR von Nucleus caudatus (cnBR) und Striatum (strBR) seitengetreunt (links, rechts) ausgewertet wurden, erfolgte die Analyse der putBR zusätzlich für die Hemisphäre kontra- bzw. ipsilateral zur klinisch stärker betroffenen Seite. Der Grund für diesen Schwerpunkt ist, dass die Aussagekraft der putBR größer ist als die der cnBR oder strBR, weil die Abnahme der DAT im Putamen aus pathophysiologischen Gründen am deutlichsten ist (Pirker, 2003). Die dopaminerge Projektion zum Putamen erfolgt durch Neurone der ventrolateralen SN, die von der Degeneration besonders stark betroffen ist (Pirker, 2003). Deshalb zeigt sich die nigrostriatal-dopaminerge Degeneration im Putamen deutlicher als im CN oder im gesamten STR und viele Autoren konzentrieren sich ausschließlich auf die putBR (Benamer et al., 2000; Pirker, 2003; Rinne et al., 1995; Seibyl et al., 1995).

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten sowie das Erstellen von Tabellen und Grafiken erfolgte mit Microsoft Excel und SPSS, Version 22.0. Folgende Rechenschritte und statistische Testverfahren wurden eingesetzt:

- Überprüfung der Daten auf Normalverteilung durch visuelle Beurteilung von Histogrammen, Berücksichtigung von Schiefe und Kurtosis und anhand des Shapiro-Wilk-Tests
- Vergleich von zwei unpaaren, normalverteilten Variablen mit dem T-Test für unabhängige Stichproben bzw. von nicht normalverteilten Variablen mit dem Mann-Whitney-U-Test
- Überprüfung einer Assoziation zwischen zwei kategorialen Variablen mit dem Chi-square-Test
- Varianzanalyse mit einer einfaktoriellen ANOVA für unpaare, normalverteilte Daten aus mehr als zwei Stichproben bzw. Überprüfung der zentralen Tendenzen mit dem Kruskal-Wallis-Test für unpaare, nicht normalverteilte Daten aus mehr als zwei Stichproben
- Korrelationsanalyse von normalverteilten Daten mit der Korrelation nach Pearson bzw. von nicht normalverteilten Daten mit dem Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman

Bei allen statistischen Tests wurde grundsätzlich eine zweiseitige Fragestellung, ein Vertrauensintervall von 95% und eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0.05$ als Signifikanzniveau angenommen.

3. Ergebnisse

Die Zeit zwischen TCS und FP-CIT-SPECT betrug 34 ± 40 Tage (Median: 18 Tage, Range: 0-187 Tage). Aus Gründen der Anschaulichkeit und für die statistische Auswertung wurde das Kollektiv anhand der HY-Stadien in drei Gruppen unterteilt. Dabei wurden die Stadien HY III bis V zu einer Gruppe zusammengefasst, da es nur zwei Patienten im Stadium HY IV und nur einen Patienten im Stadium HY V gab. Außerdem markiert das Stadium III gegenüber den Stadien I und II eine deutliche Progression durch das Auftreten von posturaler Instabilität.

3.1 Demographische und klinische Daten des Patientenkollektivs

Für das Alter und die klinischen Parameter Krankheitsdauer, UPDRS III und LED konnte keine Normalverteilung nachgewiesen werden (Shapiro-Wilk-Test).

Das Patientenkollektiv umfasste 92 Patienten, davon 27 Frauen und 65 Männer (Tabelle 3.1). Das durchschnittliche Alter betrug 65 ± 11 Jahre und zwischen den Gruppen nach HY bestanden keine statistisch signifikanten Altersunterschiede (siehe Tabelle 3.1). Die Krankheitsdauer lag bei 3.9 ± 4.5 Jahren, die UPDRS III betrug im Gesamtkollektiv 16 ± 10 Punkte und die LED wurde im Gesamtkollektiv auf 419 ± 353 mg/d beziffert (siehe Tabelle 3.1). Die UPDRS III wurde bei 77 Patienten im medikamentösen „On“ und bei zwölf Patienten im „Off“ erhoben (drei Werte fehlten). Im Vergleich der Subgruppen anhand der HY-Stadien zeigte sich erwartungsgemäß mit Anstieg der HY-Stadien eine Zunahme der Parameter Krankheitsdauer, UPDRS III und LED mit statistischer Signifikanz (Kruskal-Wallis-Test).

Der häufigste klinische Subtyp war der Äquivalenztyp (39%), gefolgt von Tremordominanz- (27%) und bradykinetisch-rigidem Typ (18%); bei 16 % lag keine entsprechende Zuordnung vor (siehe Tabelle 3.1). Eine Stratifizierung der Kohorte anhand der klinischen Subtypen zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede von Alter, Krankheitsdauer, UPDRS III oder L-Dopa-Äquivalenz-dosis zwischen den Subtypen (Kruskal-Wallis-Test, nicht dargestellt). Bei 83 Patienten (90%) bestand eine für das IPS charakteristische Seitenbetonung der motorischen Symptomatik, bei neun Patienten (10 %) wurde keine Seitenbetonung genannt.

Tabelle 3.1 Demographische Basisdaten und klinische Parameter im Gesamtkollektiv und in den Stadien nach Hoehn und Yahr

| | Alle | HY I | HY II | HY III - V | <i>p-Wert*</i> |
|--------------------------------|----------|---------|---------|------------|-------------------|
| Anzahl | 92 | 36 | 39 | 17 | |
| männlich/weiblich | 65/27 | 23/13 | 32/7 | 10/7 | <i>0.101**</i> |
| Alter (Jahre) | 65±11 | 63±10 | 67±10 | 66±12 | <i>0.19</i> |
| Klinischer Subtyp | | | | | |
| - Äquivalenz | 35 (39%) | 16 | 11 | 8 | |
| - Tremor-dominant | 26 (28%) | 8 | 15 | 3 | |
| - bradykinetisch-rigide | 17 (18%) | 6 | 8 | 3 | |
| - ohne Zuordnung | 14 (15%) | 6 | 5 | 3 | |
| Seitenbetonung | | | | | |
| - rechts | 52 (57%) | 18 | 24 | 10 | |
| - links | 31 (34%) | 14 | 12 | 5 | |
| - ohne Zuordnung | 9 (9%) | 4 | 3 | 2 | |
| Krankheitsdauer (Jahre) | 3.9±4.5 | 2.6±2.5 | 4.4±2.7 | 5.6±5.9 | <i>0.001</i> |
| UPDRS III | 16±10 | 10±5 | 17±6 | 30±11 | <i><0.0001</i> |
| LED (mg/d) | 419±353 | 274±243 | 442±334 | 642±440 | <i>0.004</i> |

Tabelle 3.1 Es bestanden keine signifikanten Alters- oder Geschlechtsunterschiede zwischen den HY-Stadien. Mit Zunahme der HY-Stadien zeigte sich eine signifikante Zunahme der Krankheitsdauer, der UPDRS III und der LED. *Kruskal-Wallis-Test; **Chi-square-Test; Prozent-Angaben können auf- oder abgerundet sein. Angaben ggf. in MW±SD. HY=Stadien nach Hoehn und Yahr; UPDRS III=Teil III der Unified Parkinson's Disease Rating Scale; LED=L-Dopa-Äquivalenzdosis (tägliche therapeutische Dosis aller dopaminergen Medikamente in mg/d).

Gemäß Korrelationsanalyse bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und den klinischen Merkmalen Krankheitsdauer, UPDRS III und LED (Spearman-Rho). Eine höhere LED war mit einer längeren Krankheitsdauer und einer höheren Punktzahl in der UPDRS III assoziiert ($p < 0.0001$ und $p = 0.009$, Spearman-Rho). Krankheitsdauer und UPDRS III hingegen zeigten keine Korrelation (siehe Tabelle 3.2).

Tabelle 3.2 Beziehungen zwischen den klinischen Parametern und Alter

| | Alter | Dauer | UPDRS III | LED | |
|-----------|----------------|--------------------|------------------|--------------------|----------|
| Alter | - | 0.068 0.537 | 0.168 0.123 | 0.047 0.664 | Rho p |
| Dauer | 0.068 0.537 | - | 0.154 0.177 | 0.583 * <0.0001 | Rho p |
| UPDRS III | 0.168 0.123 | 0.154 0.177 | - | 0.282 * 0.009 | Rho p |
| LED | 0.047 0.664 | 0.583 * <0.0001 | 0.282 * 0.009 | - | Rho p |

Tabelle 3.2 Das Alter und die klinischen Parameter waren nicht miteinander assoziiert. Es zeigte sich eine Korrelation zwischen LED und UPDRS III sowie zwischen LED und Krankheitsdauer, nicht aber zwischen Krankheitsdauer und UPDRS III (siehe Abschnitt 4.2). Signifikante Korrelationen sind mit * gekennzeichnet. Dauer=Krankheitsdauer; UPDRS III=Teil III der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (erfasst motorische Symptomatik); LED=L-Dopa-Äquivalenzdosis (tägliche therapeutische Dosis aller dopaminergen Medikamente in mg/d); Rho= Spearman-Rho.

3.2 Echogenität der Substantia nigra

Bis auf die SN-Echogenität kontralateral zur klinisch dominanten Seite waren alle Messwerte der TCS (rechts, links, ipsilateral) normalverteilt (Shapiro-Wilk-Test).

Vier Patienten (4%) hatten bilateral kein suffizientes Schallfenster und weitere sieben Patienten (8%) hatten unilateral kein ausreichendes Knochenfenster. Drei der sieben Patienten mit unilateralem Schallfenster hatten eine normwertige SN-Echogenität und wurden für die Berechnung der Prävalenz der SN+ ausgeschlossen, da in der nicht darstellbaren Hemisphäre mit ca. 80 % Wahrscheinlichkeit eine SN+ vorliegt. Für alle weiteren Analysen, z.B. die Korrelation mit den BR der FP-CIT-SPECT, wurden diese Messwerte jedoch verwendet.

Eine SN+ zeigte sich bei insgesamt 72 Patienten (85%), die bei 45 Patienten (53%) mindestens unilateral deutlich war ($\geq 0.24 \text{ cm}^2$). Umgekehrt lag bei 13 Patienten (15%) ein Normalbefund der SN vor (siehe Tabelle 3.3). Die Sensitivität der TCS in der vorliegenden Arbeit beträgt daher 85%.

Die SN-Echogenität betrug kontralateral zur klinisch stärker betroffenen Seite $0.21 \pm 0.09 \text{ cm}^2$ und ipsilateral $0.18 \pm 0.11 \text{ cm}^2$, wobei der Unterschied statistisch signifikant war ($p=0.043$, Mann-Whitney-U-Test) (siehe Tabelle 3.3).

Es konnten keine signifikanten Unterschiede der SN-Echogenität der rechten, linken, kontralateralen und ipsilateralen Hemisphäre sowie beider Hemisphären zusammengefasst zwischen den HY-Stadien nachgewiesen werden (ANOVA bzw. Kruskal-Wallis-Test) (siehe Abb. 3.1 und Tabelle 3.3). Weiter bestanden keine signifikanten Unterschiede der SN-Echogenität (rechts, links, ipsi- und kontralateral) zwischen den klinischen Subtypen (ANOVA bzw. Kruskal-Wallis-Test, nicht dargestellt).

Tabelle 3.3 Ergebnisse der TCS im Gesamtkollektiv und in den HY-Stadien

| | Alle | HY I | HY II | HY III - V | <i>p-Wert*</i> |
|--|-------------------------------|------------------|------------------|------------------|----------------|
| Anzahl | 92 | 36 | 39 | 17 | |
| Schallfenster unzureichend ¹ | 7 (8 %) | 2 (6 %) | 4 (10 %) | 1 (6 %) | |
| Echogenität der SN (cm²) | | | | | |
| - rechts | 0.20±0.10 | 0.18±0.10 | 0.23±0.11 | 0.18±0.08 | 0.12 |
| - links | 0.21±0.10 | 0.20±0.10 | 0.21±0.10 | 0.21±0.08 | 0.99 |
| - kontralateral | 0.21±0.09 | 0.19±0.07 | 0.23±0.11 | 0.23±0.07 | 0.09*** |
| - ipsilateral | 0.18±0.11 | 0.17±0.11 | 0.21±0.11 | 0.15±0.08 | 0.22 |
| | | | | | }>0.043** |
| Hyperechogene SN (SN+) | | | | | |
| - gesamt ² | 72 (85 %) ³ | 27 (80 %) | 31 (89 %) | 13 (81 %) | |
| - rechts | 53/83 ⁴ | 19/32 | 23/34 | 10/17 | |
| - links | 56/83 | 20/34 | 25/34 | 11/17 | |
| - kontralateral | 55/75 | 20/30 | 23/31 | 11/15 | |
| - ipsilateral | 41/76 | 14/30 | 20/31 | 07/15 | |
| Moderate SN+ | | | | | |
| - gesamt ² | 27 (32 %) | 12 (35 %) | 11 (31 %) | 4 (25 %) | |
| - rechts | 30/83 | 13/32 | 09/34 | 06/17 | |
| - links | 23/83 | 10/34 | 12/34 | 01/17 | |
| - kontralateral | 26/75 | 13/30 | 09/31 | 03/15 | |
| - ipsilateral | 41/76 | 08/30 | 09/31 | 04/15 | |
| Deutliche SN+ | | | | | |
| - gesamt ² | 45 (53 %) | 15 (44 %) | 20 (57 %) | 9 (56 %) | |
| - rechts | 23/83 | 06/32 | 14/34 | 04/17 | |
| - links | 33/83 | 10/34 | 13/34 | 10/17 | |
| - kontralateral | 29/75 | 07/30 | 14/31 | 08/15 | |
| - ipsilateral | 19/76 | 06/30 | 11/31 | 03/15 | |
| Normalbefund der SN | | | | | |
| - bilateral (%) | 13 (15 %) | 7 (20 %) | 4 (11 %) | 3 (19 %) | |
| - rechts | 30/83 | 13/32 | 11/34 | 07/17 | |
| - links | 27/83 | 14/34 | 09/24 | 06/17 | |
| - kontralateral | 20/75 | 10/30 | 08/31 | 04/15 | |
| - ipsilateral | 36/76 | 16/30 | 11/31 | 08/15 | |

Tabelle 3.3 Es bestanden keine signifikanten Unterschiede der SN-Echogenität zwischen den HY-Stadien. Die kontralaterale SN-Echogenität war größer als die ipsilaterale. *univariate ANOVA; **Mann-Whitney-U-Test; ***Kruskal-Wallis-Test. ¹vier Patienten mit bilateral und weitere drei Patienten mit unilateral insuffizientem Schallfenster und normwertiger SN-Echogenität, die für die Berechnung der Prävalenz der SN+ ausgeschlossen wurden, da in der nicht darstellbaren Hemisphäre mit ca. 80 % Wahrscheinlichkeit eine SN+ vorliegt; ²bi- oder unilateral; ³Die Prozentangaben beziehen sich auf das Vorliegen einer SN+ in der jeweiligen Kategorie, unabhängig von der Lateralität des Messwertes. ⁴Die einzelnen rechts- und linksseitigen sowie ipsi- und kontralateralen SN-Hyperechogenitäten werden nicht in Prozentangaben, sondern bezogen auf die Anzahl der verfügbaren Messwerte in der jeweiligen Kategorie und Gruppe angegeben (z.B. ⁴Zeile 3, Spalte 1: SN+ im HY-Stadium I =53/83. Das bedeutet bei Patienten im HY-Stadium I waren 83 rechtsseitige Messwerte der SN verfügbar und davon waren 53 hyperechogen).

kontra- bzw. ipsilateral=kontra- bzw. ipsilateral zur klinisch stärker betroffenen Seite; moderate SN+ $\geq 0.18 \text{ cm}^2$ (=MW+1 SD bezogen auf ein Normalkollektiv); deutliche SN+ $\geq 0.24 \text{ cm}^2$ (=MW+2 SD bezogen auf ein Normalkollektiv); SN=Substantia nigra; HY=Stadien nach Hoehn und Yahr.

Abb. 3.1 SN-Echogenität in den HY-Stadien

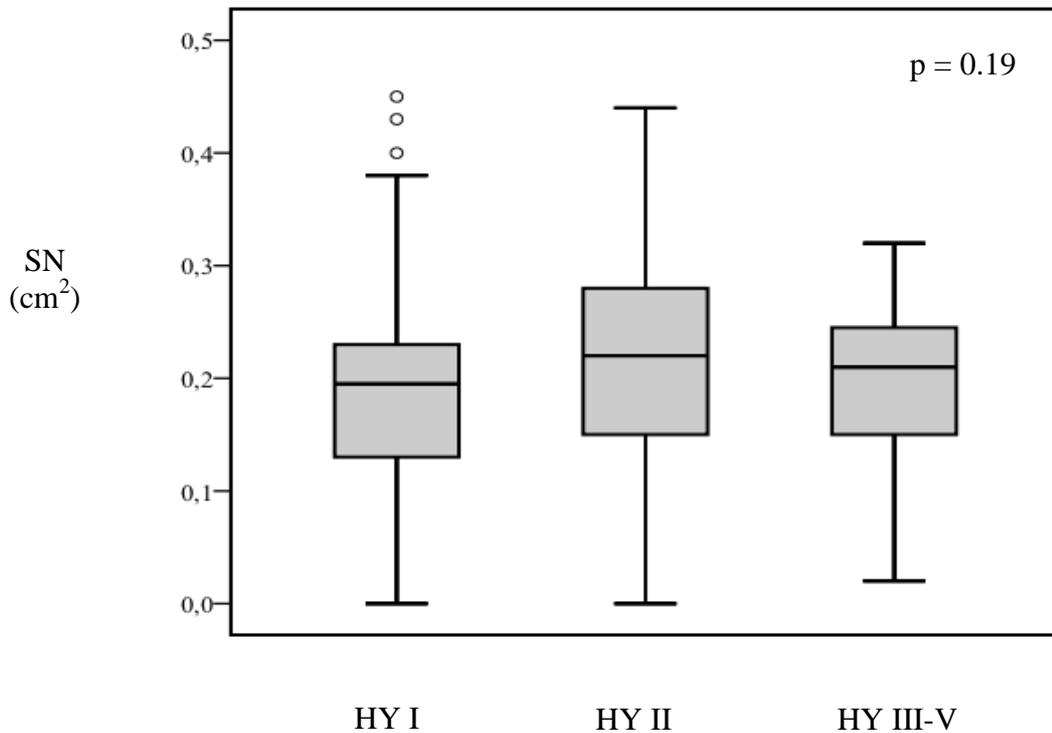


Abb. 3.1 Darstellung der bilateralen Messwerte der SN-Echogenität in den HY-Stadien. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede der bilateralen SN-Echogenität zwischen den HY-Stadien ($p=0.19$, univariate ANOVA). SN=gepoolte Werte der rechten und linken Echogenität der Substantia nigra; HY=Stadien nach Hoehn und Yahr.

3.3 FP-CIT-SPECT

Die Analyse beinhaltete die rechten und linken BR von FP-CIT im Putamen (putBR), Nucleus caudatus (cnBR) und Striatum (strBR) sowie die kontra- und ipsilateral zur klinisch dominanten Seite gelegenen putBR. Sämtliche putBR und die linke cnBR waren nicht normalverteilt (Shapiro-Wilk-Test). Für die rechte cnBR sowie für die rechte und linke strBR konnte eine Normalverteilung nachgewiesen werden (Shapiro-Wilk-Test).

Die putBR war bei 87 Patienten (95%) pathologisch vermindert. Dabei waren bei 77 Patienten (84%) beide Hemisphären und bei 10 Patienten (11%) nur eine Hemisphäre betroffen. Bei fünf Patienten (5%) war die putBR bilateral im Normbereich (siehe Tabelle 3.4). Damit beträgt die Sensitivität der FP-CIT-SPECT für ein IPS bezogen auf die klinische Diagnose 95 %.

Es bestanden keine signifikanten Seitenunterschiede zwischen der rechten und der linken putBR (Mann-Whitney-U-Test, nicht dargestellt), aber die putBR kontralateral zur klinisch dominanten Seite war gegenüber der ipsilateral gelegenen putBR signifikant vermindert ($p < 0.001$, Mann-Whitney-U-Test).

Die putBR war signifikant tiefer als die cnBR (rechts: $p < 0.001$; links: $p < 0.001$; Mann-Whitney-U-Test) und die strBR (rechts: $p < 0.001$; links: $p < 0.001$, Mann-Whitney-U-Test). Mit Zunahme der HY-Stadien konnte eine signifikante Abnahme der putBR (bilateral, rechts, links, kontralateral, ipsilateral), der cnBR und strBR (rechts, links) nachgewiesen werden (siehe Abb. 3.2 und Tabelle 3.4).

Zwischen den klinischen Subtypen des IPS waren keine signifikanten Unterschiede der putBR (rechts, links, kontra- und ipsilateral) oder der cnBR und strBR (rechts, links) nachweisbar (Kruskal-Wallis-Test, nicht dargestellt).

Tabelle 3.4 Ergebnisse der FP-CIT-SPECT im Gesamtkollektiv und in den HY-Stadien

| | Alle | HY I | HY II | HY III-V | p-Wert* |
|------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-------------|
| Anzahl | 92 | 36 | 39 | 17 | |
| pathologisch (n) | 87 (95%) | 35 (97%) | 35 (90%) | 17 (100%) | |
| normal (n) | 5 (5%) | 1 (3%) | 4 (10%) | - | |
| putBR | | | | | |
| - bilateral | 0.87±0.40 | 0.96±0.38 | 0.90±0.42 | 0.58±0.20 | 0.0001 |
| - rechts | 0.86±0.39 | 0.96±0.41 | 0.88±0.38 | 0.63±0.32 | 0.009 |
| - links | 0.87±0.41 | 0.99±0.35 | 0.92±0.46 | 0.52±0.20 | <0.0001 |
| - kontra | 0.77±0.35 | 0.82±0.30 | 0.82±0.38 | 0.56±0.27 | 0.025 |
| - ipsi | 1.00±0.44 | 1.15±0.40 | 1.02±0.45 | 0.63±0.30 | <0.0001 |
| | | | | | } p<0.001** |
| cnBR | | | | | |
| - rechts | 1.37±0.46 | 1.53±0.47 | 1.38±0.39 | 1.00±0.43 | <0.0001*** |
| - links | 1.29±0.44 | 1.48±0.42 | 1.28±0.40 | 0.90±0.35 | <0.0001 |
| strBR | | | | | |
| - rechts | 1.13±0.42 | 1.22±0.44 | 1.17±0.38 | 0.85±0.37 | 0.013*** |
| - links | 1.10±0.42 | 1.23±0.39 | 1.13±0.43 | 0.73±0.30 | <0.0001*** |

Tabelle 3.4 Alle Parameter der FP-CIT-Aufnahme (putBR, cnBR, strBR) zeigten einen signifikanten Abfall mit Zunahme der HY-Stadien. Die putBR war kontralateral zur klinisch stärker betroffenen Seite signifikant kleiner als ipsilateral. *Kruskal-Wallis-Test; **Mann-Whitney-U-Test; ***univariate ANOVA. BR=Bindungsrate; BR=(spezifische Bindung - nicht-spezifische Bindung)/nicht-spezifische Bindung. Eine Abweichung der individuellen BR von FP-CIT des Patienten von der BR der Referenzmatrize um mehr als zwei Standardabweichungen wurde als pathologisch gewertet. kontra=kontralateral zur klinisch stärker betroffenen Seite; ipsi=ipsilateral zur klinisch stärker betroffenen Seite. putBR=BR im Putamen; cnBR=BR im Nucleus caudatus; strBR=BR im Striatum.

