

Seite 1

Aus dem Institut/der Klinik für Neurologie am Campus Virchow  
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Stellenwert der transkraniellen Sonographie in der  
Differentialdiagnostik zwischen tremordominantem  
idiopathischen M. Parkinson und essentiellen Tremor.  
Eine vergleichende Analyse zur FP-CIT SPECT

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin  
Berlin

von

Lara Arianne Siegel-Fockink, geb. Siegel

aus Berlin

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. F. Connolly  
2. Prof. Dr.med. U. Walter  
3. Prof. Dr.med. D. Berg

Datum der Promotion: **30.11.2012**

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>6</b>
1.1	<i>Tremor</i>	6
1.2	<i>Essentieller Tremor (ET)</i>	7
1.3	<i>Idiopathisches Parkinsonsyndrom (IPS)</i>	9
1.4	<i>Klinische Differentialdiagnose IPS/ET</i>	13
1.5	<i>Bildgebende Verfahren in der Differentialdiagnose von Bewegungsstörungen</i>	14
1.5.1	<i>Computer Tomographie (CT) und Magnet Resonanz Tomographie (MRT)</i>	14
1.5.2	<i>Nuklearmedizinische Methoden</i>	15
1.5.2.1	<i>Positron Emissions Tomographie (PET) und Single Photon Emissions Tomographie (SPECT)</i>	15
1.5.2.2	<i>SPECT in der Differentialdiagnose des IPS</i>	15
1.5.3	<i>Transkranielle Sonographie (TCS)</i>	17
1.5.3.1	<i>TCS beim IPS</i>	18
1.5.3.1.1	<i>SN Hyperechogenität als Risikomarker für das IPS</i>	20
1.5.3.1.2	<i>TCS in der Differentialdiagnose des IPS</i>	21
1.5.3.2	<i>TCS beim ET und anderen Bewegungsstörungen</i>	21
1.6	<i>Aufgabenstellung</i>	23
<b>2</b>	<b>METHODIK</b>	<b>25</b>
2.1	<i>Patienten</i>	25
2.2	<i>TCS und <sup>123</sup>I FP-CIT-SPECT</i>	27
2.2.1	<i>TCS</i>	27
2.2.2	<i>SPECT</i>	29
2.3	<i>Statistische Analyse</i>	30
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>32</b>
3.1	<i>Vergleich klinischer Charakteristika der IPS- und ET-Patienten</i>	32
3.2	<i>Vergleich der TCS-Befunde mit der klinischen Diagnose</i>	33
3.2.1	<i>TCS-Befunde bei Patienten mit IPS</i>	33
3.2.2	<i>TCS-Befunde bei Patienten mit ET</i>	33
3.3	<i>Vergleich der FP-CIT SPECT- Befunde mit der klinischen Diagnose</i>	34

	4
3.4 Vergleich der TCS- und SPECT-Befunde	35
<b>4 DISKUSSION</b>	<b>36</b>
4.1 TCS bei Patienten mit IPS	36
4.2 TCS bei Patienten mit ET	38
4.3 Stellenwert der TCS in der Differentialdiagnose IPS und ET	39
4.4 SPECT bei Patienten mit IPS	40
4.5 SPECT bei Patienten mit ET	41
4.6 Stellenwert der SPECT in der Differentialdiagnose IPS/ET	42
4.7 Vergleichende Beurteilung des Stellenwerts der FP-CIT SPECT und der TCS bei der Differentialdiagnose IPS und ET	42
4.8 Stellenwert von SPECT und TCS in der Differentialdiagnose anderer Bewegungsstörungen	43
4.9 Pathophysiologie der SN Hyperechogenität	46
4.10 Perspektive Neuroprotektion	50
4.10.1 Screening von Risikopatienten	51
4.11 Methodische Limitationen der TCS	52
4.12 Zukünftige Perspektive der TCS	53
<b>5 ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>54</b>
<b>6 LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>55</b>
<b>7 DANKSAGUNG</b>	<b>68</b>
<b>8 SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG</b>	<b>69</b>
<b>9 LEBENSLAUF</b>	<b>70</b>
<b>10 PUBLIKATIONSLISTE</b>	<b>71</b>