Die fünf Patienten mit normwertiger FP-CIT-SPECT hatten die folgenden Merkmale:

- Alter: 67.4±2.9 Jahre, m/w=3/2; Krankheitsdauer: 2.9±1.2 Jahre
- HY-Stadien: ein Patient im HY-Stadium I und vier Patienten im HY-Stadium II
- Klinischer Subtyp: je ein Patient mit TD, AR, MX und zwei ohne Zuordnung
- UPDRS III: 14±3.7; LED: 300±332 mg/d (nur zwei dieser Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Datenerhebung dopaminerge Medikation)
- SN-Echogenität (cm²): 0.31±0.13 rechts, 0.16±0.11 links; Prävalenz der SN+: 80 %

Zwischen diesen Patienten mit normwertiger FP-CIT-SPECT und den Patienten mit pathologischer FP-CIT-SPECT waren keine Unterschiede bezüglich des Alters, der Krankheitsdauer, der UPDRS III, der LED oder der SN-Echogenität (rechts, links) nachweisbar (Mann-Whitney-U-Test, nicht dargestellt).

Abb. 3.2 FP-CIT-SPECT in den HY-Stadien

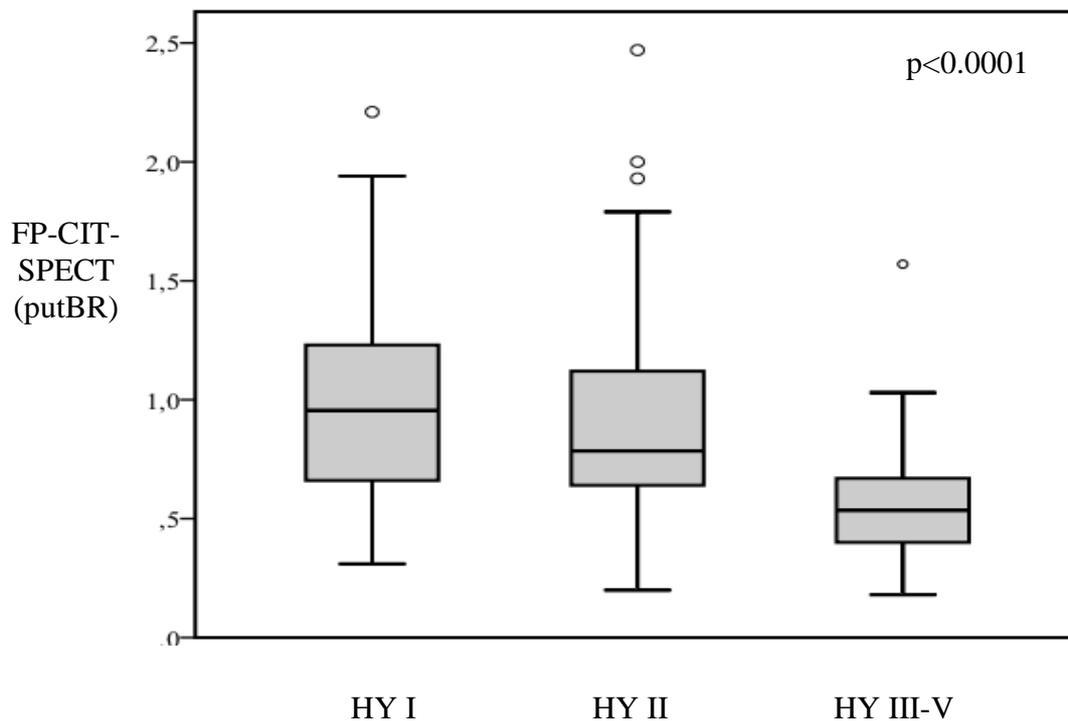


Abb. 3.2 Darstellung der bilateralen putBR in den HY-Stadien. Es zeigt sich eine signifikante Abnahme der bilateralen putBR mit Zunahme der HY-Stadien ($p < 0.0001$; Kruskal-Wallis-Test). Einige Messwerte der fünf Patienten mit bilateral normwertiger putBR, von denen vier im HY-Stadium II waren, sind als Ausreißer erkennbar. putBR=gepoolte putaminale Bindungsraten von FP-CIT der rechten und linken Seite; HY=Stadien nach Hoehn und Yahr.

3.4 Korrelationsanalyse

Die SN-Echogenität (cm^2) und die putaminale FP-CIT-Aufnahme (putBR) wurden mit den demographischen und klinischen Parametern sowie miteinander korreliert. Die Korrelationsanalyse wurde für die rechte und linke Hemisphäre getrennt sowie separat für die kontra- und ipsilateral zur klinisch dominanten Seite gelegenen Hemisphäre erstellt. Bei der FP-CIT-SPECT wurde der Schwerpunkt auf die aussagekräftigen putaminalen FP-CIT BR (putBR) gesetzt, welche ebenfalls bilateral und ipsi- bzw. kontralateral zur klinischen Seitendominanz ausgewertet wurden. Die Analyse wurde zur Bestätigung der Befunde auch für die rechts- und linksseitige FP-CIT BR von Nucleus caudatus (cnBR) und Striatum (strBR) durchgeführt.

3.4.1 SN-Echogenität und klinische Parameter

Es konnte keine Assoziation zwischen der SN-Echogenität (rechts, links, kontralateral, ipsilateral) und den Parametern Krankheitsdauer, UPDRS III und LED nachgewiesen werden (Abb. 3.3 und 3.4). Weiter zeigte das Ausmaß der SN-Echogenitäten keinen Zusammenhang mit dem Alter der Patienten (Spearman-Rho, nicht dargestellt).

Abb. 3.3 Beziehung zwischen SN+ und UPDRS III

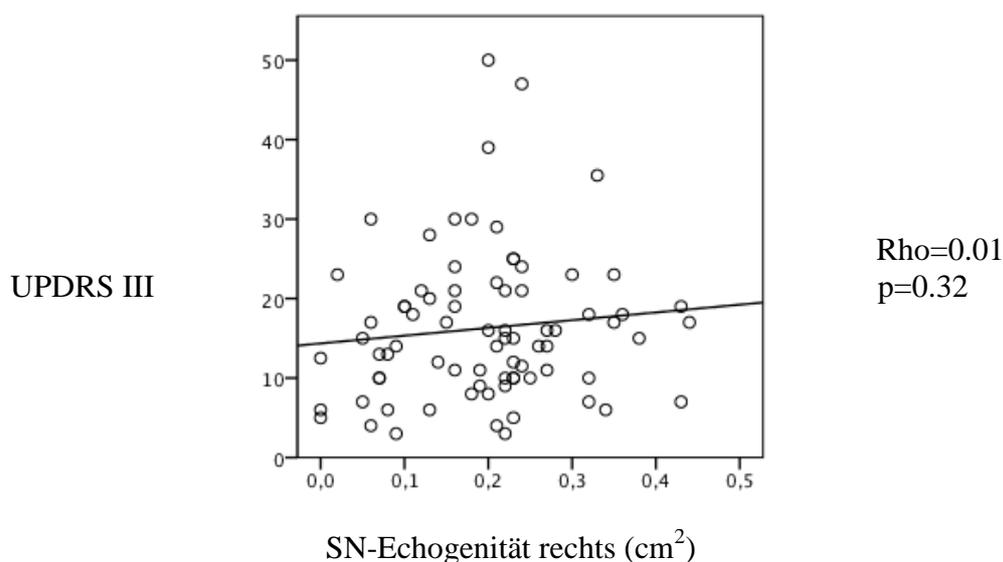


Abb. 3.3 Zusammenhang zwischen UPDRS III und der rechten SN-Echogenität. Es konnte keine Korrelation nachgewiesen werden (Spearman-Rho). UPDRS III=Teil III der Unified Parkinson's Disease Rating Scale, der die motorischen Symptome erfasst; SN=Substantia nigra.

Abb. 3.4 Beziehung zwischen SN+ und L-Dopa-Äquivalenzdosis

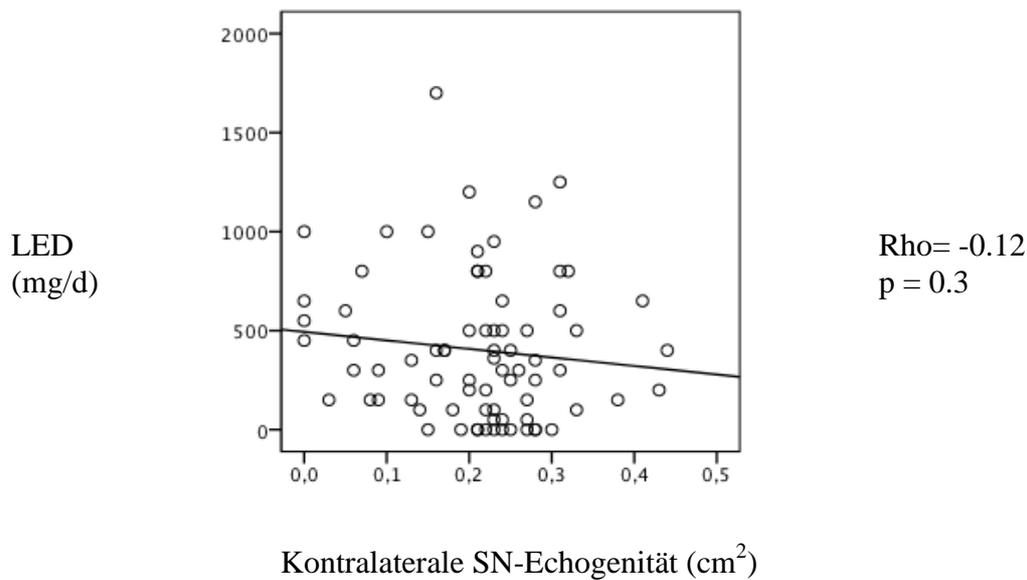


Abb. 3.4 Zusammenhang zwischen LED und SN-Echogenität kontralateral zur klinisch stärker betroffenen Seite. Es wurde keine Korrelation nachgewiesen (Spearman-Rho). LED=L-Dopa-Äquivalenz-dosis (tägliche therapeutische Dosis aller dopaminergen Medikamente in mg/d); SN=Substantia nigra.

Bei einer separaten Betrachtung ausschließlich der Patienten mit deutlicher SN+ (≥ 0.24 cm²) konnte ebenfalls keine Korrelation zwischen der SN-Echogenität (rechts, links, kontra- und bilateral) und den Parametern Alter, Krankheitsdauer, UPDRS III oder LED gefunden werden (Spearman-Rho, nicht dargestellt).

3.4.2 FP-CIT-SPECT und klinische Parameter

Während alle putBR (rechts, links, kontra- und ipsilateral) nicht mit dem Alter korrelierten, zeigte sich eine inverse Assoziation zwischen der linksseitigen cnBR und strBR mit dem Alter der Patienten (cnBR links $p=0.028$, strBR links $p=0.043$, Spearman-Rho) (siehe Tabelle 3.5). Alle putBR (rechts, links, kontra- und ipsilateral) korrelierten invers mit der LED (rechts $p=0.005$, links $p<0.0001$, kontralateral $p=0.003$, ipsilateral $p=0.001$, Spearman-Rho) und mit der Krankheitsdauer (rechts $p=0.03$, links $p=0.001$, kontralateral $p=0.01$, ipsilateral $p=0.002$, Spearman-Rho) (siehe Abb. 3.6 und Tabelle 3.5).

Die Beziehung zwischen FP-CIT-SPECT und UPDRS III war geringfügig inkonsistent, da die putBR der linken und der ipsilateral zur klinisch stärker betroffenen Seite negativ mit der UP-

DRS III korrelierten (links $p=0.023$, ipsilateral $p=0.002$, Spearman-Rho, Abb. 3.5), die rechtsseitige und die kontralateral zur klinisch dominanten Seite gelegene putBR jedoch nur einen Trend bzw. keine Korrelation mit der UPDRS III zeigten (rechts $p=0.07$; kontralateral $p=0.19$, Spearman-Rho).

Die cnBR und strBR (rechts- und linksseitig) verhielten sich gleichsinnig wie die putBR und zeigten eine Assoziation mit der Krankheitsdauer, der LED und teilweise mit der UPDRS III (Spearman-Rho) (siehe Tabelle 3.5).

Tabelle 3.5 Korrelation der FP-CIT BR mit klinischen Parametern und Alter

| | putBR | | cnBR | | strBR | | Rho | p | |
|---------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|--------|
| | rechts | links | kontra | ipsi | rechts | links | | | rechts |
| Alter (Jahre) | -0.048 | -0.139 | -0.109 | -0.207 | -0.169 | -0.229* | -0.133 | -0.215* | Rho |
| | 0.652 | 0.188 | 0.326 | 0.060 | 0.106 | 0.028 | 0.217 | 0.043 | p |
| Dauer (Jahre) | -0.233* | -0.367* | -0.277* | -0.328* | -0.287* | -0.344* | -0.298* | -0.372* | Rho |
| | 0.033 | 0.001 | 0.014 | 0.003 | 0.008 | 0.001 | 0.007 | 0.001 | p |
| UPDRS III | -0.196 | -0.245* | -0.166 | -0.319* | -0.283* | -0.333* | -0.192 | -0.282* | Rho |
| | 0.070 | 0.023 | 0.142 | 0.004 | 0.008 | 0.002 | 0.084 | 0.010 | p |
| LED (mg/d) | -0.292* | -0.421* | -0.323* | -0.345* | -0.380* | -0.472* | -0.356* | -0.449* | Rho |
| | 0.005 | <0.0001 | 0.003 | 0.002 | <0.0001 | <0.0001 | 0.001 | <0.0001 | p |

Tabelle 3.5 Die linken cnBR und strBR korrelierten mit dem Alter, für die anderen BR konnte keine Korrelation mit dem Alter nachgewiesen werden. Alle BR korrelierten invers mit der Krankheitsdauer und der LED. Die Assoziation mit der UPDRS III war unvollständig: keine Korrelation bestand zwischen UPDRS III und der kontralateralen putBR; die rechte putBR und rechte strBR zeigten einen Trend; alle übrigen FP-CIT BR korrelierten mit der UPDRS III. Signifikante Korrelationen sind gekennzeichnet *; kontra=kontralateral-; ipsi=ipsilateral zur klinisch stärker betroffenen Seite; BR=Bindungsrate von FP-CIT-SPECT; putBR=BR im Putamen; cnBR=BR im Nucleus caudatus; strBR=BR im Striatum; Rho=Spearman-Rho; LED=L-Dopa-Äquivalenzdosis (mg/dl).

Abb. 3.5 Beziehung zwischen FP-CIT-SPECT und UPDRS III

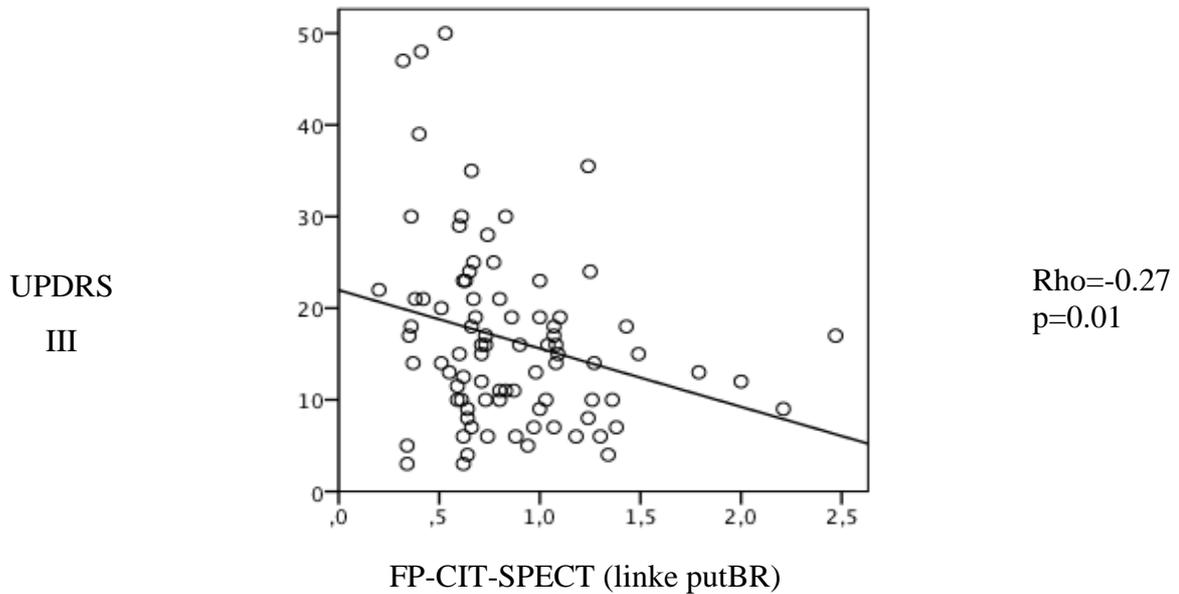


Abb. 3.5 Zusammenhang zwischen der linksseitigen putBR und der UPDRS III. Es zeigt sich eine inverse Korrelation (Spearman-Rho). UPDRS III=Teil III der Unified Parkinson's Disease Rating Scale, der die motorischen Symptome erfasst; putBR=Bindungsrate von FP-CIT im Putamen.

Abb. 3.6 Beziehung zwischen FP-CIT-SPECT und L-Dopa-Äquivalenzdosis

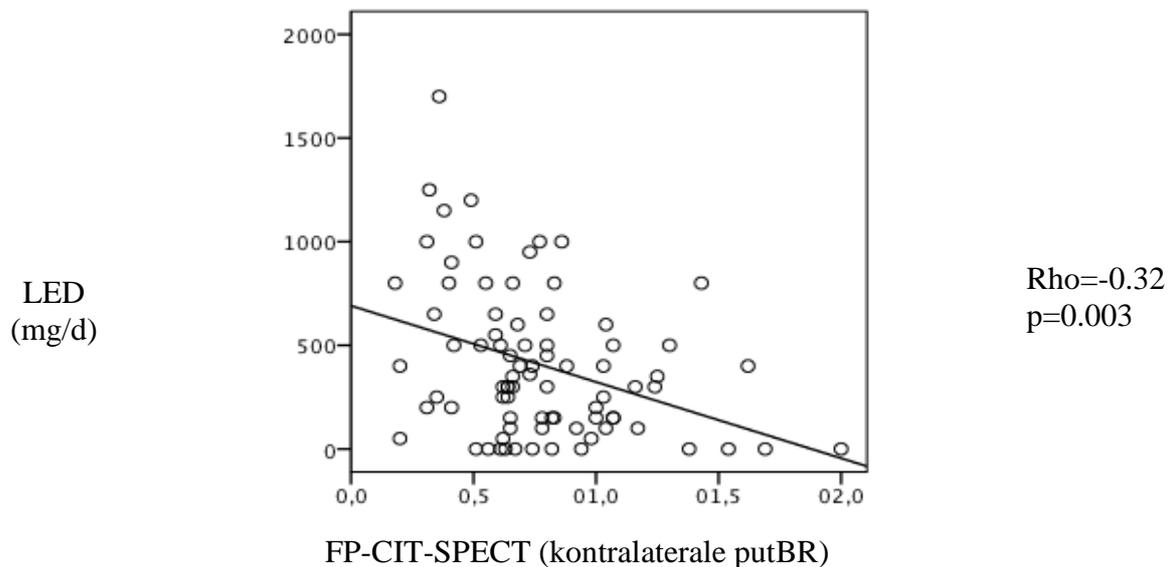


Abb. 3.6 Zusammenhang zwischen LED und putBR kontralateral zur klinisch stärker betroffenen Seite. Die kontralaterale putBR korrelierte invers mit der LED (Spearman-Rho). LED=L-Dopa-Äquivalenzdosis (tägliche therapeutische Dosis aller dopaminergen Medikamente in mg/d; putBR=Bindungsrate von FP-CIT im Putamen.

3.4.3 SN-Echogenität und FP-CIT-SPECT

Es konnten keine Assoziationen zwischen der SN-Echogenität und der FP-CIT-SPECT nachgewiesen werden:

1. Es bestand keine Korrelation zwischen den rechts- und linksseitigen Messwerten der SN-Echogenität und den rechts- und linksseitigen putBR, was für jede Seite separat geprüft wurde (Spearman-Rho) (siehe Abb. 3.7).
2. Auch kontralateral zur klinisch stärker betroffenen Seite konnte kein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der SN-Echogenität und der putBR nachgewiesen werden (Spearman-Rho) (siehe Abb. 3.8), obwohl auf der kontralateralen Seite im Vergleich zur ipsilateralen Seite eine signifikant größere SN-Echogenität und eine signifikant verminderte putBR bestand (siehe Tabellen 3.3 und 3.5). Ebenfalls in der ipsilateral zur klinisch dominanten Seite gelegenen Hemisphäre zeigte sich keine Korrelation zwischen der SN-Echogenität und der putBR (Spearman-Rho, nicht dargestellt).
3. Die cnBR und stnBR bestätigten die Resultate der putBR und korrelierten ebenfalls nicht mit der SN-Echogenität auf der rechten oder linken Seite (Korrelation nach Pearson bzw. Spearman-Rho, nicht dargestellt).
4. Auch bei Betrachtung einer Subgruppe mit ausschließlich deutlicher SN+ ($\geq 0.24 \text{ cm}^2$), konnte keine Korrelation zwischen SN-Echogenität und FP-CIT-Anreicherung nachgewiesen werden. Dieser Zusammenhang wurde für die putBR ebenfalls rechts, links sowie kontra- und ipsilateral zur klinisch stärker betroffenen Seite und für die cnBR und strBR rechts und links überprüft (Spearman-Rho bzw. Korrelation nach Pearson, nicht dargestellt).
5. Eine Analyse von Patienten mit ausschließlich pathologischer FP-CIT-SPECT (n=87) zeigte ebenfalls keine signifikante Assoziation zwischen der SN-Echogenität und der FP-CIT BR (rechte und linke putBR, cnBR und strBR sowie kontra- und ipsilaterale putBR) (Spearman-Rho bzw. Korrelation nach Pearson, nicht dargestellt).

Abb. 3.7 Beziehung zwischen SN+ und FP-CIT-SPECT

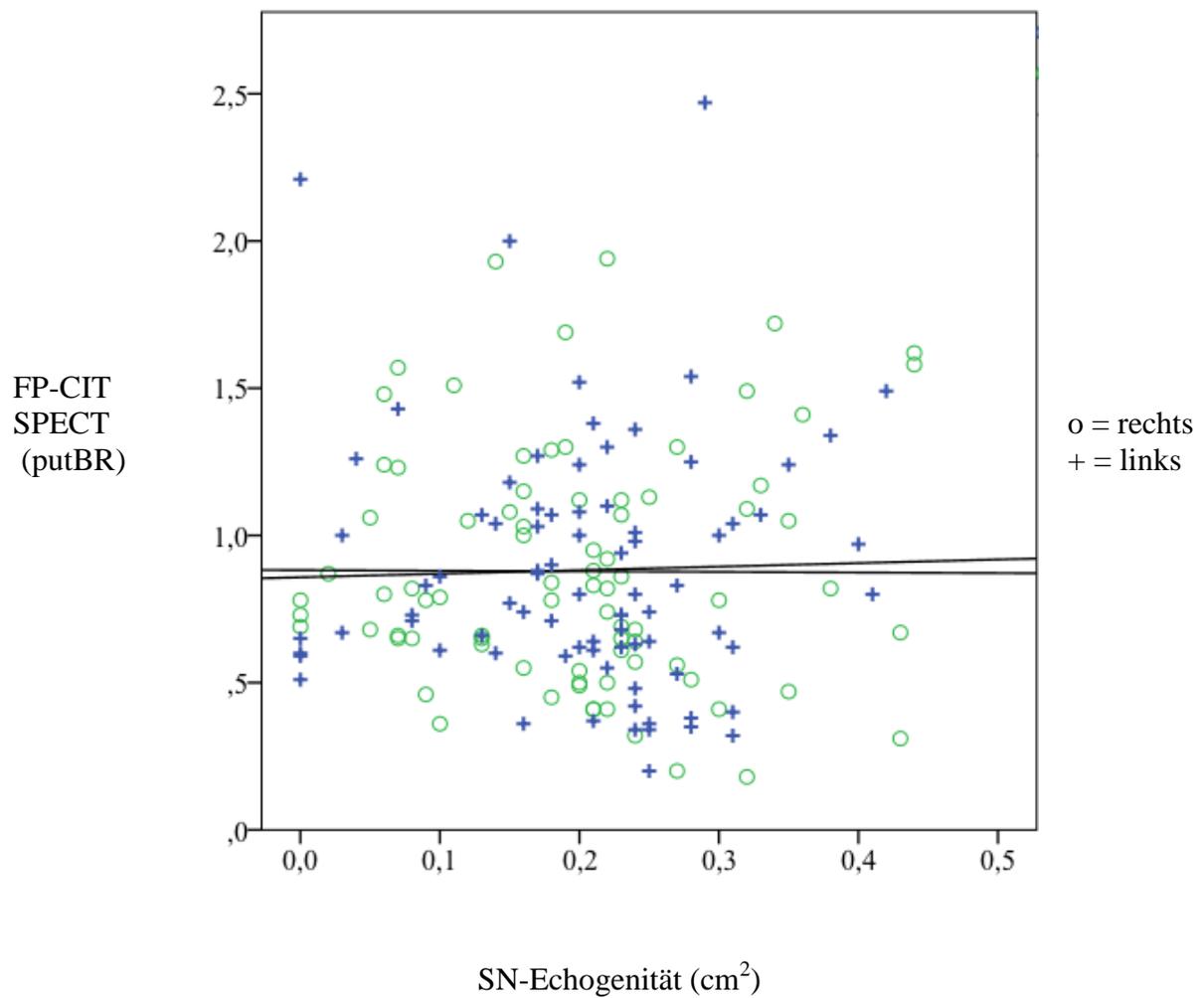


Abb. 3.7 Zusammenhang zwischen SN-Echogenität und putBR auf der rechten und linken Seite. Es war keine Korrelation zwischen der SN-Echogenität und der putBR nachweisbar (rechts: $Rho = -0.57$ und $p = 0.61$; links: $Rho = -0.62$ und $p = 0.57$, Spearman-Rho). putBR=Bindungsrate von FP-CIT im Putamen; SN=Substantia nigra.

Abb. 3.8 Beziehung zwischen SN+ und FP-CIT-SPECT kontralateral zur klinisch stärker betroffenen Seite

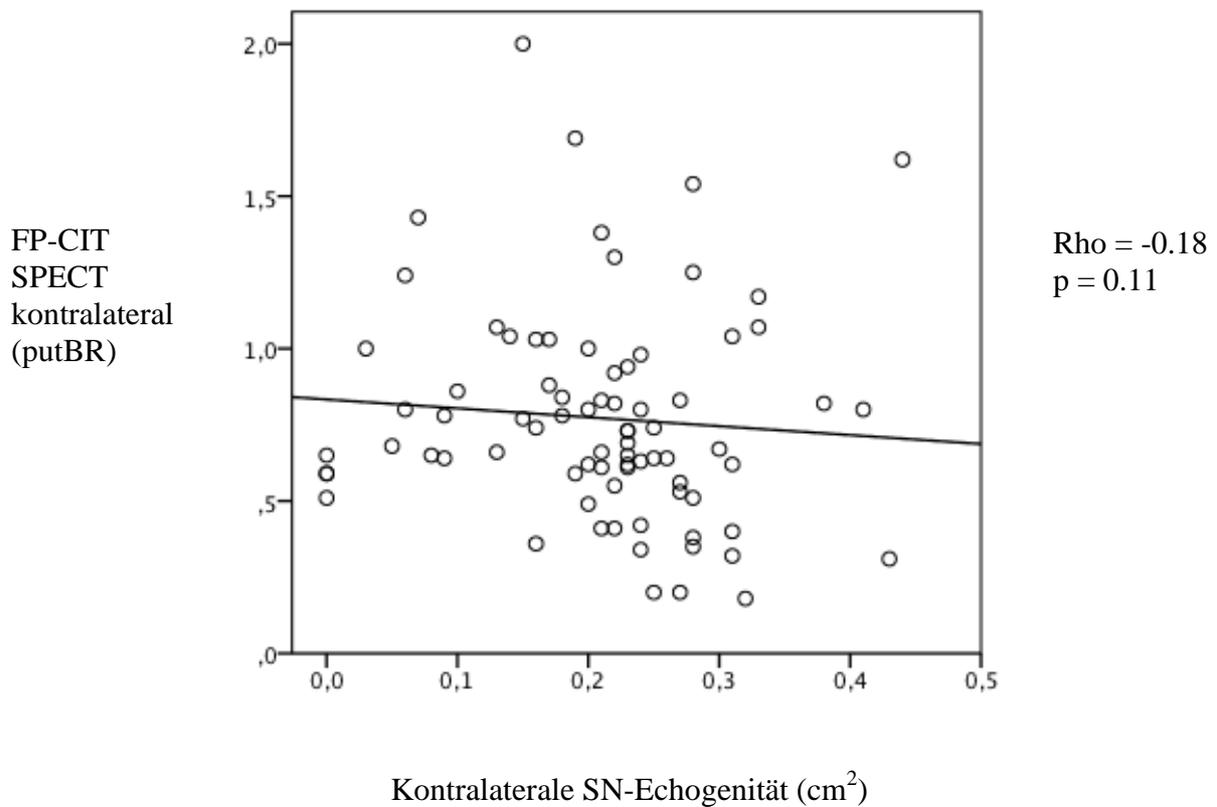


Abb. 3.8 Zusammenhang zwischen SN-Echogenität (cm²) und putBR kontralateral zur klinisch stärker betroffenen Seite, auf der im Vergleich zur ipsilateralen Seite eine signifikant größere SN-Echogenität und eine signifikant verminderte putBR bestand. Es konnte keine Korrelation zwischen kontralateraler SN-Echogenität und putBR nachgewiesen werden (Spearman-Rho). putBR=Bindungsrate von FP-CIT im Putamen; SN=Substantia nigra.

3.5 Gruppenvergleich zwischen Patienten mit hyperechogener und normwertiger SN-Echogenität

Zur Bestätigung der durch die Korrelationsanalyse gewonnen Befunde mit fehlendem Nachweis von Assoziationen zwischen SN-Echogenität und klinischen Parametern sowie zwischen SN-Echogenität und FP-CIT-SPECT wurde ein Gruppenvergleich zwischen Patienten mit SN+ und Patienten mit normoechogener SN-Echogenität (SN-) durchgeführt. In den Gruppen waren nur die Messwerte der rechten SN-Echogenität normalverteilt, alle anderen Variablen waren nicht normalverteilt (Shapiro-Wilk-Test). Es zeigten sich keine Gruppenunterschiede bezüglich des Alters, der Geschlechterverteilung, der UPDRS III, der HY-Stadien und insbesondere auch nicht bezüglich der putBR und der LED (Mann-Whitney-U-Test und T-Test für unabhängige Stichproben) (siehe Tabelle 3.6).

Tabelle 3.6 Patienten mit hyperechogener und normoechogener SN-Echogenität

| | SN+ | SN- | <i>p-Wert*</i> |
|------------------------------|-------------------|---------------|----------------|
| Anzahl | 72 | 13 | |
| Geschlecht (m/w) | 53/19 | 9/4 | |
| Alter (Jahre) | 65±11 | 63±11 | 0.48 |
| Krankheitsdauer (Jahre) | 3.5±3.6 | 3.9±3.5 | 0.10 |
| HY I / II / III-V | 28 / 31 / 13 | 6 / 4 / 3 | |
| UPDRS III | 16±10 | 17±8 | 0.52 |
| AR / TD / MX / k. A. | 14 / 16 / 31 / 11 | 2 / 5 / 5 / 1 | |
| SN rechts (cm ²) | 0.22±0.10 | 0.09±0.04 | <0.0001** |
| SN links (cm ²) | 0.22±0.10 | 0.12±0.06 | <0.0001 |
| putBR rechts | 0.87±0.41 | 0.99±0.42 | 0.27 |
| putBR links | 0.87±0.43 | 0.94±0.39 | 0.45 |
| pathologische putBR | 94% | 92% | |
| LED (mg/d) | 402±367 | 407±307 | 0.68 |

Tabelle 3.6 Gruppenvergleich zwischen Patienten mit hyperechogener (SN+) und normoechogener SN (SN-) bei ausreichendem Schallfenster (n=85). Es konnten keine Unterschiede bezüglich der klinischen oder bildgebenden (FP-CIT-SPECT) Befunde zwischen Patienten mit SN+ und SN- nachgewiesen werden. *Mann-Whitney-U-Test, **T-Test für unabhängige Stichproben; SN+=hyperechogene SN ($\geq 0.18 \text{ cm}^2$); SN- =normoechogene SN ($\leq 0.17 \text{ cm}^2$); putBR=Bindungsrate von FP-CIT im Putamen; HY=Stadium nach Hoehn und Yahr; UPDRS III=Teil III der Unified Parkinson's Disease Rating Scale; AR=akinetisch-rigider Subtyp; TD=Tremor-dominanter Subtyp; MX=Äquivalenz-Typ; LED=L-Dopa-Äquivalenzdosis (mg/d).

4. Diskussion

Eine SN+ liegt bei bis zu 90 % der Patienten mit Parkinson-Krankheit und bei ca. 10 % der Normalbevölkerung vor (Berg, 2008b). Obwohl die TCS des Mesenzephalons mittlerweile als Zusatzdiagnostikum in der Differentialdiagnose des IPS etabliert werden konnte, ist erstens die Pathophysiologie dieser Echogenitätsveränderung bislang nicht vollständig geklärt, und zweitens existieren widersprüchliche Befunde bezüglich der Beziehung der SN+ zur klinischen Schwere und damit zum Ausmaß der nigrostriatal-dopaminergen Degeneration (Doepp et al., 2008; Lobsien et al., 2012; Spiegel et al., 2006; Weise et al., 2009). Es resultiert die Frage, ob es sich bei der SN+ um einen **State Marker** mit Assoziation zum Ausmaß von Symptomatik und dopaminergen Defizit oder um einen **Trait Marker** ohne Zusammenhang mit der klinischen und dopaminerg-defizitären Schwere des IPS handelt. Diese Frage ist von großer Relevanz, denn ein Trait Marker würde dafür sprechen, dass die SN+ bei Individuen ohne IPS mit einem erhöhten Risiko für IPS assoziiert ist, und würde damit das Potential der TCS als Screening-Methode für prä-motorische Stadien des IPS unterstreichen.

4.1 Pathophysiologie der SN+

Obwohl das histopathologische Korrelat der SN+ bisher nicht mit Sicherheit identifiziert werden konnte, gibt es zahlreiche Hinweise, dass ein vermehrter Eisengehalt und eventuell auch Mikroglia-Aktivierung eine mögliche Ursache der SN-Echogenität darstellen (Double et al., 2010). Das IPS zeichnet sich durch einen erhöhten Eisengehalt in der SN aus (Dexter et al., 1987), und mehrere Studien zeigen unter Verwendung unterschiedlicher Methoden einen Zusammenhang zwischen der SN-Echogenität und dem nigralen Eisengehalt.

Die wahrscheinlich robustesten Hinweise wurden in tierexperimentellen und humanen postmortem-Studien gewonnen. Sie zeigen eine Dosis-abhängige Zunahme der SN-Echogenität nach stereotaktischer Injektion von Eisen in die SN (Berg et al., 1999b) und eine Korrelation zwischen SN-Echogenität und SN-Eisengehalt sowie zusätzlich einen leichten Zusammenhang zwischen SN+ und reduziertem Neuromelanin in der humanen SN (Berg et al., 2002; Zecca et al., 2005).

Mit einigen Einschränkungen unterstützen auch MRT-Studien die Hypothese, dass der Eisengehalt in der SN beim IPS erhöht ist und dass ein Zusammenhang zwischen SN-Echogenität und Eisengehalt in der SN besteht. Verschiedene MRT-Sequenzen liefern Hinweise auf mögliche Eisenablagerungen, wobei Eisen oder andere Faktoren durch lokale Magnetfeldinhomogenitäten zu einem beschleunigten Abfall des MR-Signals führen, was sich als Hypointensität in T2-, T2*- und Suszeptibilitäts-gewichteten Bildern zeigt und als verkürzte Relaxationszeit (MR-Relaxometrie) quantifiziert werden kann (Groger et al., 2012; Niehaus et al., 2010). Unter Verwendung dieser Methoden zeigten einige Studien indirekte Hinweise auf einen erhöhten Eisengehalt in der SN beim IPS gegenüber Kontrollpersonen, wobei teilweise auch eine Korrelation mit dem histologisch bestimmten Eisengehalt (Gelman et al., 1999) oder dem klinischen Status beim IPS beschrieben wurde (Antonini et al., 1993). Zwei Studien konnten auch einen direkten Zusammenhang zwischen SN-Echogenität und MR-Relaxometrie herstellen: Behnke et al. (2009) kombinierten TCS und MR-Relaxometrie mit Fluorodopa-PET und zeigten, dass gesunde Individuen mit SN+ kürzere T2-Relaxationszeiten und eine geringere Fluorodopa-Aufnahme aufweisen als gesunde Individuen mit normwertiger SN-Echogenität. Walter et al. (2009) wiesen eine Korrelation zwischen SN-Echogenität und relativer MR-tomographischer T2-Hypointensität der SN nach und folgerten, dass Echogenität und T2-Hypointensität einen ähnlichen pathologischen Prozess in der SN reflektieren.

Das Restless-Legs-Syndrom (RLS) weist im Gegensatz zum IPS einen verminderten nigralen Eisengehalt und korrespondierend eine Hypoechogenität der SN in der TCS auf (Allen et al., 2001; Schmidauer et al., 2005). Da beim RLS auch eine inverse Korrelation zwischen SN-Echogenität und MR-Relaxationszeit nachgewiesen werden konnte (Godau et al., 2008), unterstützen diese Befunde die Hypothese, dass die SN-Echogenität mit dem SN-Eisengehalt assoziiert ist und dass somit die SN+ ein Indikator für einen erhöhten nigralen Eisengehalt beim IPS ist. Bei der Einschätzung der auf MRT-basierenden Befunde sollte jedoch kritisch bedacht werden, dass die verkürzte T2-Relaxationszeit sowie die anderen MRT-Sequenzen nicht spezifisch für Eisenablagerungen sind (Behnke et al., 2009), dass nicht alle MRT-Studien entsprechende Unterschiede zwischen IPS und Kontrollpersonen finden konnten (Groger et al., 2012) und dass die direkte Beziehung zwischen der SN-Echogenität und dem T2-Signal nicht beim IPS, sondern bei Patienten mit Multipler Sklerose untersucht wurde (Behnke et al., 2009; Walter et al., 2009). Auch ist Eisenakkumulation als einziger Faktor wahrscheinlich nicht ausreichend, um eine Hyperechogenität zu verursachen, da beispielsweise auch der Globus pallidus einen erhöhten Eisengehalt aufweist, sich aber in der TCS nicht vermehrt echogen darstellt (Double et al., 2010).

In diesem Zusammenhang ist es erwähnenswert, dass die histopathologischen Untersuchungen keinen Zusammenhang zwischen der SN-Echogenität und α -Synuclein, dem histopathologischen Kennzeichen des IPS, nachweisen konnten (Berg et al., 2002; Zecca et al., 2005), wohl aber eine Korrelation zwischen SN+ und vermehrter Mikroglia-Aktivierung (Berg et al., 2010a).

In Zusammenschau stellen die aufgeführten Arbeiten Eisenakkumulation und Mikroglia-Aktivierung als mögliche histopathologische Korrelate der SN+ dar und legen darüber hinaus auch einen Zusammenhang zwischen der SN+ mit der Pathogenese des IPS nahe, denn sowohl Eisenakkumulation als auch Mikroglia-Aktivierung spielen eine Rolle in der multifaktoriellen Ätiopathogenese des IPS (Mochizuki et al., 2012; Olanow, 2007). Eisen fördert die Aggregation von α -Synuclein (Ayton et al., 2014) und die Entstehung von Oxidativem Stress durch Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (Jenner et al., 1996). Aktivierte Mikroglia repräsentieren Neuroinflammation, die ebenfalls durch die Förderung von Oxidativem Stress zur Neurodegeneration beiträgt (Xie, 2012).

4.2 FP-CIT-SPECT - State Marker der dopaminergen Degeneration

Da sich die Frage stellte, ob die SN+ ein pathophysiologisches Korrelat des IPS mit Assoziation zum Ausmaß der Erkrankung ist, wurde die SN+ mit der FP-CIT-SPECT verglichen, der „Gold-Standard“-Methode zum Nachweis der dopaminergen Degeneration in vivo, die eine klare Assoziation mit der Krankheitsschwere aufweist (Asenbaum et al., 1997; Benamer et al., 2000; Ichise et al., 1999; Rinne et al., 1995; Seibyl et al., 1995).

Auch in den vorliegenden Daten besteht ein eindeutiger Zusammenhang zwischen FP-CIT-SPECT und den klinischen Parametern: In Übereinstimmung mit anderen Arbeiten zeigte sich mit Zunahme der Krankheitsstadien nach Hoehn und Yahr (HY-Stadien) eine signifikante Abnahme der putaminalen (und auch caudalen sowie striatalen) Dichte an Dopamintransportern (DAT) und die kontralaterale Bindungsrate im Putamen (putBR) war signifikant kleiner als die ipsilaterale (Asenbaum et al., 1997; Benamer et al., 2000; Ichise et al., 1999; Rinne et al., 1995; Seibyl et al., 1995). Diese Lateralität der DAT-Reduktion reflektiert die Pathophysiologie des IPS, wobei der klinischen Seitendominanz eine stärkere Neurodegeneration in der kontralateral gelegenen Hemisphäre zugrunde liegt (Marek et al., 2001). Es fiel zudem auf, dass die Asymmetrie zwischen ipsilateraler und kontralateraler putBR mit Zunahme der Krankheitsstadien we-

niger wurde, wobei die ipsilaterale putBR wesentlich mehr abnahm und sich quasi dem Niveau der kontralateralen putBR annäherte, wohingegen die Reduktion der kontralateralen putBR über die HY-Stadien weniger ausgeprägt war. Diese Beobachtung erscheint plausibel, wenn man bedenkt, dass sich bei Beginn der Erkrankung insbesondere die kontralaterale Hemisphäre aufgrund der prä-klinisch beginnenden nigrostriatalen Denervierung bereits in einem relativ fortgeschrittenen Stadium der Neurodegeneration befindet (Fearnley et al., 1991). Da die Reduktion der DAT über den Krankheitsverlauf wahrscheinlich einer exponentiellen Kurve folgt, mit initial akzelerierter und im Verlauf dezelerierter Abnahme (Nandhagopal et al., 2009), erscheint es plausibel, dass in den vorliegenden Daten die kontralaterale putBR weniger stark abnimmt als die ipsilaterale.