### Abkürzungsverzeichnis

<sup>123</sup> I-IBZM	[ <sup>123</sup> I]-(S)-2-hydroxy-3-iodo-6-methoxy-N-[(1-ethyl-2-pyrrolidinyl)methyl] benzamid
<sup>123</sup> I-FP-CIT	[ <sup>123</sup> I]N-ω-Fluoropropyl-2β-Carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl) Nortropan
<sup>18</sup> F-DOPA	[ <sup>18</sup> F]-6-Fluoro-DOPA, Radionuklid
APS	Atypische Parkinson-Syndrome
ART	Akinetisch Rigider Typ
CBD	Kortikobasale Degeneration
CT	Computer Tomographie
DAT	präsynaptischer Dopamintransporter
DLB	Dementia with Lewy Bodies
ET	Essentieller Tremor
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
MRT	Magnet Resonanz Tomographie
MSA	Multisystematrophie
MAO	Monoaminoxidase
NPW	Negativ prädiktiver Wert
Ncl.	Nucleus
PET	Positron Emissions Tomographie
PPW	Positiv Prädiktiver Wert
PS	Parkinson-Syndrom
PSP	Progressive Supranukleäre Blickparese
REM	Rapid Eye Movement
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROI	Region Of Interest
SN	Substantia Nigra
SPECT	Single Photon Emissions Tomographie
SWEDD	Scans Without Evidence of Dopaminergic Deficit
TCS	Transkranielle Sonographie
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
VP	Vaskuläres Parkinsonsyndrom

## 1 Einleitung

### 1.1 Tremor

Tremor ist mit einer Prävalenz von etwa 14% bezogen auf die Normalbevölkerung im Alter von 50-89 Jahren ein in der klinischen Neurologie sehr häufig auftretendes Symptom (Wenning et al. 2005). Er ist definiert als unwillkürliche rhythmische Oszillation eines oder mehrerer Körperabschnitte. Die klinische Einteilung verschiedener Tremorarten erfolgt nach einem Vorschlag der Movement Disorder Society und basiert auf der Unterscheidung zwischen Ruhetremor, Haltetremor, Aktionstremor und Intentionstremor (Deuschl et al. 1998). Weitere zur Klassifizierung der Tremores herangezogene Charakteristika sind dessen Frequenz (niederfrequent: 2-4 Hz, mittelfrequent: 4-7 Hz, hochfrequent: > 7 Hz) und Amplitude. Für die genaue ätiologische Einordnung des Tremors spielen darüberhinaus u.a. das Manifestationsalter, auslösende Faktoren, die genetischen Faktoren sowie klinische Begleitsymptome eine wichtige Rolle. Dadurch lassen sich die folgenden Tremorsyndrome voneinander unterscheiden: Verstärkter physiologischer Tremor, klassischer essentieller Tremor (ET), primärer orthostatischer Tremor, aufgaben- und positionsspezifische Tremores, dystoner Tremor, Tremor bei Parkinson-Syndromen (PS), zerebellärer Tremor, Holmes' Tremor, Gaumensegel-Tremor, medikamentös oder toxisch induzierter Tremor, Tremor bei peripherer Neuropathie oder psychogener Tremor. Laut einer populationsbasierten Studie von Wenning und Mitarbeitern sind die häufigsten Syndrome der verstärkte physiologische Tremor (Prävalenz: 9.5%), der ET (Prävalenz: 3.06%) und der Parkinson-Tremor im Rahmen eines Idiopathischen Parkinsonsyndroms (IPS) (Prävalenz: 2.05%) (Wenning et al. 2005). Im Folgenden werden die beiden häufigsten pathologischen Tremorsyndrome, der ET und das IPS, unter besonderer Berücksichtigung der differentialdiagnostischen Einordnung näher erläutert. Es wird dabei neben der klinischen Diagnosestellung auch die Anwendung von unterstützenden bildgebenden Verfahren beleuchtet. Dies führt dann zu der Frage nach dem Stellenwert der bislang noch nicht routinemäßig angewandten transkraniellen Sonographie (TCS) für die Differentialdiagnose IPS/ET im Vergleich zum apparativen Goldstandard der Single Photon Emissions Tomographie (SPECT). Die vergleichende Analyse in dieser Arbeit soll über diese Frage Aufschluss bringen.