Während alle FP-CIT BR von Putamen (putBR), Nucleus caudatus (cnBR) und Striatum (strBR) negativ mit der Krankheitsdauer und der L-Dopa-Äquivalenzdosis (LED) korrelierten, war der negative Zusammenhang zwischen FP-CIT BR und UPDRS III unvollständig. Die meisten BR (linke und ipsilaterale putBR; rechte und linke cnBR; linke strBR) korrelierten invers mit der UPDRS III, aber für die rechte putBR (und strBR) zeigte sich lediglich ein Trend und die kontralaterale putBR war nicht mit der UPDRS III assoziiert. Dies erscheint zunächst inkonsistent, lässt sich aber plausibel erklären, denn erstens zeigen auch andere Autoren, dass der Zusammenhang zwischen UPDRS III und DAT-Dichte auf der kontralateral zur klinischen Seitendominanz gelegenen Hemisphäre schwächer ist als ipsilateral (Marek et al., 2001; Pirker, 2003), und zweitens weisen sowohl die kontralaterale putBR als auch die UPDRS III mehrere Eigenschaften auf, die die Beziehung zwischen den beiden Parametern relevant beeinflussen können.

Wie bereits erwähnt, ist das kontralateral zur klinischen Seitendominanz gelegene nigrostriatale System am stärksten von der Neurodegeneration betroffen und bei der DAT-Reduktion über den Krankheitsverlauf zeigen sich Bodeneffekte (Nandhagopal et al., 2009). Dazu passt, dass die Reduktion der kontralateralen putBR über die HY-Stadien in den vorliegenden Daten geringer war als für die anderen FP-CIT BR. Somit ist die kontralaterale putBR sicherlich sehr sensitiv, was den Nachweis des dopaminergen Defizits anbetrifft, aber die Progression des dopaminergen Defizits ist hier aufgrund der bereits voran geschrittenen Neurodegeneration möglicherweise nicht so gut zu erkennen. Dies könnte den fehlenden Zusammenhang zwischen kontralateraler DAT-Dichte und UPDRS III bereits teilweise erklären, weil die UPDRS III hingegen eine relativ stetige Zunahme über die HY-Stadien zeigte und mit den anderen, über HY-Stadien stärker abnehmenden, FP-CIT BR invers korrelierte (oder zumindest einen Trend zur Korrelation zeigte).

Umgekehrt unterliegen auch die hier verwendeten UPDRS III-Werte bestimmten Einschränkungen, da diese aus klinischen Routine-Untersuchungen stammen, während derer sich die Patienten unter dopaminergem Therapie befanden. Es handelt sich also um UPDRS III-„On“-Werte. Bei zwölf Patienten hingegen wurden jedoch „Off-Werte“ der UPDRS III-Werte verwendet, da diese zum Untersuchungszeitpunkt keine dopaminerge Medikation erhielten. Somit wird die Aussagekraft der UPDRS III zur Quantifizierung der motorischen Symptome durch die uneinheitliche Zusammensetzung aus UPDRS III-„On“- und „Off“-Werten und das klare Überwiegen von „On“-Werten beeinträchtigt. Denn die „On“-Werte korrelieren wesentlich schlechter mit der DAT-Dichte beim IPS als die „Off“-Werte (Marek et al., 2001; Pirker, 2003), und reflektieren gewissermaßen auch den Therapieerfolg durch die dopaminerge Medikation. Für dieses Argument spräche auch, dass sowohl ipsi- als auch kontralateral eine Korrelation zwischen putBR und LED bestand. Gegen dieses Argument spricht jedoch, dass ipsilateral ein Zusammenhang zwischen putBR und UPDRS III vorhanden war, die dopaminerge Medikation den UPDRS III-Wert jedoch sowohl ipsi- als auch kontralateral beeinflussen sollte. Allerdings könnte der therapeutische Effekt der dopaminergen Medikation auf die motorische Symptomatik und damit auf die UPDRS III auf der stärker betroffenen Seite ausgeprägter sein, was indirekt wiederum eine theoretische Erklärung für die fehlende Korrelation zwischen kontralateraler putBR und UPDRS III-„On“-Werten liefert.

Ein weiterer relevanter Punkt in diesem Zusammenhang ist, dass die Assoziation zwischen der nigrostriatalen Degeneration (FP-CIT-SPECT) und den einzelnen motorischen Symptomen unterschiedlich stark ausgeprägt ist. So korreliert die Reduktion der DAT besser mit axialen Symptomen (Bradykinesie, posturale Instabilität, Hypomimie) als mit Rigor und die Assoziation der DAT-Dichte mit Tremor ist relativ schwach oder sogar abwesend (Pirker, 2003; Seibyl et al., 1995). Diese Befunde spiegeln sich auch in histopathologischen Studien wider, in denen Bradykinesie und Rigor enger mit der nigrostriatalen Denervierung assoziiert sind als Tremor (Vingerhoets et al., 1997). In der vorliegenden Arbeit wurden jedoch keine Subskalen der UPDRS III für die einzelnen motorischen Symptome gebildet, sondern der Gesamt-Wert verwendet, der sich aus allen motorischen Symptomen zusammensetzt (Rigor, Tremor, Hypo- bzw. Bradykinesie, posturale Instabilität) und keine Gewichtung erkennen lässt.

Darüber hinaus zeigt sich die eingeschränkte Aussagekraft der UPDRS-„On“-Werte auch daran, dass die UPDRS III in den vorliegenden Daten zwar mit der LED, aber nicht mit der Krankheitsdauer korrelierte. Hingegen zeigten sich Krankheitsdauer und LED als relativ robuste Mar-

ker der dopaminergen Degeneration, indem sie miteinander und invers mit der DAT-Dichte in allen Subregionen korrelierten.

All diese Faktoren beeinflussen den Zusammenhang zwischen kontralateraler putBR und UPDRS III und schwächen ihn ab.

Die Gesamtheit der hier beschriebenen Assoziationen zwischen der verminderten DAT-Dichte und den HY-Stadien, der Krankheitsdauer, der LED und größtenteils der UPDRS III machen die FP-CIT-SPECT zu einem robusten State Marker des IPS, der sich für eine Gegenüberstellung mit der SN+ gut eignet.

4.3 Die SN+ beim IPS - State Marker versus Trait marker

Die vorliegende Arbeit untersucht, ob es sich bei der SN+ um einen **State Marker** mit Assoziation zu klinischer und neurodegenerativer Schwere handelt - wie es bei der FP-CIT-SPECT der Fall ist - oder ob die SN+ einem **Trait Marker** des IPS entspricht, der keinen Zusammenhang zu Symptomatik und dopaminergem Defizit aufweist.

4.3.1 Beziehung der SN+ zur klinischen Schwere

Zur Beziehung der SN+ zur klinischen Schwere existieren widersprüchliche Angaben. Der folgende Abschnitt widmet sich den Hinweisen, dass die SN+ mit der klinischen Schwere assoziiert ist und somit einen State Marker des IPS repräsentiert, wobei aber auch auf Schwächen und Widersprüche in den entsprechenden Studien eingegangen wird.

Bereits in der Erstbeschreibung der SN+ beim IPS, die hier allerdings nur anekdotisch erwähnt werden soll, wiesen Becker et al. (1995) bei 13 von 30 Patienten mit IPS (43%) eine über die Norm vergrößerte SN-Echogenität nach. Diese SN+ war mit einer längeren Krankheitsdauer, einer stärkeren motorischen Symptomatik und einer höheren Dosis dopaminerges Medikation assoziiert (Becker et al., 1995). Spätere Arbeiten bestätigten diese Befunde und beschrieben eine Korrelation der SN-Echogenität mit den HY-Stadien an einem mittelgradig bis schwer betroffenen (n=15; HY I=2; II=5; III=8) (Kolevski et al., 2007) und an einem mittelgradig betroffenen Kollektiv (n=50; HY I=11; II=28; III-V=11) (Weise et al., 2009). Allerdings war die Fallzahl bei Kolevski et al. (2007) mit 15 Patienten relativ gering und Weise et al. (2009) beschrieben zwar

einerseits eine Assoziation der SN+ mit den HY-Stadien, konnten aber andererseits keinen Zusammenhang zwischen SN+ und der Krankheitsdauer nachweisen, was streng genommen etwas inkonsistent erscheint, da die Krankheitsdauer aufgrund der Krankheitsprogression mit einer Zunahme der HY-Stadien assoziiert sein sollte (Poewe, 2006), wie es in der Arbeit von Tsai et al. (2007) der Fall ist. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten (n=80, HY 2.26±0.89) mit SN+ durchschnittlich signifikant höhere HY-Stadien (HY 2.4±1) aufweisen als Patienten mit normwertiger SN-Echogenität (HY 1.8±0.7). Weiter beschrieben die Autoren signifikante Zusammenhänge zwischen SN+ und Krankheitsdauer, Tremor und Alter (Tsai et al., 2007). Allerdings fanden die Autoren keine Gruppenunterschiede zwischen Patienten mit SN+ und normwertiger SN bezüglich der dopaminergen Medikation, was ebenfalls inkonsistent erscheint, da eine längere Krankheitsdauer und höhere HY-Stadien sinngemäß mit einem größeren Bedarf an dopaminergen Medikamenten verbunden sein sollten (Poewe, 2006).

Darüber hinaus gibt es indirekte Hinweise auf eine Assoziation der SN+ mit dem klinischen und auch dem neurodegenerativen Ausmaß des IPS. Wie bereits erwähnt, liegt der charakteristischen klinischen Seitenbetonung des IPS ein Überwiegen der dopaminergen Degeneration in einer der beiden Hemisphären zugrunde (Marek et al., 2001). Interessanterweise beschreiben mehrere Autoren, dass die SN-Echogenität kontralateral zur klinisch stärker betroffenen Seite größer ist als ipsilateral (Berg et al., 2001b; Doepp et al., 2008; Spiegel et al., 2006; Walter et al., 2007c; Weise et al., 2009), was sich auch in den vorliegenden Daten zeigt. Dies suggeriert einen Zusammenhang der SN+ mit dem klinischen und neurodegenerativen Status. Weitere indirekte Hinweise sind die Assoziation der SN+ mit einem jüngeren Alter bei Krankheitsbeginn (Berg et al., 2001b; Walter et al., 2007c) und mit typischen Komplikationen des IPS wie Wirkfluktuationen von L-Dopa, „Freezing“-Phänomenen oder Dyskinesien (Berg et al., 2001b).

Im Gegensatz zu den angeführten Studien, die der SN+ die Eigenschaften eines State Markers zuschreiben (Kolevski et al., 2007; Tsai et al., 2007; Weise et al., 2009), gibt es zahlreiche Hinweise, die gegen eine Assoziation der SN+ mit der klinischen Schwere sprechen.

Im Rahmen einer umfangreichen klinischen Charakterisierung der SN+ zeigten Berg et al. (2001) bei einem leicht bis mittelgradig betroffenen Kollektiv (n=112, davon 103 mit ausreichendem Schallfenster; medianes HY-Stadium: II; mediane Erkrankungsdauer: sechs Jahre), dass das Ausmaß der SN+ keinen Zusammenhang zur Krankheitsdauer, zum klinischen Stadium (HY) oder zur motorischen Symptomatik (CURS) aufweist. In Übereinstimmung damit ist die Studie von Spiegel et al. (2006) an einem leicht betroffenen Kollektiv (n=53; HY 1.7±0.9; HY

I=32; II=9; III=10, IV=2): die in sich konsistenten Resultate zeigten keine Assoziationen zwischen der SN+ mit der Krankheitsdauer, den HY-Stadien und der motorischen Symptomatik (UPDRS III). Auch Walter et al. (2002) bestätigten, dass sich Patienten (n=30) mit deutlicher SN+ von Patienten mit moderater SN+ hinsichtlich Krankheitsdauer und UPDRS III nicht signifikant unterscheiden und zeigten an einem weiteren mittelgradig bis schwer betroffenen Kollektiv (n=101; Krankheitsdauer 7.8 ± 4 Jahre; „Off“-UPDRS III 35.7 ± 19.7), dass die SN+ nicht mit der Dauer oder der Schwere (UPDRS III) des IPS assoziiert ist (Walter et al., 2007c).

Die vorliegende Arbeit bestätigt die Studien von Berg et al. (2001), Spiegel et al. (2006) und Walter et al. (2002 und 2007c) darin, dass kein Zusammenhang zwischen der SN+ und der klinischen Schwere der Erkrankung besteht. Bei 92 leicht bis mittelgradig betroffenen Patienten (Krankheitsdauer 3.9 ± 4.5 Jahre; HY 1.8 ± 0.8 ; HY I=36; II=39; III-V=17) konnte keine Assoziation zwischen der SN+ und der Krankheitsdauer, den HY-Stadien oder der UPDRS III nachgewiesen werden. Dies zeigte sich auch dann, wenn nur Patienten mit deutlicher SN+ in die Korrelationsanalyse eingeschlossen wurden und konnte zusätzlich durch einen Gruppenvergleich zwischen Patienten mit und ohne SN+ untermauert werden.

Ein weiteres klares Argument gegen die SN+ als State Marker des IPS liefern longitudinale Untersuchungen, die zeigen, dass die SN+ im Verlauf der Erkrankung stabil bleibt. Dies wurde erstmals von Berg et al. (2005) bei 27 Patienten untersucht, deren SN+ über eine Dauer von fünf Jahren unverändert blieb, obwohl die Erkrankung klinisch eindeutig progredient war. Paradoxerweise bestand zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung eine schwache Korrelation und zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung eine stärker signifikante Korrelation mit der Symptomatik (UPDRS, Gesamtscore und Teil III) (Berg et al., 2005a). Behnke et al. (2013) untersuchten ebenfalls den Langzeitverlauf der SN+ und die Beziehung der SN+ zur klinischen Schwere an 50 Parkinson-Patienten. Dabei zeigte sich die SN-Echogenität nach 6.4 ± 2.3 Jahren (Range: 3–10 Jahre) unverändert und korrelierte zu keinem Zeitpunkt mit den HY-Stadien, der UPDRS III oder der Krankheitsprogression (UPDRS-Zunahme zwischen Erst- und Nachfolge-Untersuchung). Auch Mahlknecht et al. (2012) beschreiben die SN+ in einer longitudinalen Studie mit 574 überwiegend gesunden Teilnehmern (davon 17 mit IPS und neun weitere mit Parkinsonismus) nach $3,6 \pm 0.3$ Jahren (Range: 3.1 bis 4 Jahre) als konstant und weisen keine Korrelation zwischen SN+ und UPDRS III nach.

Zählt man die Kohorten der genannten Studien zusammen, so konnte bei 446 Patienten¹ kein statistischer Zusammenhang zwischen der SN+ und den klinischen Parametern (Krankheitsdauer,

HY-Stadium, UPDRS III bzw. CURS) nachgewiesen werden (Behnke et al., 2013; Berg et al., 2001b; Lobsien et al., 2012; Mahlknecht et al., 2012; Spiegel et al., 2006; Walter et al., 2007c). Es bestehen zwar indirekte Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen SN+ und klinischer Schwere wie z.B. die größere „kontralaterale“ SN+, aber insgesamt beschreiben deutlich weniger Studien mit zusammengefasst weniger Patienten² (n=172) konkret eine Assoziation der SN+ mit der Krankheitsdauer oder den HY-Stadien, und die Studien weisen teilweise Widersprüche auf wie z.B. die longitudinale Stabilität der SN+ (Berg et al., 2005a; Kolevski et al., 2007; Tsai et al., 2007; Weise et al., 2009).

¹(Berg et al. (2001):n=103, Walter et al. (2002 und 2007): n=30 und 101; Spiegel et al. (2006): n=53; eigene Studie: n=92; Mahlknecht et al. (2012): n=17; Behnke et al. (2013): n=50)

²(Berg et al. (2005): n=27; Kolevski et al. (2007): n=15; Tsai et al. (2007): n=80; Weise et al. (2009): n=50)

4.3.2 Beziehung der SN+ zum dopaminergen Defizit

Wenn die SN+ also unabhängig von der Ausprägung der Symptome und über die Zeit stabil ist, sollte sie auch keine Relation zu dem zugrunde liegenden progressiven Untergang von dopaminergen Neuronen aufweisen, doch auch hierzu liegen inkonsistente Angaben vor.

Die bereits erwähnte Arbeit von Spiegel et al. (2006) widmete sich als erste konkret dieser Fragestellung und wies keine Assoziation zwischen der SN+ und der FP-CIT-SPECT nach. Zusätzlich korrelierte die DAT-Dichte im Gegensatz zur SN+ negativ mit den klinischen Parametern (Krankheitsdauer, HY-Stadium, UPDRS III). Doepp et al. (2008) bestätigten, dass bei 46 Patienten mit klinischer Verdachtsdiagnose eines IPS und eher kurzer Erkrankungsdauer (2.5 ± 1.5 Jahre) keine Korrelation zwischen SN+ und FP-CIT-SPECT besteht - insbesondere auch nicht kontralateral zur klinisch stärker betroffenen Seite (Doepp et al. 2007).

Im Gegensatz zu diesen beiden Arbeiten steht die Studie von Weise et al. (2009), die bei 50 Patienten mit IPS nicht nur eine Korrelation zwischen SN+ und HY-Stadien, sondern auch zwischen SN+ und verminderter DAT-Dichte beschreibt. Außerdem konnten die Autoren ihre Befunde durch eine Korrelation zwischen SN+ und LED untermauern (Weise et al., 2009).

In der vorliegenden Arbeit sprechen die Ergebnisse von 92 Patienten eindeutig gegen eine Assoziation der SN+ mit Indikatoren der IPS-assoziierten Neurodegeneration. Im Gegensatz zu Weise et al. (2009) und in Übereinstimmung mit Spiegel et al. (2006) und Doepp et al. (2008) konnte keine Korrelation zwischen SN+ und FP-CIT-Aufnahme nachgewiesen werden. Auch die von Weise et al. (2009) beschriebene Korrelation zwischen SN+ und LED kann anhand der hier aus-

gewerteten Daten nicht bestätigt werden, denn die SN-Echogenität korrelierte nicht mit der LED, was so übrigens auch von Tsai et al. (2007) beschrieben wurde.

Nach der Veröffentlichung der zentralen Befunde der vorliegenden Arbeit (Lobsien et al., 2012), wurde die Abwesenheit eines Zusammenhangs zwischen der SN+ und der DAT-Dichte beim IPS nochmals bestätigt (Bor-Seng-Shu et al., 2014). An einem mittelgradig betroffenen Kollektiv (n=20; mediane Krankheitsdauer 5 Jahre; medianes HY-Stadium 2.2) südamerikanischer Ethnizität wurde unter Verwendung des SPECT-Liganden TRODAT keine Korrelation zwischen SN+ und DAT-Dichte gefunden (Bor-Seng-Shu et al., 2014).

4.4 Gegenüberstellung der TCS-SPECT-Vergleichsarbeiten

In diesem Abschnitt werden die eigene Arbeit und die Studien von Spiegel et al. (2006), Doepp et al. (2008), Weise et al. (2009) sowie Bor-Seng-Shu et al. (2014), die alle das Verhältnis zwischen SN+ und DAT-SPECT untersuchen (TCS-SPECT-Vergleichsarbeiten), hinsichtlich der Studienpopulationen und der Methoden analysiert und miteinander verglichen, um mögliche Ursachen der gegensätzlichen Ergebnisse von Weise et al. (2009) zu identifizieren und zu diskutieren (siehe Tabellen 4.1, 4.2 und 4.3).

4.4.1 Demographische und klinische Merkmale

In allen Arbeiten werden deutlich mehr männliche als weibliche Patienten untersucht, was die höhere Prävalenz des IPS bei Männern widerspiegelt. Das durchschnittliche Alter liegt in einem ähnlichen Bereich zwischen 59 und 66 Jahren, was insofern wichtig ist, als die DAT-Dichte mit zunehmendem Alter minimal abnimmt (Marek et al., 2001).

Die Krankheitsdauer und die HY-Stadien lassen erkennen, dass die Patientenkollektive von Weise et al. (2009) und Bor-Seng-Shu et al. (2014) schwerer erkrankt sind als in der vorliegenden und den Arbeiten von Spiegel et al. (2006) sowie Doepp et al. (2008). Beispielsweise beträgt die Krankheitsdauer bei Doepp et al. (2008) lediglich 2.5 ± 1.5 Jahre, bei Bor-Seng-Shu et al. (2014) hingegen sind es im Median fünf Jahre. Während sich die Populationen der vorliegenden und der Arbeit und von Spiegel et al. (2006) zu einem großen Anteil aus Patienten im milden HY-Stadium I zusammensetzen (47 und 60%), beträgt deren Anteil bei Weise et al. (2009) und Bor-Seng-Shu et al. (2014) nur 22 und 5%. Dafür enthalten die Arbeiten von Weise et al. (2009) und

Bor-Seng-Shu et al. (2014) mit 56 und 45 % deutlich mehr Patienten im HY-Stadium II als die vorliegende und die Arbeit von Spiegel et al. (2006), in denen es nur 33 bzw. 17 % sind. Weiter fällt auf, dass mehr als die Hälfte der von Bor-Seng-Shu et al. (2014) untersuchten Patienten mittelgradig oder schwer erkrankt ist (HY III-V 50%) (siehe Tabelle 4.1).

Auch der relative Anteil der in der klinischen Praxis gebräuchlichen Subtypen des IPS weist deutliche Unterschiede zwischen den Studienkohorten auf, wobei es sich um die klinischen Phänotypen des akinetisch-rigiden (AR), Tremor-dominanten (TD) und Äquivalenz- bzw. gemischten Subtyps (MX) handelt. Die vorliegende Arbeit umfasst relativ wenige AR (18%) und viele MX

Tabelle 4.1 Demographische und klinische Merkmale der TCS-SPECT-Vergleichsarbeiten

| | Eigene Arbeit | Spiegel et al. (2006) | Doepp et al. (2008) | Weise et al. (2009) | Bor-Seng-Shu et al. (2014) |
|--------------------------------|----------------------------------|--|---------------------|--|----------------------------------|
| Fallzahl IPS (n) | 92 | 53 | 46 ¹ | 50 | 20 ² |
| Alter (Jahre) | 66±10 | 59±11 | 64±10 | 59±12 | 62.5 (54; 67.5) ⁷ |
| m/w | 65/27 | 33/20 | 31/15 | 38/12 | 13/7 |
| Krankheitsdauer (Jahre) | 3.9±4.5 | I: 2.1±1.9 ⁸ II: 3.7±1.7 III-V: 6.5±3.2 | 2.5±1.5 | I: 1.4±0.7 ⁸ II: 3.9±4.1 III-V: 8±5.6 | 5.0 (2.2; 5.7) ⁷ |
| HY-Stadium ⁹ | | | | | |
| - I | 36 (47%) | 32 (60%) | k. A. | 11 (22%) | 1 (5%) |
| - II | 39 (33%) | 9 (17%) | k. A. | 28 (56%) | 9 (45%) |
| - III-V | 17 (20%) | 12 (23%) | k. A. | 11 (22%) | 10 (50%) |
| Klinischer Subtyp ⁹ | | | | | |
| - MX | 35 (39%) | 15 (28%) | k. A. | 17 (34%) | 6 (30%) |
| - TD | 26 (28%) | 14 (26%) | k. A. | 6 (12%) | 5 (25%) |
| - AR | 17 (18%) | 23 (44%) | k. A. | 27 (54%) | 9 (45%) |
| - ohne Zuordnung | 14 (15%) | 1 (2%) | k. A. | - | - |
| Diagnosekriterien | Brain Bank Criteria ³ | Brain Bank Criteria ³ | (Gelb et al., 1999) | Brain Bank Criteria ³ | Brain Bank Criteria ³ |

Tabelle 4.1 Gegenüberstellung der demographischen und klinischen Parameter in den TCS-SPECT-Vergleichsarbeiten. Angaben von Alter und Krankheitsdauer in MW±SD (Angaben in Median und Quartilen sind mit ⁷ gekennzeichnet). Dauer=Krankheitsdauer in Jahren; ⁸Spiegel et al. (2006) und Weise et al. (2009) geben die Krankheitsdauer in den HY-Stadien und nicht im Gesamtkollektiv an; ⁹ prozentualer Anteil am Gesamtkollektiv; MX=Äquivalenztyp; TD=Tremor-dominanter Subtyp; AR=akinetisch-rigider Subtyp; ¹ 46 IPS, 25 essentieller Tremor, 50 Kontrollpersonen; ² 20 IPS, neun Kontrollpersonen; ³ UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria (Hughes et al., 1992).

(39%). Die Arbeit von Weise et al. (2009) hingegen enthält relativ viele AR (54%) und wenige TD (12%). Die Kohorten von Spiegel et al. (2006) und Bor-Seng-Shu (2014) sind diesbezüglich relativ identisch: AR (44 und 45%), MX (28 und 30%) und TD (25 und 26%) (Tabelle 4.1).

Die demographischen Eigenschaften der Patienten in den TCS-SPECT-Vergleichsarbeiten sind weitgehend kongruent und spielen für die inkonsistenten Resultate von Weise et al. (2009) mit hoher Wahrscheinlichkeit keine Rolle. Hingegen könnte die leichte klinische Heterogenität der untersuchten Patienten bezüglich der Krankheitsschwere und IPS-Subtypen in diesem Zusammenhang relevant sein, was im Abschnitt 4.3.4 vertiefend diskutiert wird.

4.4.2 Befunde und Anwendung der TCS

Die Prävalenz der SN+ ist mit 100% bei Bor-Seng-Shu et al. (2014) höher als bei den anderen Kohorten (78-85%). Alle Arbeiten bis auf Bor-Seng-Shu et al. (2014) verwenden die gleiche Berechnungsweise für den Grenzwert der SN+, die durch Berg et al. (2001) etabliert wurde (Tabelle 4.2). Dabei wird der Mittelwert zuzüglich einer Standardabweichung von einer gesunden Kontrollgruppe an demselben Ultraschallgerät als oberer Grenzwert gewählt (Berg et al., 2001). Bor-Seng-Shu et al. (2014) hingegen verwenden den größeren der bilateralen Messwerte der SN-Echogenität für die weitere Analyse und berechnen den Grenzwert der SN+ basierend auf ROC (receiver operating characteristic)-Kurven. Doepp et al. (2008) zeigten, dass der nach Berg et al. (2001) berechnete Grenzwert der SN-Echogenität mit dem durch eine ROC-Analyse generierten Grenzwert identisch ist, was nahelegt, dass die beiden unterschiedlichen Berechnungsverfahren hier gleichwertig und vergleichbar sind. Die auffallend große mediane SN-Echogenität von 0.51 cm² (Quartile: 0.40; 0.65 cm²) bei den 20 Patienten von Bor-Seng-Shu et al. (2014) sollte jedoch kritisch berücksichtigt werden, und die Autoren diskutieren das verwendete Ultraschallsystem (MicroMaxx, Sonolite, USA) sowie die lateinamerikanische Herkunft der Patienten als mögliche Ursachen (Bor-Seng-Shu et al., 2014). Es kann zwar angenommen werden, dass die ungewöhnlich große SN-Echogenität und die leicht unterschiedliche Berechnung der SN+ von Bor-Seng-Shu et al. (2014) für den Vergleich der SN-Echogenität mit der DAT-Dichte prinzipiell nicht relevant ist, da die Grenzwerte der SN+ auch durch den Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe erstellt wurden und sich größere Messwerte für eine Korrelationsanalyse nicht disqualifizieren, dennoch sollten die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden.

Spiegel et al. (2006), Doepp et al. (2008) und Weise et al. (2009) verwenden das gleiche Ultraschallsystem (Sonoline Elegra, Siemens, Erlangen, Deutschland). Für das in der vorliegenden Studie verwendete Ultraschallsystem (Antares, Siemens, Erlangen, Deutschland) wurde im neurologischen Ultraschalllabor des Campus Virchow Klinikum gemäß der Konsensus-Richtlinien (Walter et al., 2007a) explizit eine interne Referenzierung erstellt, um die Vergleichbarkeit der Resultate mit dem Vorgängermodell (Sonoline Elegra) und anderen Studien zu gewährleisten (durchschnittliche SN-Echogenität in einem altersangepassten Normalkollektiv: $0.11 \pm 0.6 \text{ cm}^2$ für Antares; $0.14 \pm 0.5 \text{ cm}^2$ für Sonoline Elegra). Diese Messwerte sind in Übereinstimmung mit Behnke et al. (2013), die ebenfalls etwas kleinere Messwerte bei Verwendung des Antares Systems im Vergleich zum Sonoline Elegra System feststellen. In der vorliegenden Arbeit beträgt die

Tabelle 4.2 Befunde und Anwendung der TCS in den TCS-SPECT-Vergleichsarbeiten

| | Eigene Arbeit | Spiegel et al. (2006) | Doepp et al. (2008) | Weise et al. (2009) | Bor-Seng-Shu et al. (2014) |
|------------------------------|--|---|---|---|---|
| Ultraschallsystem | Antares | Sonoline Elegra | Sonoline Elegra | Sonoline Elegra | MicroMaxx, Sonosite |
| Knochenfenster | 92% | 98% kontra 89% ipsi | 97% | 95% bilateral 5% unilateral | 95% rechts 95% links |
| Grenzwert der SN+ | MW+SD ¹ $\geq 0.18 \text{ cm}^2$ | MW+SD ¹ $\geq 0.2 \text{ cm}^2$ | MW+SD ¹ $\geq 0.2 \text{ cm}^2$ | MW+SD ¹ $\geq 0.2 \text{ cm}^2$ | größter bilateraler Messwert 0.22 cm^2 |
| Prävalenz der SN+ | 85 % | 83 % ² | 78 % | 78 % | 100 % |
| normale SN (cm^2) | 0.11 ± 0.06 | 0.12 ± 0.07 | 0.14 ± 0.5 | k. A. | 0.17 (0.15;0.43) ⁴ |
| SN+ kontra (cm^2) | 0.21 ± 0.09 | 0.23 ± 0.06 | k. A. ³ | 0.23 ± 0.08 | k. A. ⁴ |
| SN+ ipsi (cm^2) | 0.18 ± 0.11 | 0.19 ± 0.05 | k. A. ³ | 0.21 ± 0.06 | k. A. ⁴ |
| Korrelation der SN+ | keine | keine | Keine | HY, LED, *DAT | keine |

Tabellen 4.2 Gegenüberstellung der TCS-Befunde und -Anwendung in den TCS-SPECT-Vergleichsarbeiten. Angaben der SN-Echogenität in MW±SD. Einzig bei Weise et al. (2009) korreliert die SN-Echogenität positiv mit den HY-Stadien, der LED und *invers mit der DAT-Dichte. HY=Stadien nach Hoehn und Yahr; LED=L-Dopa-Äquivalenzdosis in mg/d; DAT=Dopamin-transporter; kontra=kontralateral-, ipsi=ipsilateral zur klinisch stärker betroffenen Seite; ²bezogen auf den den kontralateralen Messwert; ¹SN+ \geq MW+SD bezogen auf ein Kontrollkollektiv (Berg et al., 2001); ³Doepp et al. (2008) geben keine kontra- oder ipsilateralen Messwerte an, aber die durchschnittliche SN-Echogenität im Kollektiv bezogen auf den jeweils größeren Messwert beider Seiten: $0.26 \pm 0.10 \text{ cm}^2$; ⁴Bor-Seng-Shu et al. (2014) geben den größten bilateralen Messwert in Median und Quartilen an: IPS: $0.51 (0.40; 0.65) \text{ cm}^2$; Kontrollpersonen: $0.17 (0.15; 0.43)$.

Prävalenz der SN+ 85 %, und die resultierende Sensitivität der TCS von 85 % ist konsistent mit den Ergebnissen aus anderen Studien (Doepp et al., 2008; Gaenslen et al., 2008; Mahlknecht et al., 2013).

Im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit verwenden Weise et al. (2009) Mittelwerte, gebildet aus den links- und rechtsseitigen Messwerten der SN-Echogenität und β -CIT SPECT. Diese Mittelwerte werden für die jeweiligen Korrelationen zwischen SN-Echogenität, DAT-Dichte und klinischen Parametern verwendet, was kritisch beurteilt werden sollte, da die charakteristische Lateralität des IPS möglicherweise nicht ausreichend berücksichtigt wird. Rechts- und linksseitige TCS-Befunde sind intraindividuell-abhängige Variablen, die seitengetrennt für eine statistische Auswertungen verwendet werden sollten (Behnke et al., 2009).

Trotz der Kritikpunkte an den Arbeiten von Weise et al. (2009) und Bor-Seng-Shu et al. (2014) ist die Anwendung der TCS in den TCS-SPECT-Vergleichsarbeiten in vielen Aspekten identisch oder zumindest sehr gut vergleichbar, und die gemessene Prävalenz der SN+ beim IPS liegt bei allen Autoren im Referenzbereich¹. Daher kann kein offensichtlicher sonographisch-methodischer Grund für die gegensätzlichen Resultate von Weise et al. (2009) identifiziert werden (siehe Tabelle 4.2).

¹ Prävalenz der SN+ in 31 Studien mit insgesamt 1334 Patienten: 87 %; Range 48–100 % (Vlaar et al., 2009)

4.4.3 Befunde und Anwendung der DAT-SPECT

Der Anteil pathologischer SPECT-Befunde war in den TCS-SPECT-Vergleichsarbeiten leicht unterschiedlich (Tabelle 4.3). Die vorliegende und die Studien von Doepp et al. (2008) sowie Spiegel et al. (2006) enthalten 87-95 % pathologische DAT-SPECT-Befunde enthalten, wobei der unterschiedlich geringe Anteil von Patienten mit normwertiger DAT-SPECT ein Hinweis auf „Scans Without Evidence of Dopaminergic Deficit“ (SWEDD) sein könnte (siehe 4.6 Limitationen). Bei Weise et al. (2009) und Bor-Seng-Shu et al. (2014) hingegen ist die Rate pathologischer SPECT-Befunde 100%, was jedoch plausibel erscheint, da die untersuchten Patienten tendenziell schwerer erkrankt sind (Tabelle 4.1).

Tabelle 4.3 Befunde und Anwendung der DAT- SPECT in den TCS-SPECT- Vergleichsarbeiten

| | Eigene Arbeit | Spiegel et al. (2006) | Doepp et al. (2008) | Weise et al. (2009) | Bor-Seng-Shu et al. (2014) |
|---------------------------------|-----------------------------|------------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| Befund pathologisch | 95 % | 87 % ³ | 91 % | 100 % | 100 % |
| Ligand | ¹²³ I-FP-CIT | ¹²³ I-FP-CIT | ¹²³ I-FP-CIT | ¹²³ I-β-CIT | ⁹⁹ Tc-TRODAT |
| Software; Auswertung | BRASS; ROI, automatisiert | BRASS; ROI, automatisiert | BRASS; ROI, automatisiert | OsiriX; ROI, manuell | k. A.; ROI, manuell |
| Inverse Korrelation der DAT mit | Dauer, HY, UPDRS III LED | Dauer, HY UPDRS III | k. A. | *SN+, HY, LED | k. A. |

Tabellen 4.3 Gegenüberstellung der Befunde und Anwendung der DAT-SPECT in den TCS-SPECT-Vergleichsarbeiten. Dauer=Krankheitsdauer in Jahren; HY=Stadien nach Hoehn und Yahr; UPDRS III=Teil III der Unified Parkinson's Disease Rating Scale; DAT=Dopamintransporter; LED=L-Dopa-Äquivalenzdosis in mg/d; ROI=Region of Interest.

In diesem Zusammenhang sollten dezente Unterschiede in der DAT-SPECT-Anwendung diskutiert werden. In der vorliegenden Arbeit und bei Spiegel et al. (2006) sowie Doepp et al. (2008) wird der weit verbreitete, ¹²³I-markierte Ligand FP-CIT eingesetzt, während Weise et al. (2009) die Vorgängersubstanz ¹²³I β-CIT verwenden. Obwohl β-CIT, vermutlich aufgrund der deutlich längeren Halbwertszeit, zu geringfügig höheren DAT-Messungen führen kann (Seibyl et al., 1998), werden beide Substanzen bezüglich ihrer diagnostischen und verlaufparametrischen Eigenschaften als gleichwertig behandelt (Kagi et al., 2010). Der von Bor-Seng-Shu et al. (2014) eingesetzte ⁹⁹T-markierte Ligand TRODAT weist zwar eine vergleichbar gute Sensitivität wie FP-CIT für ein IPS-assoziiertes präsynaptisch-dopaminerges Defizit auf (Van Laere et al., 2004), jedoch bestehen widersprüchliche Angaben zur Korrelation mit der klinischen Schwere des IPS (Van Laere et al., 2004; Weng et al., 2004). Bor-Seng-Shu et al. (2014) machen keine Angaben zur Beziehung der DAT-Dichte und den klinischen Parametern, weshalb offen bleibt, inwiefern die TRODAT-SPECT in dieser Arbeit einen robusten State Marker des IPS darstellt.

Weise et al. (2009) verwenden zur Auswertung der DAT-SPECT nach externer Prozessierung das frei erhältliche Programm Osirix (OsiriX Medical Imaging Software; <http://www.osirix-viewer.com>), und Bor-Seng-Shu et al. (2014) wenden ebenfalls eine manuelle semiquantitative ROI-Methode an, wobei die Software nicht spezifiziert wird. Manuelle Auswertungsverfahren weisen im Gegensatz zu automatisierten eine höhere Untersucher-Abhängigkeit auf (Scherfler et al., 2009). Bei der vorliegenden sowie bei den Arbeiten von Spiegel et al. (2006) und Doepp et al.

(2008) erfolgt die Analyse der DAT-SPECT mithilfe einer vollständig automatisierten semiquantitativen ROI-Methode (BRASS, HERMES Medical Solutions, Stockholm, Schweden). Die BRASS-Software gilt als sehr zuverlässig in der Erkennung eines IPS-assoziierten dopaminergen Defizits (Koch et al., 2005) und ist anderen automatisierten Verfahren sowie einer visuellen Beurteilung überlegen (Van Laere et al., 2002).

Generell sollte bei der Gegenüberstellung von DAT-SPECT-Befunden berücksichtigt werden, dass die DAT-Dichte durch viele Faktoren beeinflusst werden kann. Obwohl dieser Einfluss für den klinischen Gebrauch von untergeordneter Relevanz ist, kann er jedoch im wissenschaftlichen Kontext von Bedeutung sein (Booij et al., 2008), was anhand von Depressivität hier exemplarisch diskutiert wird. Es bestehen Hinweise auf eine erhöhte DAT-Dichte bei depressiven Patienten und bei Parkinson-Patienten mit depressiven Symptomen (Felicio et al., 2010; Laasonen-Balk et al., 1999), und auch ein gewisser Einfluss von antidepressiver Medikation auf DAT-SPECT-Befunde wurde beschrieben (Booij et al., 2008). Depressive Symptome sind eine häufige Komorbidität des IPS, die teilweise schwer abgrenzbar sind und eine starke Variabilität bei der Prävalenz aufweisen (25-50%) (Bassetti, 2011). Da Ausmaß und Prävalenz von depressiven Symptomen und antidepressiver Pharmakotherapie in den TCS-SPECT-Vergleichsstudien nicht bekannt sind, kann nicht abgeschätzt werden, inwiefern hier ein möglicher leichter Confounder vorliegt.

Zusammenfassend zeigt sich eine dezente Überlegenheit bezüglich der Auswertung der DAT-SPECT und der verwendeten Radioliganden zugunsten der vorliegenden Studie und der Arbeiten von Spiegel et al. (2006) sowie Doepp et al. (2008) gegenüber Weise et al. (2009) und Bor-Seng-Shu et al. (2014). Es ist jedoch davon auszugehen, dass diese möglichen Unterschiede für den Vergleich dieser Arbeiten von untergeordneter Relevanz sind, denn erstens kommen Weise et al. (2009) und Bor-Seng-Shu et al. (2014) unter Verwendung potentiell leicht unterlegener SPECT-Methoden beide zu gegensätzlichen Resultaten und zweitens beziehen sich die im Widerspruch zu den anderen Arbeiten stehenden Ergebnisse von Weise et al. (2009) auch auf Daten, die komplett unabhängig von der DAT-SPECT sind (SN-Echogenität, HY-Stadien, LED).

4.5 Heterogene Befunde durch Heterogenität des IPS und neuronale Reserve

Die Parkinsonkrankheit ist eine komplexe und multifaktorielle Erkrankung, deren Heterogenität die klinische, pathologische und ätiopathogenetische Ebene betrifft und sich auf bildgebende Befunde auswirkt (Schapira et al., 2011). Deshalb sollte beim Vergleich von Studienpopulationen mit IPS berücksichtigt werden, dass diese sich möglicherweise stärker voneinander unterscheiden als bisher angenommen (Behnke et al., 2013), da sie auf mehreren Ebenen jeweils eine Art Spektrum unterschiedlicher Zusammensetzung repräsentieren können.

Da sich die Kohorten der hier gegenübergestellten TCS-SPECT-Vergleichsarbeiten bezüglich der Krankheitsschwere und der klinischen Subtypen leicht unterscheiden, diskutiert der folgende Abschnitt, ob diese Unterschiede die widersprüchlichen Ergebnisse von Weise et al. (2009) erklären können, wobei die Heterogenität des IPS mit einigen kursorischen Beispielen illustriert wird und neuere Konzepte zur multifaktoriellen Pathogenese des IPS und neuronalen Reserve berücksichtigt werden.

Die gebräuchliche klinische Einteilung des IPS in die drei Subtypen AR, TD und MX geht bis auf den Pariser Neurologen Jean-Martin Charcot aus dem 19. Jahrhundert zurück, der bereits ein tremordominantes von einem hypokinetisch-rigiden Parkinsonsyndrom unterschied (Charcot, 1872; Goetz, 2011). Der TD kann gegenüber den nicht-tremordominanten Subtypen als benignere Form des IPS betrachtet werden, da klinisch mildere Verläufe und weniger kognitive Symptome auftreten (Rajput et al., 2009). Histopathologisch liegen geringere dopaminerge Defizite (Rajput et al., 2008) und weniger kortikale Ablagerungen von α -Synuclein sowie dem Alzheimer-assoziierten β -Amyloid vor (Selikhova et al., 2009).

Diese klinisch-pathologische Heterogenität spiegelt sich auch in der neuronalen Bildgebung wider und ist deshalb für die vorliegende Arbeit relevant. Es wurde erwähnt, dass Tremor nicht mit der DAT-Reduktion korreliert und einige DAT-SPECT-Studien zeigen, dass die nigrostriatale Degeneration beim TD im Vergleich zum AR geringer ist (Rossi et al., 2010; Spiegel et al., 2007) und in Übereinstimmung mit der langsameren Progredienz auf klinischer Ebene weniger schnell voranschreitet (Eggers et al., 2012). Auch in einer TCS-Studie war die SN-Echogenität beim TD signifikant kleiner als bei den nicht-tremordominanten Subtypen (Walter et al., 2007). Aus der Erkenntnis, dass die klinischen Phänotypen unterschiedliche Krankheitsverläufe haben können, leitete sich die Theorie ab, dass der klinischen Heterogenität auch eine pathogenetische

Heterogenität zu Grunde liegen könnte (Jankovic et al., 2001), und auch neuere Konzepte betonen die Bedeutung der Heterogenität beim IPS - insbesondere der molekularen Pathomechanismen (Berg et al., 2013b; Schapira et al., 2011). Es ist also möglich, dass Einflüsse aus Umwelt und Genetik verschiedene pathogenetische Konstellationen begünstigen, die eine unterschiedlich starke Gewichtung der einzelnen pathogenetischen Mechanismen (Proteinopathie, Inflammation, Oxidativer Stress, mitochondriale Dysfunktion, gestörte Eisenhomöostase) aufweisen. Diese „pathogenetischen Subtypen“ könnten wiederum für die Heterogenität auf der pathologischen, klinischen und auch bildgebenden Ebene verantwortlich sein. Auch auf Ebene der Genetik ist die Parkinson-Krankheit stark heterogen und genetische Faktoren können „downstream“-Ereignisse wie Histopathologie oder klinische Manifestation beeinflussen (Gasser et al., 2011). Dabei stellen monogenetische Formen der Erkrankung, die histopathologisch keine Lewy-Körperchen aufweisen, sicherlich ein drastisches Beispiel für genetisch bedingte Heterogenität dar (Berg et al., 2013b) und werfen die Frage auf, wie liberal man das Spektrum der Parkinson-Krankheit definieren soll. Für die vorliegende Arbeit sind jedoch die Befunde relevant, die einen Zusammenhang zwischen Genetik und SN-Echogenität herstellen können. Dazu gehören der Nachweis einer SN+ bei monogenetischen Formen der Parkinson-Krankheit, die zwar größer als in der Normalbevölkerung, aber kleiner als beim IPS ist (Berg et al., 2005b; Schweitzer et al., 2007b), und genetisch-bedingte Alterationen im Eisenstoffwechsel, die mit der SN+ und Lewy-Pathologie assoziiert sind (Hochstrasser et al., 2004). Diese Beispiele veranschaulichen, dass der Genotyp einen Einfluss auf die Histopathologie, die Ausprägung der SN-Echogenität und wahrscheinlich auch auf molekulare Pathomechanismen hat. Demzufolge könnte die Variabilität in der Ausprägung der SN-Echogenität beim IPS (normwertig, moderat hyperechogen, deutlich hyperechogen) pathogenetische Varianten des IPS mit unterschiedlich starker Eisenkomponente und Mikroglia-Aktivierung reflektieren.