## **1.2 Essentieller Tremor (ET)**

Der ET ist die zweithäufigste Tremorform und die häufigste primäre Bewegungsstörung (Kim et al. 2007), (Louis et al. 1998a), (Mehnert et al. 2010). Die Prävalenz variiert laut verschiedener Studien erheblich, was einerseits an unterschiedlichen genetischen Eigenschaften und Umwelteinflüssen einzelner Kohorten, andererseits an uneinheitlichen diagnostischen Kriterien liegt (Louis et al. 1998a), (Mehnert et al. 2010). Demnach wurde in verschiedenen Studien eine Prävalenz von 1.3 % bis 5.05 % im Alter von über 60 Jahren ermittelt (Louis et al. 1998b), (Mehnert et al. 2010). Die Inzidenz in einer Population im Alter von über 65 Jahren wird auf etwa 616/100.000 Personen pro Jahr geschätzt (Benito-Leon et al. 2005), mit einer Steigerung proportional zum Lebensalter. Das Erkrankungsalter kann von der Jugendzeit bis ins höhere Alter reichen, liegt aber im Mittel bei 40 Jahren.

Die genauen pathophysiologischen Ursachen der Erkrankung sind bisher unbekannt. MRT-Studien liefern voneinander abweichende Ergebnisse. So fanden sich in zwei Studien mit MRT Spektroskopie eine verminderte olivo-zerebelläre Funktion, sodass der primäre Entstehungsort in diesem Bereich vermutet wird (Louis et al. 2002), (Pagan et al. 2003). Daniels und Mitarbeiter fanden hingegen bei ihrer Arbeit mit voxelbasierter MR-Morphographie keine cerebelläre Atrophie (Daniels et al. 2006). Auch Martinelli und Mitarbeiter sahen in den mit diffusionsgewichteten MRT untersuchten ET-Patienten keine pathologisch veränderte Hirnstruktur (Martinelli et al. 2007). Aufgrund der insgesamt noch sehr spärlichen Datenlage ist eine sichere Aussage zum pathologischen Korrelat für das ET noch nicht möglich.

Es gibt Hinweise für eine autosomal-dominante Vererbung des ET, in 60% der Fälle liegt eine positive Familienanamnese vor. Mehrere Genloci sind bereits für die intensiviertere Suche nach einem Genprodukt gefunden worden, darunter eine Variation des Dopamin D<sub>3</sub>-Rezeptorgens (Jeanneteau et al. 2006). Außerdem ist eine Variante in der Sequenz des LINGO1 Gens mit dem ET in Assoziation gebracht worden (Stefansson et al. 2009). Der ET ist vorwiegend ein Haltetremor mit einer Frequenz von 4-8Hz, es kann jedoch gleichzeitig auch ein Intentionstremor und in seltenen Fällen ein Ruhetremor vorhanden sein. Eine Verbesserung der Tremorsymptomatik bei Alkoholkonsum wird bei 50-70% der Patienten beobachtet. Die unterschiedlichen Körperregionen sind verschieden häufig betroffen: obere Extremitäten (95% der Patienten), Kopf (34%), untere Extremitäten (30%), Stimme (12%), Zunge (7%), Gesicht (5%) und Rumpf (5%) (Elble 2006). Der Extremitätentremor tritt hierbei typischerweise bilateral auf. Es kann auch eine isolierte

Form des Tremors auftreten (Kopf- oder Stimmtremor) (Deuschl et al. 1998). Charakteristisch ist eine Responsivität auf Propanolol.

Der ET wird als benigne Erkrankung betrachtet, da ihr Verlauf keine Verminderung der Lebenserwartung zur Folge hat. Trotzdem führt die Stigmatisierung durch den Tremor oft zu einer sozialen Einschränkung der Patienten und in 25% der Fälle zu einem tremorbedingten Berufswechsel oder einer Berentung (Louis 2001). Die Tremoramplitude steigt im Verlauf der Erkrankung an, was zu zunehmenden Schwierigkeiten beim Schreiben, Essen, Trinken, Ankleiden und Sprechen führt (Gironell 2009). Besonders hervorzuheben gilt es, dass bis heute für die klinische Routine kein diagnostisches Verfahren zur Verfügung steht, welches die Verdachtsdiagnose ET beweisen kann, sodass die Diagnose weiterhin auf der klinischen Einschätzung beruht (Deuschl et al. 1998), (Bain et al. 2000). Die Diagnose unterstützende Kriterien sind ein langer Verlauf, eine positive Familienanamnese und eine Responsivität auf Alkohol und Propanolol. Sechs neurophysiologische Kriterien wurden von Gironell und Mitarbeitern beschrieben, lassen aber oft in der Frühphase der Erkrankung keine Differentialdiagnose zwischen verstärktem physiologischem Tremor und ET zu (Elble 2006). Fehldiagnosen sind, wie Schrag und Mitarbeiter in einer Studie herausfanden, sehr häufig (50% in dieser Studie), was insbesondere auf die geringe Spezifität der klinischen Symptome des ET zurückzuführen ist (Schrag et al. 2000). So kann ein Aktionstremor die einzige Manifestation eines IPS, einer spinozerebellären Ataxie, eines fragiles-X assoziierten Tremorsyndroms oder einer Dystonie sein (Elble 2006). Verstärkt wird die Schwierigkeit der Differentialdiagnose des ET gegenüber anderen Tremores bei möglicher Koexistenz zweier Tremorsyndrome.

Für einen Zusammenhang zwischen dem ET und dem IPS spricht eine Vielzahl von Studien. Eine aktuelle Übersichtsarbeit von Fekete und Mitarbeitern kommt zu dem Ergebnis, dass die Mehrheit der klinischen, epidemiologischen, genetischen, bildgebenden, pathologischen und therapeutischen Studien Hinweise für verschiedene Überschneidungspunkte zwischen ET und IPS liefern (Fekete et al. 2011). Hervorzuheben ist dabei eine Studie, die eine vierfach gesteigerte Wahrscheinlichkeit von ET-Patienten über 65 Jahren, im Verlauf ein IPS zu entwickeln, ermittelte (Benito-Leon et al. 2009). Lediglich einige wenige Arbeiten fanden keine epidemiologische Assoziation beider Erkrankungen (Cleeves et al. 1988), (Rajput et al. 1984). Auch Shahed und Mitarbeiter fassten anhand der derzeit vorliegenden Publikationen die möglichen Überschneidungen von Symptomen, bildgebenden und klinischen Befunden

zwischen Patienten mit ET und IPS zusammen. Demnach konnte bei beiden Tremorsyndromen olfaktorische Dysfunktion, dopaminerges Defizit, Vorhandensein von Lewy-Körperchen und sich ähnelnde Manifestation des Tremors gefunden werden (Shahed et al. 2007). In einigen Fällen wurden die ET-Patienten funktioneller Bildgebung (Positron Emissions Tomographie (PET) und SPECT) unterzogen, wobei teilweise pathologische Befunde wie bei einem IPS gefunden wurden. In einer Studie zeigte sich bei einer Verlaufsuntersuchung nach drei Jahren, dass die bei einigen ET-Patienten gefundene leichte Verminderung des präsynaptischen Dopamintransporters im Nucleus (Ncl.)caudatus im Gegensatz zu derjenigen der IPS-Patienten nicht progredient war, was einen unterschiedlichen pathophysiologischen Mechanismus beider Syndrome vermuten lässt, jedoch gleichzeitig das Vorhandensein eines dopaminergen Defizits als Gemeinsamkeit beider Erkrankungen nahelegt (Isaias et al. 2010). Verlaufsuntersuchungen dieser Fälle zur Erfassung eines sich eventuell entwickelten IPS liegen jedoch nicht vor.