Die Arbeit von Weise et al. (2009) umfasst mit nur 12 % deutlich weniger Patienten mit TD als die anderen TCS-SPECT-Vergleichsstudien (25, 26 und 28 %; siehe Tabelle 4.1). Man kann also argumentieren, dass die von Weise et al. (2009) beschriebene Korrelation zwischen der SN+ mit den klinischen und dopaminerg-defizitären Parametern (Krankheitsdauer, HY-Stadien, DAT SPECT, LED) auf die Selektion einer überwiegend nicht-tremordominanten IPS-Kohorte beruht, die aus klinischer und histopathologischer Sicht schwerer betroffen ist (Rajput et al., 2008; Rajput et al., 2009) und bei der das präsynaptisch-dopaminerge Defizit und evtl. auch die SN-Echogenität stärker ausgeprägt sind (Spiegel et al., 2007; Walter et al., 2007c). Zu dieser Hypothese passt auch, dass eine größere SN-Echogenität mit einem jüngeren Alter bei Krankheitsbe-

ginn assoziiert und kontralateral zur klinisch stärker betroffenen Seite größer ist als ipsilateral (Berg et al., 2001b; Walter et al., 2007c).

In den vorliegenden Daten und bei Berg et al. (2001b) konnten jedoch keine Unterschiede der SN-Echogenität zwischen den Subtypen nachgewiesen werden, was in erster Linie gegen diese Hypothese spricht. Andererseits müssen die SN-Echogenitäten der Subtypen nicht notwendigerweise unterschiedlich ausgeprägt sein, um eine Assoziation mit anderen Variablen wie z.B. der DAT-Dichte aufzuweisen. Jedoch zeigten Walter et al. (2007c) zwar eine größere SN-Echogenität für den AR im Vergleich zum TD, konnten aber für keinen der Subtypen eine Assoziation mit den HY-Stadien oder der UPDRS III nachweisen, sodass aktuell keine ausreichende Evidenz für diese Hypothese besteht.

In den TCS-SPECT-Vergleichsarbeiten waren neben den klinischen Subtypen auch die Krankheitsstadien der Kohorten leicht unterschiedlich (siehe Tabelle 4.1), was hier im Kontext von neuronaler Reserve als Erklärungsansatz für die gegensätzlichen Resultate von Weise et al. (2009) diskutiert werden soll.

Wenn unter Verwendung ähnlicher Methoden gegensätzliche Ergebnisse zur Beziehung zweier Biomarker oder zwischen einem Biomarker und klinischer Präsentation entstehen (in diesem Fall SN+ und DAT-SPECT bzw. klinische Parameter), sollte bedacht werden, dass möglicherweise neuronale Kompensationsmechanismen für die Inkonsistenz der Resultate eine Rolle spielen. Der Begriff „Brain Reserve“ beschreibt die inter-individuell unterschiedlich ausgeprägte Fähigkeit des Gehirns durch Kompensationsmechanismen Alters- und Krankheits-assoziierte Veränderungen zu tolerieren und die Funktion möglichst auf einem normalen Niveau zu erhalten (Stern, 2009). Das Konzept ist in der Erforschung der häufigsten neurodegenerativen Erkrankung, der Alzheimer-Krankheit, von großer Bedeutung, wo die Stärke des Zusammenhangs zwischen kognitiven Defiziten und pathologischen Hirnveränderungen teilweise stark variiert und relevante inter-individuelle Unterschiede zeigt (Stern, 2009). Das Modell der Reserve wurde bereits auf kognitive Störungen beim IPS angewendet (Hindle et al., 2014) und kann auch auf die motorischen Symptome des IPS übertragen werden, wo es als „nigrostriatale Reserve“ bezeichnet wird (Tabbal et al., 2012). Insbesondere die prä-klinische Phase des IPS, die durch nigrostriatale Degeneration ohne entsprechende Symptomatik gekennzeichnet ist, suggeriert, dass hier Kompensationsmechanismen involviert sein könnten, die eine normale Motorik trotz pathologischer Prozesse ermöglichen (Obeso et al., 2004). Die Hypothesen zu dopaminergen Kompensationsmechanismen umfassen z.B. die Hochregulation der dopaminergen Transmission durch vermehrte

Produktion und Sekretion von Dopamin oder eine Zunahme der D2-Rezeptoren (Zigmond et al., 1989). Zu den nicht-dopaminergen Faktoren gehören z.B. eine elektrophysiologisch nachweisbare Hyperaktivität des Nucleus subthalamicus und des Globus pallidus internus, die nach vollständiger Ausbildung der Parkinsonsymptomatik im Tiermodell ein Plateau erreicht, wobei es sich um ein frühes Reservephänomen handeln könnte, das im Verlauf dekompenziert (Bezard et al., 2003). Weiter wurde eine Aktivierung kompensatorischer neuronaler Netzwerke zur Aufrechterhaltung der motorischen Funktion im funktionellen MRT beschrieben (Palmer et al., 2009). Diese Reserve-Phänomene scheinen insbesondere in prä-klinischen und frühen klinische Stadien präsent zu sein (Obeso et al., 2010) und könnten dort zu einer Abschwächung der motorischen Symptomatik und eventuell sogar zu einer kompensatorisch-bedingten verminderten DAT-Dichte führen, die der Erhöhung von Dopamin im synaptischen Spalt dienen könnte (Sossi et al., 2007).

Obwohl diese Befunde weiterer Bestätigung bedürfen, könnte die Möglichkeit von kompensatorischen Phänomenen in frühen Krankheitsstadien für den Vergleich der TCS-SPECT-Arbeiten relevant sein, denn die einzige Studie, in der sich die SN+ eindeutig als State Marker darstellte (Weise et al., 2009), enthielt schwerer erkrankte Patienten als drei der vier Studien, die die SN+ als Trait Marker beschreiben (Spiegel et al., 2006; Doepp et al., 2008; Lobsien et al., 2012) (siehe Tabelle 4.1). Daher kann mit Vorsicht die Hypothese formuliert werden, dass bei Patienten in früheren Krankheitsstadien neuronale Kompensationsmechanismen eine Korrelation der SN+ wie sie von Weise et al. (2009) beschrieben wurde „maskieren“, indem die Patienten trotz Eisenablagerungen und Mikroglia-Aktivierung (SN+) dank neuronaler Reserve weniger Symptome entwickeln und evtl. sogar kompensatorisch verminderte DAT-Dichten aufweisen. Aber wahrscheinlich sind die Hinweise zur neuronalen Reserve beim IPS zum aktuellen Zeitpunkt noch zuwenig robust, um als belastbares Argument in einer solchen Diskussion verwendet zu werden, und es gibt eine Vielzahl von Gegenargumenten. So zeigen alle TCS-SPECT-Vergleichsarbeiten - einschließlich Weise et al. (2009) - relativ konsistente Assoziationen zwischen der DAT-Dichte und den klinischen Parametern, was dagegen spricht, dass etwaige Kompensationsmechanismen auf Ebene der DAT einen relevanten Störfaktor darstellen könnten. Außerdem sind die Unterschiede der Krankheitsschwere zwischen den Patientenkohorten nicht sehr ausgeprägt (Tabelle 4.1) und Bor-Seng-Shu et al. (2014) konnten an einem Patientenkollektiv mit überwiegend fortgeschrittenen Stadien keine Assoziation der SN+ mit der klinischen Schwere oder dem dopaminergen Defizit nachweisen. Daher muss die Hypothese, dass neuronale Kompensationsmechanismen in frühen Krankheitsstadien des IPS eine Korrelation zwischen SN+ und klinischem so-

wie neurodegenerativem Status „maskieren“, verworfen werden, denn es gibt zu wenig belastbare Evidenz dafür und zu viele plausible Argumente dagegen.

4.6 Die SN+ als prä-klinischer Marker einer nigrostriatalen Vulnerabilität

Obwohl die SN+ als Trait Marker über den Krankheitsverlauf stabil bleibt und in den meisten Studien nicht mit der Symptomatik oder der Neurodegeneration korreliert, ist die SN+ kontralateral zur klinisch dominanten Seite deutlicher ausgeprägt und weist Zusammenhänge zur Pathophysiologie des IPS auf (Eisenstoffwechsel, Neuroinflammation). Es resultiert die Frage, welche Bedeutung der SN+ bei primär gesunden Individuen zukommt, denn ca. 10 % der Normalbevölkerung weisen eine SN+ auf. Die zahlreichen Hinweise, die für eine Beeinträchtigung des nigrostriatalen Systems bei diesen Individuen sprechen, wurden im Abschnitt 1.3.3 beschrieben. Zusammengefasst besteht eine Assoziation der SN+ mit Alter, männlichem Geschlecht, positiver Familienanamnese für IPS, prä-motorischen Symptomen (Riechstörung, Depression, REM-Schlaf-Verhaltensstörung), asymptomatischer Trägerschaft von prädisponierenden Mutationen, Entwicklung eines Parkinsonoids unter Neuroleptika-Behandlung und dezenten motorischen Auffälligkeiten sowie Zeichen einer nigrostriatalen Störung in der Fluorodopa-PET (Behnke et al., 2009; Berg et al., 1999a; Berg et al., 2005b; Berg et al., 2010b; Brockmann et al., 2010; Bruggemann et al., 2011; Liepelt et al., 2011; Liepelt-Scarfone et al., 2011; Ruprecht-Dorfler et al., 2003; Schweitzer et al., 2007a; Schweitzer et al., 2007b; Stockner et al., 2009; Walter et al., 2007d; Walter et al., 2004b).

Die Etablierung von prä-klinischen Biomarkern zur Identifizierung von Individuen mit hohem Risiko für neurodegenerative Erkrankungen wie dem IPS ist von großer Bedeutung, da sich hier perspektivisch Möglichkeiten für frühe therapeutische Intervention bieten, deren Effekt wesentlich größer ausfallen könnte als in den fortgeschrittenen klinischen Stadien, weil der Nervenzelluntergang noch nicht so weit vorangeschritten ist (Olanow et al., 2012). Im Abschnitt 1.2.4 wurden die Herausforderungen bei der Selektion von Hoch-Risiko-Populationen durch prä-motorische Marker am Beispiel von Hyposmie dargestellt und die SN+ als ein vielversprechender Kandidat eines prä-motorischen Biomarkers vorgestellt. Mittlerweile liegen konkrete Daten zum Stellenwert der SN+ als Screening-Methode für prä-motorisches IPS vor:

In einer prospektiven, longitudinalen, multizentrischen Studie wurden gesunde Individuen (Alter >50 Jahre) zu Studienbeginn sowie drei und fünf Jahre später hinsichtlich inzidentellem IPS,

SN+ und anderer potentieller prä-motorischer Marker untersucht (Berg et al., 2013a; Berg et al., 2011). Fast 70% der 1847 Teilnehmer absolvierten beide Nachfolgeuntersuchungen und von den 21 Teilnehmern mit inzidentellem IPS hatten zu Beginn der Studie 82,4 % eine SN+ im Vergleich zu 17% bei Teilnehmern ohne inzidentelles IPS. Damit konnte die SN+ mit einem relativen Risiko von 20.4 für ein IPS innerhalb von fünf Jahren zwar als wichtiger Risikofaktor bestätigt werden, allerdings ist der positiv prädiktive Wert mit nur 6.5% sehr gering, was hauptsächlich an den vielen Individuen mit SN+ liegt, die im Studienzeitraum nicht an einem IPS erkrankten. (Für andere Risikofaktoren wie z.B. Hyposmie oder dezente motorische Auffälligkeiten zeigte sich eine ähnliche Situation mit relativ tiefen positiv prädiktiven Werten.) Daher folgern die Autoren, dass die TCS alleine als Screening-Verfahren nicht geeignet ist, was gut veranschaulicht wird, wenn man bedenkt, dass von 308 gesunden Individuen mit SN+ bei Studienbeginn nur 17 ein IPS entwickelten und der wesentlich größere Teil über fünf Jahre gesund blieb (Liepelt-Scarfone et al., 2013). Allerdings zeigte sich ein Anstieg des relativen Risikos, wenn mehrere potentielle Marker kombiniert wurden (z.B. SN+, Hyposmie und UPDRS >1), sodass gemäß den Lektionen aus den Studien zur Hyposmie und SN+ in zukünftigen prospektiven Untersuchungen nicht komplett gesunde, sondern vorselektierte Probanden mit bestimmten Risikokonstellationen eingeschlossen werden, um die Konversionsrate zu erhöhen (z.B. Alter >50 Jahre und zusätzlich REM-Schlaf-Verhaltensstörung, Hyposmie oder Depression), wobei die TCS weiterhin einen wichtigen Stellenwert einnimmt (Berg, 2012).

4.7 Limitationen

Für die vorliegende Arbeit gelten alle Limitationen, die für die TCS generell bestehen. Dazu gehören in erster Linie die begrenzte Verfügbarkeit eines ausreichend guten Schallfensters, ein vergleichsweise hohes Maß an Untersucher-Abhängigkeit und der Einfluss des Ultraschallsystems (Berg 2008). Vier Patienten (4%) hatten bilateral und weitere sieben unilateral ein insuffizientes Schallfenster (zusammen 12%), was ein vertretbarer Anteil ist, da 10-20 % der kaukasischen Bevölkerung unzureichende Schallverhältnisse aufweisen (Walter et al., 2007a). Obwohl die TCS von zwei erfahrenen, gegenüber den klinischen Daten geblindeten Untersuchern nach einem standardisierten Verfahren durchgeführt wurde und die Inter-Rater-Übereinstimmung der TCS als gut bzw. immerhin mäßig bis ausreichend gilt (van de Loo et al., 2010; Vlaar et al., 2011), kann ein gewisser Einfluss der Untersucher-Abhängigkeit auf die TCS-Resultate nicht ausgeschlossen werden. Um die Vergleichbarkeit der Messwerte mit Studien, die andere Ultraschallsysteme verwenden, zu gewährleisten, wurden die Messwerte der SN-Echogenität Laborintern referenziert und der Grenzwert der SN+ gemäß etablierter Kriterien berechnet (Berg et al., 2001b).

Die Zeit zwischen TCS und FP-CIT-SPECT betrug 34 ± 40 Tage (Median: 18 Tage, Range: 0-187 Tage), was bei Patienten mit größerem Abstand zu einer Verfälschung eines möglichen Zusammenhangs zwischen SN-Echogenität und FP-CIT BR geführt haben könnte. Da die mediane Dauer mit 18 Tagen relativ kurz ist, die SN-Echogenität über den Krankheitsverlauf sehr wahrscheinlich stabil bleibt (Behnke et al., 2013; Berg et al., 2005a; Mahlke et al., 2012) und die Progressionsrate des DAT-Verlust ca. 11 % pro Jahr beträgt (Marek et al., 2001), ist ein relevanter Einfluss des Zeitabstandes eher unwahrscheinlich, kann aber nicht ausgeschlossen werden.

Eine weitere Limitation dieser Arbeit sind Patienten mit unauffälligem Befund der FP-CIT-SPECT, die als „Scans without evidence of dopaminergic deficit“ (SWEDD) bezeichnet werden können. Der Begriff SWEDD wurde durch große klinische Interventionsstudien geprägt, die das präsynaptische dopaminerge Defizit zur Verlaufsbeurteilung heranzogen und bei 4-15 % der Patienten mit Parkinson-Krankheit normwertige Befunde verzeichneten (Menendez-Gonzalez et al., 2014). Interessanterweise war der Anteil an SWEDD umso höher, je kürzer die Krankheitsdauer war (Marek et al., 2014).

Die Prävalenz von SWEDD in der vorliegenden Arbeit beträgt nur 5%, und es handelt sich um leicht bis mittelgradig betroffene Patienten mit einer Krankheitsdauer von 2.9 ± 1.2 Jahren in den

HY-Stadien I (n=1) und II (n=4). Diese Patienten unterschieden sich in keinem Parameter außer natürlich der FP-CIT-SPECT von Patienten mit nachgewiesenem DAT-Defizit, wobei fraglich ist, wie gut die Aussagekraft des Tests angesichts der kleinen Gruppengröße ist. Bei einem dieser fünf SWEDD wurde im Befund vermerkt, dass visuell ein eindeutiger Nachweis eines asymmetrischen neurodegenerativen Parkinsonsyndroms mit seitenbetontem DAT-Defizit kontralateral zur klinischen stärker betroffenen Seite besteht, obwohl die BRASS-Analyse normal war. Weiter fiel auf, dass nur zwei der fünf SWEDD zum Zeitpunkt der Datenerhebung dopaminerge Medikamente erhielten, was ein indirekter Hinweis auf unzureichende L-Dopa-Responsivität sein könnte wie sie bei SWEDD beschrieben wurde (Fahn et al., 2004), aber letztlich ist der Grund dafür aus den vorliegenden Daten nicht ersichtlich.

Es stellt sich die Frage, ob es sich bei den SWEDD um Sonderfälle eines IPS handelt, die aus unklaren Gründen falsch-negative DAT-SPECT haben, oder ob es sich um andere Krankheitsbilder handelt, die sich zeitweise wie ein IPS präsentieren.

Es existiert eine Reihe von Hinweisen darauf, dass viele Patienten mit SWEDD eine andere Diagnose als IPS haben, wobei eine präzise diagnostische Einordnung dieser Patienten erst durch eine Beobachtung des klinischen Verlaufs möglich ist. So konnte gezeigt werden, dass die UPDRS bei 90 Parkinson-Patienten mit SWEDD nach 22 Monaten beinahe unverändert blieb, während Patienten mit DAT-Defizit hingegen eine deutliche Zunahme der UPDRS zeigten (Marek et al., 2014). Bei 72 dieser SWEDD erfolgte ebenfalls eine zweite DAT-SPECT, die bei 66 Patienten erneut einen Normalbefund zeigte (Marek et al., 2014). Die Untersucher, die gegenüber den bildgebenden Befunden geblindet waren, beließen die Diagnose eines IPS jedoch in 44 % der Fälle. Die häufigste alternative Diagnose bei den übrigen 54% war essentieller Tremor (17%). Darüber hinaus wurden u.a. 6 % vaskuläre, 3 % psychogene und 5 % atypische Parkinsonsyndrome sowie 2 % Normaldruckhydrozephalus diagnostiziert (Marek et al., 2014). Bei Patienten mit unklaren Tremorsyndromen, Zeichen von Parkinsonismus und SWEDD (n=30) wurde nach drei Jahren klinischer Verlaufsbeurteilung und Nachfolge-SPECT (bei 12 Patienten) neben vereinzelten anderen Diagnosen bei 20 % ein essentieller und bei 13 % ein dystoner Tremor diagnostiziert (Menendez-Gonzalez et al., 2014). Bei 17 % dieser 30 Patienten lautete die Diagnose zuletzt IPS, wobei fast alle davon eine pathologische Verlaufs-SPECT nach zwei Jahren hatten (Menendez-Gonzalez et al., 2014). Es existieren zudem Verlaufsbeobachtungen über 2-13 Jahre (MW=5.8) zu zehn SWEDD-Patienten mit dystonem Tremor (Bain, 2009; Schneider et al., 2007), und in acht weiteren Fällen zeigten SWEDD-Patienten keine IPS-typischen metaboli-

schen Veränderungen in der FDG-PET und kein einziges IPS, sondern gemischte andere Diagnosen nach einer Verlaufsbeurteilung von zwei Jahren (Eckert et al., 2007).

Diesen Hinweisen zufolge liegt nur bei einem geringen Anteil der Patienten mit SWEDD ein IPS vor, wobei die initial falsch-negativen Befunde im Verlauf pathologisch werden können, und essentielle oder dystone Tremores bilden den größten Anteil der alternativen Diagnosen.

Es stellt sich die Frage, ob das Vorliegen von SWEDD in dieser und in den Studien von Spiegel et al. (2006) und Doepp et al. (2008) für die fehlende Assoziation zwischen SN-Echogenität und DAT-Dichte von Bedeutung sein könnte, denn die Arbeit von Weise et al. (2009) enthält keine SWEDD. In den vorliegenden Daten wirkte sich der Ausschluss der fünf SWEDD-Patienten jedoch nicht auf die Ergebnisse der Korrelationsanalyse aus, was dagegen spricht, dass ein relevanter Einfluss der SWEDD auf die Beziehung zwischen SN-Echogenität und dopaminergem Defizit besteht.

In einer TCS-Studie wiesen Patienten mit SWEDD im Vergleich zu Patienten mit DAT-Defizit eine normale SN-Echogenität auf (Stockner et al., 2012). In den vorliegenden Daten zeigten die fünf Patienten mit SWEDD jedoch ähnliche SN-Echogenitäten wie Patienten mit DAT-Defizit und in einem Fall lag visuell ein pathologischer DAT-SPECT-Befund vor, was beides für die Diagnose eines IPS bei diesen Patienten spricht. Dennoch sind alternative Diagnosen bei diesen Patienten mit SWEDD möglich, da eine SN+ in geringerem Maße auch bei gesunden Individuen und differentialdiagnostisch wichtigen Krankheitsbildern nachweisbar ist (z.B. atypische Parkinsonsyndrome) und die vorliegende Querschnittsstudie keine Verlaufsbeurteilung der SWEDD-Patienten erlaubt.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden Daten zu 92 Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom (IPS) retrospektiv erhoben und analysiert, um die Hyperechogenität der Substantia nigra (SN+) in Relation zu demographischen und klinischen Parametern zu setzen und mit dem Ausmaß des dopaminergen Defizits zu korrelieren.