Dass die verschiedenen Überschneidungspunkte von IPS und ET deren Differentialdiagnose erschwert, wird u.a. in einer Studie von Meara und Mitarbeitern deutlich, in der bei 12.4% von 402 ursprünglich als IPS klassifizierten Patienten im Zuge einer Reevaluation die Diagnose eines ET gestellt werden musste (Meara et al. 1999). Gleichzeitig tragen die klinischen Überschneidungen wahrscheinlich zu den 10-15% der Patienten mit V.a. IPS ohne pathologischen SPECT-Befund (sogenannte SWEDDs: Scans without evidence of dopaminergic deficit, s.u.) bei (Stoessl 2010).

### **1.3 Idiopathisches Parkinsonsyndrom (IPS)**

Die Daten zu Prävalenz und Inzidenz des IPS schwanken laut Campenhausen und Mitarbeitern europaweit je nach Studie erheblich. In deren Review von 34 Studien wurde demnach eine Prävalenzrate zwischen 108/100.000 und 157/100.000 ermittelt, in 12 Studien wurde eine Inzidenzrate von 11-19/100.000 pro Jahr (bezogen auf die Gesamtbevölkerung) ermittelt. Die Raten waren deutlich höher, wenn in den Studien ausschließlich Personengruppen >60 Jahre eingeschlossen worden waren (1280-1500/100.000). In einigen, aber nicht allen Studien wurde eine 1.5-2-fach höhere Prävalenz bei Männern gefunden (Campenhausen 2005).

Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 50-60 Jahren (Hoehn et al. 2001). Pathophysiologisch liegt dem IPS hauptsächlich die langsam fortschreitende Degeneration dopaminergener Neurone zugrunde, die von der pars compacta der

Substantia nigra (SN) des Mittelhirns in den striatalen Komplex (Putamen und Ncl. caudatus) im Zwischenhirn projizieren (Braak et al. 2000). Dem voraus geht die Ansammlung von Lewy-Körperchen (konzentrischen intraneuronalen Hyalineinschlüssen) in der Substantia nigra (Gibb 1986). Braak und Mitarbeiter unterscheiden sechs histopathologische Stadien des IPS. In den präsymptomatischen Stadien 1 und 2 können Lewy-Körperchen nur in der Medulla oblongata/im Tegmentum pontis und im olfaktorischen Bulbus/ anterioren olfaktorischen Ncl. gefunden werden. In den Stadien 3 und 4 mit ersten motorischen Symptomen sind die Lewy-Körperchen bereits in der SN und anderen Kerngebieten des Mittel- und Frontalhirns zu registrieren. In den Stadien 5 und 6 ist auch der Neocortex von der Lewy-Körperchen Pathologie betroffen (Braak et al. 2004).

Das IPS bezeichnet eine der vier Gruppen, die unter dem Oberbegriff Parkinson Syndrome (PS) zusammengefasst werden und umfasst etwa 75% dieser Syndrome. Es ist laut der Kriterien der UK Parkinson's Disease Society Brain Bank charakterisiert durch das Vorliegen einer Bradykinese und eines der folgenden Kardinalsymptome: Rigor, Ruhetremor mit 4-6Hz und posturaler Instabilität, die nicht durch visuelle, vestibuläre, cerebelläre oder propriozeptive Dysfunktion hervorgerufen wird (Hughes et al. 1992b). Begleitsymptome können in Form von sensorischen Symptomen (Dysästhesien und Schmerzen) vegetativen Symptomen (Störungen von Blutdruck, Temperaturregulation, Harnblasenfunktion und sexuellen Funktionen) psychischen Symptomen (vor allem Depression) und kognitiven Symptomen (frontale Störungen, in fortgeschrittenen Stadien Demenz) auftreten. Vom IPS abzugrenzen sind 1. symptomatische, sekundäre PS (bspw. vaskuläres Parkinsonsyndrom, medikamenteninduzierter Parkinsonismus) und häufige Differentialdiagnosen (bspw. Depression und Normaldruckhydrozephalus) 2. PS im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen (sogenannte atypische PS (APS):

Multisystematrophie (MSA), progressive supranukleäre Blickparese (PSP), kortikobasale Degeneration (CBD) und Demenz vom Lewy-Körperchen-Typ (DLB)) sowie 3. familiäre Formen des PS.