Die Prävalenz der SN+ betrug 85 %. Es konnte keine Assoziation zwischen der SN+ und den Parametern Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer, klinischer Subtyp, Krankheitsstadium nach Hoehn und Yahr (HY-Stadien) oder der motorischen Symptomatik (UPDRS III) nachgewiesen werden. Bei 95 % der Patienten lag ein pathologischer Befund in der FP-CIT-SPECT vor. Die Größe der SN-Echogenität korrelierte nicht mit der Dichte an Dopamintransportern (DAT), die das Ausmaß der nigrostriatalen Degeneration in der FP-CIT-SPECT reflektiert. Weiter korrelierte die SN-Echogenität nicht mit der L-Dopa-Äquivalenzdosis (LED) als indirektem Maß des dopaminergen Defizits. Darüber hinaus konnten im Gruppenvergleich zwischen Patienten mit SN+ und normwertiger SN-Echogenität keine Unterschiede bezüglich der klinischen oder dopaminerg-defizitären Parameter festgestellt werden. Umgekehrt zeigte sich eine inverse Assoziation zwischen der Menge an verbleibenden DAT in der FP-CIT-SPECT mit den klinischen Parametern und der LED.

Diese Ergebnisse stehen im Kontrast zu Weise et al. (2009), die eine Korrelation der SN-Echogenität mit den HY-Stadien und erstmals auch mit einer verminderten DAT-Dichte und einer größeren LED nachwies. Hingegen sind die vorliegenden Befunde in Übereinstimmung mit den vorangegangenen Arbeiten von Spiegel et al. (2006) und Doepp et al. (2008) sowie mit der neueren Studie von Bor-Seng-Shu et al. (2014), die ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen SN-Echogenität und Symptomatik sowie dem präsynaptischen dopaminergen Defizit, gemessen durch DAT-SPECT, zeigten.

Die fehlende Assoziation der SN+ mit den klinischen Parametern und der DAT-Dichte passt zu den Befunden von Berg et al. (2005), die zeigten, dass die SN-Echogenität über einen Krankheitsverlauf von fünf Jahren stabil bleibt, was mittlerweile durch weitere longitudinale Studien bei Patienten mit IPS und auch bei gesunden Personen bestätigt werden konnte (Behnke et al., 2013; Mahlke et al., 2012).

Ein differenzierter Vergleich der Arbeiten, die das Verhältnis zwischen SN+ und DAT-SPECT untersuchten, zeigte nur minimale Unterschiede in den Methoden und nur leicht unterschiedlich zusammengesetzte Studienkohorten. Dies lieferte zwar Hypothesen zur Entstehung der inkonsistenten Resultate, ermöglichte aber letztlich keine konklusive Erklärung.

Die vorgelegten Ergebnisse leisteten somit einen Beitrag zu einer bestehenden Kontroverse über die SN+ beim IPS und deren Beziehung zum Ausmaß der Symptome und des dopaminergen Defizits. Insgesamt besteht nun deutlich mehr Evidenz dafür, dass die SN+ ein Trait Marker des IPS ist, der über den Krankheitsverlauf stabil bleibt und nicht mit der klinischen oder neurodegenerativen Schwere assoziiert ist. Vor dem Hintergrund zahlreicher Hinweise auf eine erhöhte Vulnerabilität des nigrostriatalen Systems bei gesunden Individuen mit SN+ unterstreichen die Eigenschaften eines Trait Markers das Potential der SN+ als prä-motorischer Biomarker, der in Kombination mit anderen Risikofaktoren zur Erkennung von Individuen mit erhöhtem Risiko für ein idiopathisches Parkinson-Syndrom genutzt werden kann.

Literaturverzeichnis

Allen, R. P., Barker, P. B., Wehrl, F., Song, H. K., Earley, C. J. MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 2001;56(2):263-265.

Antonini, A., Leenders, K. L., Meier, D., et al. T2 relaxation time in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1993;43(4):697-700.

Arjona, A., García-López, M. T. Ultrasonografía de la sustancia negra en demencia por cuerpos de Lewy. *REV NEUROL* 2009;48:441-442

Asenbaum, S., Brucke, T., Pirker, W., et al. Imaging of dopamine transporters with iodine-123-beta-CIT and SPECT in Parkinson's disease. *J Nucl Med* 1997;38(1):1-6.

Ayton, S., Lei, P. Nigral iron elevation is an invariable feature of Parkinson's disease and is a sufficient cause of neurodegeneration. *Biomed Res Int* 2014(2014):581256.

Bain, P. G. Dystonic tremor presenting as parkinsonism: long-term follow-up of SWEDDs. *Neurology* 2009;72(16):1443-1445.

Bassetti, C. L. Nonmotor disturbances in Parkinson's disease. *Neurodegener Dis* 2011;8(3):95-108.

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* 1995;45(1):182-184.

Behnke, S., Double, K. L., Duma, S., et al. Substantia nigra echomorphology in the healthy very old: Correlation with motor slowing. *Neuroimage* 2007;34(3):1054-1059.

Behnke, S., Runkel, A., Kassar, H. A., et al. Long-term course of substantia nigra hyperechogenicity in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013;28(4):455-459.

Behnke, S., Schroeder, U., Dillmann, U., et al. Hyperechogenicity of the substantia nigra in healthy controls is related to MRI changes and to neuronal loss as determined by F-Dopa PET. *Neuroimage* 2009;47(4):1237-1243.

Benamer, H. T., Oertel, W. H., Patterson, J., et al. Prospective study of presynaptic dopaminergic imaging in patients with mild parkinsonism and tremor disorders: part 1. Baseline and 3-month observations. *Mov Disord* 2003;18(9):977-984.

Benamer, H. T., Patterson, J., Grosset, D. G., et al. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [123I]-FP-CIT SPECT imaging: the [123I]-FP-CIT study group. *Mov Disord* 2000;15(3):503-510.

Benamer, H. T., Patterson, J., Wyper, D. J., et al. Correlation of Parkinson's disease severity and duration with 123I-FP-CIT SPECT striatal uptake. *Mov Disord* 2000;15(4):692-698.

- Berendse, H. W., Ponsen, M. M. Diagnosing premotor Parkinson's disease using a two-step approach combining olfactory testing and DAT SPECT imaging. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15 Suppl 3:26-30.
- Berg, D. Biomarkers for the early detection of Parkinson's and Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis* 2008a;5(3-4):133-136.
- Berg, D. Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurology* 2008b;7:1044-1055.
- Berg, D. Substantia nigra hyperechogenicity is a risk marker of Parkinson's disease: yes. *J Neural Transm* 2011;118(4):613-619.
- Berg, D. Is pre-motor diagnosis possible? The European experience. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18 Suppl 1:195-198.
- Berg, D., Becker, G., Zeiler, B., et al. Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound. *Neurology* 1999a;53(5):1026-1031.
- Berg, D., Behnke, S., Seppi, K., et al. Enlarged hyperechogenic substantia nigra as a risk marker for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013a;28(2):216-219.
- Berg, D., Godau, J., Riederer, P., Gerlach, M., Arzberger, T. Microglia activation is related to substantia nigra echogenicity. *J Neural Transm* 2010a;117(11):1287-1292.
- Berg, D., Grote, C., Rausch, W. D., et al. Iron accumulation in the substantia nigra in rats visualized by ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1999b;25(6):901-904.
- Berg, D., Jabs, B., Merschorf, 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* 2001a;50(6):463-467.
- Berg, D., Lang, A. E., Postuma, R. B., et al. Changing the research criteria for the diagnosis of Parkinson's disease: obstacles and opportunities. *Lancet Neurol* 2013b;12(5):514-524.
- Berg, D., Marek, K., Ross, G. W., Poewe, W. Defining at-risk populations for Parkinson's disease: lessons from ongoing studies. *Mov Disord* 2012;27(5):656-665.
- 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* 2005a;20(3):383-385.
- 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* 2002;59(6):999-1005.
- Berg, D., Schweitzer, K. J., Leitner, P., et al. Type and frequency of mutations in the LRRK2 gene in familial and sporadic Parkinson's disease*. *Brain* 2005b;128(Pt 12):3000-3011.
- Berg, D., Seppi, K., Behnke, S., et al. Enlarged substantia nigra hyperechogenicity and risk for Parkinson disease: a 37-month 3-center study of 1847 older persons. *Arch Neurol* 2011;68(7):932-937.

- Berg, D., Seppi, K., Liepelt, I., et al. Enlarged hyperechogenic substantia nigra is related to motor performance and olfaction in the elderly. *Mov Disord* 2010b;25(10):1464-1469.
- Berg, D., Siefker, C., Becker, G. Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. *J Neurol* 2001b;248(8):684-689.
- Berg, D., Siefker, C., Ruprecht-Dorfler, P., Becker, G. Relationship of substantia nigra echogenicity and motor function in elderly subjects. *Neurology* 2001c;56(1):13-17.
- Bezard, E., Gross, C. E., Brotchie, J. M. Presymptomatic compensation in Parkinson's disease is not dopamine-mediated. *Trends Neurosci* 2003;26(4):215-221.
- Birkmayer, W., Hornykiewicz, O. [The L-3,4-dioxyphenylalanine (DOPA)-effect in Parkinson-akinesia]. *Wien Klin Wochenschr* 1961;73:787-788.
- Booij, J., Kemp, P. Dopamine transporter imaging with [(123)I]FP-CIT SPECT: potential effects of drugs. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35(2):424-438.
- Booij, J., Tissingh, G., Winogrodzka, A., et al. Practical benefit of [123I]FP-CIT SPET in the demonstration of the dopaminergic deficit in Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med* 1997;24(1):68-71.
- Bor-Seng-Shu, E., Pedroso, J. L., Felicio, A. C., et al. Substantia nigra echogenicity and imaging of striatal dopamine transporters in Parkinson's disease: A cross-sectional study. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20(5):477-481.
- Braak, H., Del Tredici, K., Rub, U., et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24(2):197-211.
- Brockmann, K., Hagenah, J. TCS in monogenic forms of Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol* 2010;90:157-164.
- Bruggemann, N., Hagenah, J., Stanley, K., et al. Substantia nigra hyperechogenicity with LRRK2 G2019S mutations. *Mov Disord* 2011;26(5):885-888.
- Charcot, J. M. De la paralysie agitante. In *Oeuvres Complètes (t 1) Leçons sur les maladies du système nerveux*. A Delahaye, Paris 1872;155-188.
- Chaudhuri, K. R., Healy, D. G., Schapira, A. H., National Institute for Clinical, E. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006;5(3):235-245.
- de Rijk, M. C., Launer, L. J., Berger, K., et al. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology* 2000;54(11 Suppl 5):S21-23.
- DelleDonne, A., Klos, K. J., Fujishiro, H., et al. Incidental Lewy body disease and preclinical Parkinson disease. *Arch Neurol* 2008;65(8):1074-1080.
- Deuschl, G., Fogel, W., Hahne, M., et al. Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *J Neurol* 2002;249 Suppl 3:III/36-39.

Deuschl, G., Schade-Brittinger, C., Krack, P., et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006;355(9):896-908.

Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Parkinson-Syndrome: Diagnostik und Therapie (zuletzt aufgerufen 2.5.14, http://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2008/archiv/ll08kap_009.pdf)

Dexter, D. T., Wells, F. R., Agid, F., et al. Increased nigral iron content in postmortem parkinsonian brain. *Lancet* 1987;2(8569):1219-1220.

Doepf, F., Plotkin, M., Siegel, L., et al. Brain parenchyma sonography and 123I-FP-CIT SPECT in Parkinson's disease and essential tremor. *Mov Disord* 2008;23(3):405-410.

Doty, R. L., Stern, M. B., Pfeiffer, C., Gollomp, S. M., Hurtig, H. I. Bilateral olfactory dysfunction in early stage treated and untreated idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55(2):138-142.

Double, K. L., Todd, G., Duma, S. R. Pathophysiology of transcranial sonography signal changes in the human substantia nigra. *Int Rev Neurobiol* 2010;90:107-120.

Eckert, T., Feigin, A., Lewis, D. E., et al. Regional metabolic changes in parkinsonian patients with normal dopaminergic imaging. *Mov Disord* 2007;22(2):167-173.

Eggers, C., Kahraman, D., Fink, G. R., Schmidt, M., Timmermann, L. Akinetic-rigid and tremor-dominant Parkinson's disease patients show different patterns of FP-CIT single photon emission computed tomography. *Mov Disord* 2011;26(3):416-423.

Eggers, C., Pedrosa, D. J., Kahraman, D., et al. Parkinson subtypes progress differently in clinical course and imaging pattern. *PLoS One* 2012;7(10):e46813.

Fahn, S., Oakes, D., Shoulson, I., et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004;351(24):2498-2508.

Fearnley, J. M., Lees, A. J. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991;114 (Pt 5):2283-2301.

Felicio, A. C., Moriyama, T. S., Godeiro-Junior, C., et al. Higher dopamine transporter density in Parkinson's disease patients with depression. *Psychopharmacology (Berl)* 2010;211(1):27-31.

Gaenslen, A., Unmuth, B., Godau, J., et al. The specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a prospective blinded study. *Lancet Neurol* 2008;7(5):417-424.

Gasser, T., Hardy, J., Mizuno, Y. Milestones in PD genetics. *Mov Disord* 2011;26(6):1042-1048.

Gelb, D. J., Oliver, E., Gilman, S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999;56(1):33-39.

Gelman, N., Gorell, J. M., Barker, P. B., et al. MR imaging of human brain at 3.0 T: preliminary report on transverse relaxation rates and relation to estimated iron content. *Radiology* 1999;210(3):759-767.

- Gibb, W. R., Lees, A. J. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51(6):745-752.
- Godau, J., Klose, U., Di Santo, A., Schweitzer, K., Berg, D. Multiregional brain iron deficiency in restless legs syndrome. *Mov Disord* 2008;23(8):1184-1187.
- Goetz, C. G. The history of Parkinson's disease: early clinical descriptions and neurological therapies. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2011;1(1):a008862.
- Goetz, C. G., Emre, M., Dubois, B. Parkinson's disease dementia: definitions, guidelines, and research perspectives in diagnosis. *Ann Neurol* 2008;64 Suppl 2:81-92.
- Goetz, C. G., Poewe, W., Rascol, O., et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord* 2004;19(9):1020-1028.
- Groger, A., Berg, D. Does structural neuroimaging reveal a disturbance of iron metabolism in Parkinson's disease? Implications from MRI and TCS studies. *J Neural Transm* 2012;119(12):1523-1528.
- Hagenah, J. M., Becker, B., Bruggemann, N., et al. Transcranial sonography findings in a large family with homozygous and heterozygous PINK1 mutations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(9):1071-1074.
- Hawkes, C. H., Shephard, B. C., Daniel, S. E. Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62(5):436-446.
- Hindle, J. V., Martyr, A., Clare, L. Cognitive reserve in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20(1):1-7.
- Hochstrasser, H., Bauer, P., Walter, U., et al. Ceruloplasmin gene variations and substantia nigra hyperechogenicity in Parkinson disease. *Neurology* 2004;63(10):1912-1917.
- Hoehn, M. M., Yahr, M. D. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17(5):427-442.
- Hoepfner, J., Prudente-Morrissey, L., Herpertz, S. C., Benecke, R., Walter, U. Substantia nigra hyperechogenicity in depressive subjects relates to motor asymmetry and impaired word fluency. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009;259(2):92-97.
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., Lees, A. J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55(3):181-184.
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Lees, A. J. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology* 2001;57(8):1497-1499.
- Ichise, M., Kim, Y. J., Ballinger, J. R., et al. SPECT imaging of pre- and postsynaptic dopaminergic alterations in L-dopa-untreated PD. *Neurology* 1999;52(6):1206-1214.
- Iranzo, A., Molinuevo, J. L., Santamaria, J., et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol* 2006;5(7):572-577.

- Jain, S. Multi-organ autonomic dysfunction in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17(2):77-83.
- Jankovic, J., Kapadia, A. S. Functional decline in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2001;58(10):1611-1615.
- Jellinger, K. A. Neurodegenerative Erkrankungen (ZNS) - eine aktuelle Übersicht. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2005;6(1):9-18.
- Jenner, P., Olanow, C. W. Oxidative stress and the pathogenesis of Parkinson's disease. *Neurology* 1996;47(6 Suppl 3):161-170.
- Kagi, G., Bhatia, K. P., Tolosa, E. The role of DAT-SPECT in movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81(1):5-12.
- Koch, W., Radau, P. E., Hamann, C., Tatsch, K. Clinical testing of an optimized software solution for an automated, observer-independent evaluation of dopamine transporter SPECT studies. *J Nucl Med* 2005;46(7):1109-1118.
- Kolevski, G., Petrov, I., Petrova, V. Transcranial sonography in the evaluation of Parkinson disease. *J Ultrasound Med* 2007;26(4):509-512.
- Laasonen-Balk, T., Kuikka, J., Viinamaki, H., et al. Striatal dopamine transporter density in major depression. *Psychopharmacology (Berl)* 1999;144(3):282-285.
- Lees, A. J., Hardy, J., Revesz, T. Parkinson's disease. *Lancet* 2009;373(9680):2055-2066.
- Liepelt, I., Behnke, S., Schweitzer, K., et al. Pre-motor signs of PD are related to SN hyperechogenicity assessed by TCS in an elderly population. *Neurobiol Aging* 2011;32(9):1599-1606.
- Liepelt-Scarfone, I., Behnke, S., Godau, J., et al. Relation of risk factors and putative premotor markers for Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2011;118(4):579-585.
- Liepelt-Scarfone, I., Gauss, K., Maetzler, W., et al. Evaluation of progression markers in the premotor phase of Parkinson's disease: the progression markers in the premotor phase study. *Neuroepidemiology* 2013;41(3-4):174-182.
- Limousin, P., Pollak, P., Benazzouz, A., et al. Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet* 1995;345(8942):91-95.
- Lobsien, E., Schreiner, S., Plotkin, M., et al. No correlation of substantia nigra echogenicity and nigrostriatal degradation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012;27(3):450-453.
- Mahlknecht, P., Stockner, H., Nocker, M., et al. A follow-up study of substantia nigra echogenicity in healthy adults. *Mov Disord* 2012;27(9):1196-1197.
- Marek, K., Innis, R., van Dyck, C., et al. [123I]beta-CIT SPECT imaging assessment of the rate of Parkinson's disease progression. *Neurology* 2001;57(11):2089-2094.
- Marek, K., Seibyl, J., Eberly, S., et al. Longitudinal follow-up of SWEDD subjects in the PRECEPT Study. *Neurology* 2014;82(20):1791-1797

- Menendez-Gonzalez, M., Tavares, F., Zeidan, N., Salas-Pacheco, J. M., Arias-Carrion, O. Diagnoses behind patients with hard-to-classify tremor and normal DaT-SPECT: a clinical follow up study. *Front Aging Neurosci* 2014;6:56.
- Mochizuki, H., Yasuda, T. Iron accumulation in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2012;119(12):1511-1514.
- Morton, R. J., Guy, M. J., Clauss, R., et al. Comparison of different methods of DatSCAN quantification. *Nucl Med Commun* 2005;26(12):1139-1146.
- Nandhagopal, R., Kuramoto, L., Schulzer, M., et al. Longitudinal progression of sporadic Parkinson's disease: a multi-tracer positron emission tomography study. *Brain* 2009;132(Pt 11):2970-2979.
- Niehaus, L., Boelmans, K. Diagnosis of Parkinson's disease--transcranial sonography in relation to MRI. *Int Rev Neurobiol* 2010;90(63-79).
- Obeso, J. A., Rodriguez-Oroz, M. C., Goetz, C. G., et al. Missing pieces in the Parkinson's disease puzzle. *Nat Med* 2010;16(6):653-661.
- Obeso, J. A., Rodriguez-Oroz, M. C., Lanciego, J. L., Rodriguez Diaz, M. How does Parkinson's disease begin? The role of compensatory mechanisms. *Trends Neurosci* 2004;27(3):125-127; author reply 127-128.
- Olanow, C. W. The pathogenesis of cell death in Parkinson's disease--2007. *Mov Disord* 2007;22 Suppl 17:335-342.
- Olanow, C. W., Obeso, J. A. The significance of defining preclinical or prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012;27(5):666-669.
- Palmer, S. J., Ng, B., Abugharbieh, R., Eigenraam, L., McKeown, M. J. Motor reserve and novel area recruitment: amplitude and spatial characteristics of compensation in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 2009;29(11):2187-2196.
- Park, A., Stacy, M. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol* 2009;256 Suppl 3:293-298.
- Pirker, W. Correlation of dopamine transporter imaging with parkinsonian motor handicap: how close is it? *Mov Disord* 2003;18 Suppl 7:43-51.
- Plotkin, M., Amthauer, H., Klaffke, S., et al. Combined 123I-FP-CIT and 123I-IBZM SPECT for the diagnosis of parkinsonian syndromes: study on 72 patients. *J Neural Transm* 2005;112(5):677-692.
- Poewe, W. The natural history of Parkinson's disease. *J Neurol* 2006;253 Suppl 7:VII/2-6.
- Ponsen, M. M., Stoffers, D., Booij, J., et al. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004;56(2):173-181.
- Postuma, R. B., Aarsland, D., Barone, P., et al. Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012;27(5):617-626.

- Rajput, A. H., Rozdilsky, B., Rajput, A. Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism--a prospective study. *Can J Neurol Sci* 1991;18(3):275-278.
- Rajput, A. H., Sitte, H. H., Rajput, A., et al. Globus pallidus dopamine and Parkinson motor subtypes: clinical and brain biochemical correlation. *Neurology* 2008;70(16 Pt 2):1403-1410.
- Rajput, A. H., Voll, A., Rajput, M. L., Robinson, C. A., Rajput, A. Course in Parkinson disease subtypes: A 39-year clinicopathologic study. *Neurology* 2009;73(3):206-212.
- Rinne, J. O., Kuikka, J. T., Bergstrom, K. A., Rinne, U. K. Striatal dopamine transporter in different disability stages of Parkinson's disease studied with [(123)I]beta-CIT SPECT. *Parkinsonism Relat Disord* 1995;1(1):47-51.
- Ross, G. W., Petrovitch, H., Abbott, R. D., et al. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2008;63(2):167-173.
- Rossi, C., Frosini, D., Volterrani, D., et al. Differences in nigro-striatal impairment in clinical variants of early Parkinson's disease: evidence from a FP-CIT SPECT study. *Eur J Neurol* 2010;17(4):626-630.
- Ruprecht-Dorfler, P., Berg, D., Tucha, O., et al. Echogenicity of the substantia nigra in relatives of patients with sporadic Parkinson's disease. *Neuroimage* 2003;18(2):416-422.
- Schapira, A. H., Schrag, A. Parkinson disease: Parkinson disease clinical subtypes and their implications. *Nat Rev Neurol* 2011;7(5):247-248.
- Scherfler, C., Nocker, M. Dopamine transporter SPECT: how to remove subjectivity? *Mov Disord* 2009;24 (Suppl 2):721-724.
- Schmidauer, C., Sojer, M., Seppi, K., et al. Transcranial ultrasound shows nigral hypoechogenicity in restless legs syndrome. *Ann Neurol* 2005;58(4):630-634.
- Schneider, S. A., Edwards, M. J., Mir, P., et al. Patients with adult-onset dystonic tremor resembling parkinsonian tremor have scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDDs). *Mov Disord* 2007;22(15):2210-2215.
- Schuepbach, W. M., Rau, J., Knudsen, K., et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 2013;368(7):610-622.
- Schweitzer, K. J., Behnke, S., Liepelt, I., et al. Cross-sectional study discloses a positive family history for Parkinson's disease and male gender as epidemiological risk factors for substantia nigra hyperechogenicity. *J Neural Transm* 2007a;114(9):1167-1171.
- Schweitzer, K. J., Brussel, T., Leitner, P., et al. Transcranial ultrasound in different monogenetic subtypes of Parkinson's disease. *J Neurol* 2007b;254(5):613-616.
- Seibyl, J. P., Marek, K., Sheff, K., et al. Iodine-123-beta-CIT and iodine-123-FPCIT SPECT measurement of dopamine transporters in healthy subjects and Parkinson's patients. *J Nucl Med* 1998;39(9):1500-1508.

- Seibyl, J. P., Marek, K. L., Quinlan, D., et al. Decreased single-photon emission computed tomographic [¹²³I]beta-CIT striatal uptake correlates with symptom severity in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995;38(4):589-598.
- Selikhova, M., Williams, D. R., Kempster, P. A., et al. A clinico-pathological study of subtypes in Parkinson's disease. *Brain* 2009;132(Pt 11):2947-2957.
- Siderowf, A., Jennings, D., Eberly, S., et al. Impaired olfaction and other prodromal features in the Parkinson At-Risk Syndrome Study. *Mov Disord* 2012a;27(3):406-412.
- Siderowf, A., Lang, A. E. Premotor Parkinson's disease: concepts and definitions. *Mov Disord* 2012b;27(5):608-616.
- Sommer, U., Hummel, T., Cormann, K., et al. Detection of presymptomatic Parkinson's disease: combining smell tests, transcranial sonography, and SPECT. *Mov Disord* 2004;19(10):1196-1202.
- Sossi, V., de la Fuente-Fernandez, R., Schulzer, M., et al. Dopamine transporter relation to dopamine turnover in Parkinson's disease: a positron emission tomography study. *Ann Neurol* 2007;62(5):468-474.
- Spiegel, J., Hellwig, D., Mollers, M. O., et al. Transcranial sonography and [¹²³I]FP-CIT SPECT disclose complementary aspects of Parkinson's disease. *Brain* 2006;129(Pt 5):1188-1193.
- Spiegel, J., Hellwig, D., Samnick, S., et al. Striatal FP-CIT uptake differs in the subtypes of early Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2007;114(3):331-335.
- Spillantini, M. G., Schmidt, M. L., Lee, V. M., et al. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 1997;388(6645):839-840.
- Stern, Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia* 2009;47(10):2015-2028.
- Stockner, H., Iranzo, A., Seppi, K., et al. Midbrain hyperechogenicity in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov Disord* 2009;24(13):1906-1909.
- Stockner, H., Schwingenschuh, P., Djamshidian, A., et al. Is transcranial sonography useful to distinguish scans without evidence of dopaminergic deficit patients from Parkinson's disease? *Mov Disord* 2012;27(9):1182-1185
- Tabbal, S. D., Tian, L., Karimi, M., et al. Low nigrostriatal reserve for motor parkinsonism in nonhuman primates. *Exp Neurol* 2012;237(2):355-362.
- Tsai, C. F., Wu, R. M., Huang, Y. W., et al. Transcranial color-coded sonography helps differentiation between idiopathic Parkinson's disease and vascular parkinsonism. *J Neurol* 2007;254(4):501-507.
- van de Loo, S., Walter, U., Behnke, S., et al. Reproducibility and diagnostic accuracy of substantia nigra sonography for the diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81(10):1087-1092.

Van Laere, K., De Ceuninck, L., Dom, R., et al. Dopamine transporter SPECT using fast kinetic ligands: 123I-FP-beta-CIT versus 99mTc-TRODAT-1. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31(8):1119-1127.

Van Laere, K. J., Warwick, J., Versijpt, J., et al. Analysis of clinical brain SPECT data based on anatomic standardization and reference to normal data: an ROC-based comparison of visual, semiquantitative, and voxel-based methods. *J Nucl Med* 2002;43(4):458-469.

Vingerhoets, F. J., Schulzer, M., Calne, D. B., Snow, B. J. Which clinical sign of Parkinson's disease best reflects the nigrostriatal lesion? *Ann Neurol* 1997;41(1):58-64.

Vlaar, A. M., Bouwmans, A., Mess, W. H., Tromp, S. C., Weber, W. E. Transcranial duplex in the differential diagnosis of parkinsonian syndromes: a systematic review. *J Neurol* 2009;256(4):530-538.

Vlaar, A. M., Tromp, S. C., Weber, W. E., Hustinx, R. M., Mess, W. H. The reliability of transcranial duplex scanning in parkinsonian patients: comparison of different observers and ultrasound systems. *Ultraschall Med* 2011;32 Suppl 1(S83-88).

Walter, U., Behnke, S., Eyding, J., et al. Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: state of the art. *Ultrasound Med Biol* 2007a;33(1):15-25.

Walter, U., Dressler, D., Probst, T., et al. Transcranial brain sonography findings in discriminating between parkinsonism and idiopathic Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007b;64(11):1635-1640.

Walter, U., Dressler, D., Wolters, A., et al. Sonographic discrimination of corticobasal degeneration vs progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2004a;63(3):504-509.

Walter, U., Dressler, D., Wolters, A., Wittstock, M., Benecke, R. Transcranial brain sonography findings in clinical subgroups of idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007c;22(1):48-54.

Walter, U., Dressler, D., Wolters, A., et al. Sonographic discrimination of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. *J Neurol* 2006;253(4):448-454.

Walter, U., Hoepfner, J., Prudente-Morrissey, L., et al. Parkinson's disease-like midbrain sonography abnormalities are frequent in depressive disorders. *Brain* 2007d;130(Pt 7):1799-1807.

Walter, U., Klein, C., Hilker, R., et al. Brain parenchyma sonography detects preclinical parkinsonism. *Mov Disord* 2004b;19(12):1445-1449.

Walter, U., Wagner, S., Horowski, S., Benecke, R., Zettl, U. K. Transcranial brain sonography findings predict disease progression in multiple sclerosis. *Neurology* 2009;73(13):1010-1017.

Weise, D., Lorenz, R., Schliesser, M., et al. Substantia nigra echogenicity: A structural correlate of functional impairment of the dopaminergic striatal projection in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24(11):1669-1675.

Weng, Y. H., Yen, T. C., Chen, M. C., et al. Sensitivity and specificity of 99mTc-TRODAT-1 SPECT imaging in differentiating patients with idiopathic Parkinson's disease from healthy subjects. *J Nucl Med* 2004;45(3):393-401.

Zecca, L., Berg, D., Arzberger, T., et al. In vivo detection of iron and neuromelanin by transcranial sonography: a new approach for early detection of substantia nigra damage. *Mov Disord* 2005;20(10):1278-1285.

Zigmond, M. J., Berger, T. W., Grace, A. A., Stricker, E. M. Compensatory responses to nigrostriatal bundle injury. Studies with 6-hydroxydopamine in an animal model of parkinsonism. *Mol Chem Neuropathol* 1989;10(3):185-200.

Anhang

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

| | Seitenzahl |
|-------------|--|
| Abb. 1.1 | Darstellung der postsynaptischen Dopamintransporter mit FP-CIT-SPECT 7 |
| Abb. 1.2 | Transkranielle Sonographie der Substantia nigra 11 |
| Abb. 2.1 | Transtemporales Schallfenster und Schallebene in der TCS 22 |
| Abb. 2.2 | Anatomie und Echogenität der mesenzephalen Strukturen in der TCS 23 |
| Abb. 3.1 | SN-Echogenität in den HY-Stadien 32 |
| Abb. 3.2 | FP-CIT-SPECT in den HY-Stadien 35 |
| Abb. 3.3 | Beziehung zwischen SN+ und UPDRS III 36 |
| Abb. 3.4 | Beziehung zwischen SN+ und L-Dopa-Äquivalenzdosis 37 |
| Abb. 3.5 | Beziehung zwischen FP-CIT-SPECT und UPDRS III 39 |
| Abb. 3.6 | Beziehung zwischen FP-CIT-SPECT und L-Dopa-Äquivalenzdosis 39 |
| Abb. 3.7 | Beziehung zwischen SN+ und FP-CIT-SPECT 41 |
| Abb. 3.8 | Beziehung zwischen SN+ und FP-CIT-SPECT kontralateral zur klinisch stärker betroffenen Seite 42 |
| | |
| Tabelle 2.1 | L-Dopa-Äquivalenzdosis 20 |
| Tabelle 3.1 | Demographische Basisdaten und klinische Parameter im Gesamtkollektiv und in den Stadien nach Hoehn und Yahr 28 |
| Tabelle 3.2 | Beziehungen zwischen den klinischen Parametern und Alter 29 |
| Tabelle 3.3 | Ergebnisse der TCS im Gesamtkollektiv und in den HY-Stadien 31 |
| Tabelle 3.4 | Ergebnisse der FP-CIT-SPECT im Gesamtkollektiv und in den HY-Stadien 34 |
| Tabelle 3.5 | Korrelation der FP-CIT BR mit klinischen Parametern und Alter 38 |
| Tabelle 3.6 | Patienten mit hyperechogener und normoechogener SN-Echogenität 43 |
| Tabelle 4.1 | Demographische und klinische Merkmale der TCS-SPECT-Vergleichsarbeiten 54 |
| Tabelle 4.2 | Befunde und Anwendung der TCS in den TCS-SPECT-Vergleichsarbeiten 56 |
| Tabelle 4.3 | Befunde und Anwendung der DAT- SPECT in den TCS-SPECT-Vergleichsarbeiten 58 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------------------|---|
| ¹⁸ F-FDG | ¹⁸ Fluor-Fluorodeoxyglucose |
| ¹⁸ F-DOPA | ¹⁸ Fluor-6-Fluoro-DOPA |
| ¹²³ I-FP-CIT | ¹²³ Iod-N-ω-Fluoropropyl-2β-Carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl)-Nortropan |
| ⁹⁹ Tc | ⁹⁹ Technetium |
| AR | akinetisch-rigider Subtyp |
| BR | Bindungsrate |
| COMT | Catechol-O-Methyltransferase |
| CT | Computer Tomographie |
| CURS | Columbia University Rating Scale |
| D2-Rezeptor | (postsynaptischer) Dopaminrezeptor vom Typ 2 |
| DAT | (präsynaptischer) Dopamintransporter |
| DLB | Lewy-Body-Demenz |
| FWHM | full width at half maximum |
| IPS | Idiopathisches Parkinsonsyndrom |
| k. A. | keine Angaben |
| L-Dopa | Levo-Dopa |
| LRRK2 | Leucine-rich repeat kinase 2 |
| m | männlich |
| MAO | Mono-Amin-Oxidase |
| MRT | Magnet Resonanz Tomographie |
| MPTP | 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (ein Neurotoxin) |
| MW | Mittelwert |
| MX | Äquivalenz- oder gemischter Subtyp |
| n | Anzahl |
| PET | Positronenemissionstomographie |
| PINK1 | PTEN-induced putative kinase 1 |
| REM | Rapid-Eye-Movement |
| RLS | Restless-Legs-Syndrom |
| ROI | Region-of-Interest |
| SN | Substantia nigra |
| SN+ | Hyperechogenität der Substantia nigra |
| SPECT | Single-Photon-Emissionstomographie |
| SD | Standardabweichung |
| TCS | Transkranielle Sonographie |
| TD | Tremor-dominanter Subtyp |
| UPDRS | Unified Parkinson's Disease Rating Scale |
| w | weiblich |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |
| dB | Dezibell |
| keV | kilo Elektronenvolt |
| MBq | MegaBecquerel |
| mg/d | Milligramm pro Tag |
| MHz | Megahertz |

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Simon Jakob Schreiner, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: **Die Echogenität der Substantia nigra in der transkraniellen Sonographie bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom: Relation zum Ausmaß des dopaminergen Defizits und der Krankheitsschwere** selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abb.en, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an etwaig erfolgten Publikationen

Simon Jakob Schreiner hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Elmar Lobsien, Simon Schreiner, Michail Plotkin, Andreas Kupsch, Stephan J. Schreiber, Florian Doepp, **No Correlation of Substantia Nigra Echogenicity and Nigrostriatal Degradation in Parkinson's Disease**, Movement Disorders, 2012

Beitrag im Einzelnen (bitte kurz ausführen):

- Datenerhebung
- Mitarbeit bei der statistischen Auswertung
- Mitarbeit an Text, Tabelle und Abbildung
- Korrekturarbeiten im Rahmen der Revision

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Curriculum Vitae

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

1. Publikationen und Konferenzbeiträge im Rahmen der Doktorarbeit:

Originalarbeiten

E. Lobsien, S. J. Schreiner, M. Plotkin, A. Kupsch, S. J. Schreiber, F. Doepp, No correlation of substantia nigra echogenicity and nigrostriatal degradation in Parkinson`s disease.

Mov Disord 2012 Mar; 27(3):450-453. doi:10.1002/mds.24070

Konferenzbeiträge – Präsentationen

S. J. Schreiner, E. Lobsien, M. Plotkin, A. Kupsch, S. J. Schreiber, F. Doepp, Hyperechogenicity of the substantia nigra in idiopathic Parkinson`s disease does not correlate with dopaminergic degeneration as shown by FP-CIT-SPECT, 15th meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics (ESNCH), 22.-25.05.2010, Madrid, Spanien

S. J. Schreiner, E. Lobsien, M. Plotkin, A. Kupsch, S. J. Schreiber, F. Doepp Hyperechogenicity of the substantia nigra is not associated with nigro-striatal degeneration and disease severity. 21st European Students` Conference, 14.-17.10.2010, Berlin, Deutschland

Konferenzbeiträge – Poster

E. Lobsien, S. J. Schreiner, M. Plotkin, A. Kupsch, S. J. Schreiber, F. Doepp, No correlation between Substantia nigra (SN) hyperechogenicity and dopaminergic degeneration measured by FP-CIT-SPECT in idiopathic parkinson`s disease (IPD). Deutscher Parkinson Kongress, 10.-12.03.2011, Kiel, Deutschland

2. Publikationen und Konferenzbeiträge außerhalb der Doktorarbeit:

Originalarbeiten

S. Steininger, X. Liu, A. Gietl, M. Wyss, S. J. Schreiner, V. Treyer, A. Kälin, S. E. Leh, A. Buck, R. M. Nitsch, K. P. Prüssmann, C. Hock, P. G. Unschuld, Cortical Amyloid Beta in Cognitively Normal Elderly Adults is Associated with Decreased Network Efficiency within the Cerebro-Cerebellar System. *Front. Aging Neurosci* 2014 Mar 18;6:52.doi:10.3389/fnagi.2014.00052

S. J. Schreiner*, X. Liu*, A. Gietl, S. C. Steininger, M. Wyss, A. Buck, S. E. Leh, I.B. Meier, R. M. Nitsch, K.P. Prüssmann, C. Hock, A. Henning, P. G. Unschuld, Regional Fluid-Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) at 7 Tesla is associated with Amyloid-beta Load in Hippocampus and Brainstem of Cognitively Normal Elderly Subjects. *Front. Aging Neurosci* 6:240.doi:10.3389/fnagi.2014.00240

I.B. Meier, S. J. Schreiner, S.C. Steininger, M. Wyss, A. Gietl, A. Kaelin, S. Leh, R.M. Nitsch, K.P. Prüssmann, C. Hock, A.M. Brickman, P.G. Unschuld, Lobar cerebral microbleeds identified by 7 Tesla Magnetic Resonance Imaging (MRI) indicate decreased visuospatial executive functioning in cognitively healthy older adults. (submitted 11/2014, *Neuroscience Letters*)

Konferenzbeiträge – Präsentationen

S. J. Schreiner*, T. Kirchner*, A. Gietl, S. C. Steininger, M. Wyss, A. Buck, S. E. Leh, R. M. Nitsch, K. Prüssmann, C. Hock, A. Henning, P. G. Unschuld, 7 Tesla Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging (MRSI) of Abeta-related Brain Metabolism in Cognitively Normal Elderly Adults. DGPPN-Kongress, 27.-30.11.2013, Berlin, Deutschland

J.M. Van Bergen, X. Li, M. Wyss, S. J. Schreiner, S. C. Steininger, A. F. Gietl, V. Treyer, S. E. Leh, F. Buck, J. Hua, R. Nitsch, K. P. Pruessmann, P.C.M. Van Zijl, C. Hock, P. G. Unschuld, Regional cerebral iron concentrations as indicated by magnetic susceptibilities measured with Quantitative Susceptibility Mapping (QSM) at 7 Tesla correlate with brain A β plaque density as measured by 11-C-Pittsburgh Compound-B Positron-Emission-Tomography (PiB-PET) in elderly subjects at risk for Alzheimer's disease (AD). *Human Amyloid Imaging*, 14.-16.01.2015, Miami, Florida, USA

Konferenzbeiträge – Poster

A. Gietl, G. Warnock, L. Mu, A. Saake, F. Riese, A. Kälin, S. J. Schreiner, E. Gruber, S. E. Leh, P. G. Unschuld, D. Summermatter, G. von Schulthess, S. Kollias, R. Schibli, R. M. Nitsch, C. Burger, A. Buck, C. Hock, Early PiB signal as an estimate for brain perfusion is reduced in mild cognitive impairment. ZNZ Symposium, 13.09.2013, Zürich, Schweiz

S. J. Schreiner*, T. Kirchner*, A. Gietl, S. C. Steininger, M. Wyss, A. Buck, S. E. Leh, R. M. Nitsch, K. Prüssmann, C. Hock, A. Henning, P. G. Unschuld, Investigating the metabolic signature of aging-related brain amyloidosis using 7 Tesla magnetic resonance spectroscopic imaging, Geneva Springfield Symposium, 26.-29.03.14, Genf, Schweiz

S. C. Steininger, X. Liu, A. Gietl, M. Wyss, S. J. Schreiner, V. Treyer, A. Kälin, S. E. Leh, A. Buck, R. M. Nitsch, K. P. Prüssmann, C. Hock, P. G. Unschuld, Cortical Amyloid Beta Deposition in Cognitively Normal Elderly Adults is Associated with Decreased Network Efficiency within the Cerebro-cerebellar System. SOBP annual scientific meeting (Society of Biological Psychiatry), 08.-10.05.2014, New York, NY, USA

S. J. Schreiner*, T. Kirchner*, A. Gietl, S. C. Steininger, M. Wyss, A. Buck, S. E. Leh, R. M. Nitsch, K. P. Prüssmann, C. Hock, A. Henning, P. G. Unschuld, Investigating the metabolic signature of asymptomatic β -amyloidosis of the brain using 7 T magnetic resonance spectroscopic imaging, 2nd Transact Workshop - Quality Issues in Clinical MR Spectroscopy, 16.-18.06.2014, Universität und Inselspital Bern, Schweiz

S. J. Schreiner*, X. Liu*, A. Gietl, S. C. Steininger, M. Wyss, A. Buck, S. E. Leh, I. B. Meier, R. M. Nitsch, K. P. Prüssmann, C. Hock, A. Henning, P. G. Unschuld, Regional fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) at 7 Tesla is associated with amyloid-beta load in hippocampus and brainstem of cognitively normal elderly subjects. SfN (Society for Neuroscience), Annual Meeting, 15.-19.11.2014, Washington, DC, USA

A. Gietl, S. Spörri, A. Kälin, L. Kulic, S. E. Leh, S. J. Schreiner, J. M. van Bergen, A. Buck, R. M. Nitsch, C. Hock, P. G. Unschuld, Metabolomic correlates of amyloid-beta related cognitive decline in non-demented elderly subjects. 12th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases and related neurological disorders (AD/PD), 18.-22.03.2015, Nizza, Frankreich

*equally contributing

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Florian Connolly für die ausgezeichnete Anleitung und kontinuierliche, freundliche Betreuung während des gesamten Prozesses dieses Promotionsvorhabens. Insbesondere danke ich ihm für das exzellente Einarbeiten in die spannende Thematik der Neurosonologie, die große Mühe und konstruktiven Anmerkungen bei der Ausarbeitung des Manuskripts, die Unterstützung bei der Präsentation der Resultate auf internationalen Fachkonferenzen und nicht zuletzt für die große Geduld.

Die folgenden (ehemaligen) Mitarbeiter der Charité Berlin haben zur Entstehung dieser Arbeit wichtige Beiträge geleistet und ich danke ihnen dafür: Herrn Prof. Dr. med. Andreas Kupsch für die freundliche Vermittlung an Herrn PD Dr. med. Florian Connolly und die großzügige Bereitstellung eines Arbeitsplatzes in den Räumen der AG Bewegungsstörungen und weiterer Ressourcen; Herrn Dr. med. Elmar Lobsien für die Hilfe bei der Datenackquise und inhaltlichen Fragen; Herrn PD Dr. med. Michail Plotkin für die Bereitstellung der nuklearmedizinischen Befunde und die freundliche Unterstützung bei diesbezüglichen Fragen; Herrn PD Dr. med. Stephan Schreiber für die Hilfestellungen zum Verfassen des Manuskripts und bei der Präsentation der Resultate auf Fachkongressen.

Ferner bedanke ich mich bei den Mitarbeitern des Neurosonologielabors und der neurologischen Ambulanz am Campus Virchow Klinikum für deren freundliches Entgegenkommen, das mir den Zugang zu den klinischen Daten ermöglichte.

Meinen aktuellen Vorgesetzten, Dr. med. Anton Gietl und Dr. med. Paul Gerson Unschuld, bin ich für die Bereitstellung von Freiräumen zum Verfassen der Dissertation dankbar.

Darüber hinaus danke ich meinen Eltern für die andauernde Unterstützung, ohne die das Verfassen dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Weiter bedanke ich mich bei ihnen für das Interesse an dieser Dissertation und bei meiner Mutter für das gewissenhafte Korrekturlesen dieses Manuskripts.