Die Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie empfehlen für die klinische Diagnose fünf Schritte:

1. Die Feststellung eines per definitionem vorliegenden PS anhand der Brain Bank Kriterien (s.o.),

2. Ausschluss eines symptomatischen PS und häufiger Differentialdiagnosen (u.a. durch strukturelle Bildgebung),
3. Beachtung typischer Warnsymptome für das Vorliegen eines nichtidiopathischen PS,
4. Erfragung einer familiären Form der Erkrankung,
5. Erfassung von Kriterien, die das Vorliegen eines IPS bestärken, d.h. das Vorhandensein mindestens drei der folgenden Kriterien (in Kombination mit Schritt 1.):
  - Einseitiger Beginn und/oder persistierende Asymmetrie im Krankheitsverlauf (einschließlich L-Dopa-induzierter Dyskinesien),
  - Ruhetremor (s.o.),
  - Eindeutig positives Ansprechen (> 30% Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) motorisch) auf L-Dopa (ohne dass das Symptom Ruhetremor ansprechen muss);
  - Klinischer Verlauf von 10 oder mehr Jahren.

Bei klinisch unklaren Diagnosen wird gewöhnlich eine Visualisierung des präsynaptischen dopaminergen Systems in Form von PET oder SPECT angestrebt (s.u.). Ein positiver L-Dopa Test scheint für Patienten mit geringer klinischer Symptomatik eine hohe Spezifität (bis zu 100%), jedoch geringe Sensitivität (71%) aufzuweisen. In Patientengruppen mit hohem UPDRS verliert ein positiver L-Dopa Test seine Spezifität und dient vorrangig dazu, bei Patienten mit negativem Ergebnis die Nebenwirkungen einer unnötigen Langzeittherapie zu vermeiden (Merello et al. 2002).

Das Staging des IPS erfolgt nach Hoehn & Yahr (Stadium I-V) (Hoehn et al. 2001) und dem im Jahr 1987 eingeführten UPDRS (Fahn 1987). Entsprechend der Ausprägung einzelner Symptome werden vier Typen des IPS voneinander unterschieden: akinetisch-rigider Typ (ART), Äquivalenztyp/Mischtyp (MT), Tremordominanztyp (TDT) und seltene Formen des monosymptomatischen Ruhetremors (Schulz 2005). Obwohl Ruhetremor als Kardinalsymptom gilt, kann der Tremor beim IPS in unterschiedlichen Varianten auftreten, wie die Tremoreinteilung nach Deuschl und Mitarbeitern zeigt (Deuschl et al. 1998):

**Typ I:** klassischer Parkinson-Tremor: Ruhetremor, bei dem der Patient zusätzlich einen Halte- oder Aktionstremor der selben Frequenz haben kann. Die Frequenz des reinen Ruhetremors liegt oberhalb von 4 Hz. Die Frequenz von Ruhetremor und Tremor unter Haltebedingungen wird als gleich betrachtet, wenn sie nicht um mehr als 1.5 Hz differiert. Typisch für den Typ-I-Tremor ist die Tremorsuppression beim Übergang von Ruhe zu Halte- oder Aktionsbewegungen.

**Typ II:** Ruhe- und Haltetremor unterschiedlicher Frequenz: Bei dieser seltenen Tremorform liegt neben dem Ruhetremor ein zweiter Tremortyp mit einem Frequenzunterschied von mehr als 1.5 Hz vor.

**Typ III:** reiner Halte- und Aktionstremor: Einige Patienten haben einen reinen Halte- und Aktionstremor mit meist höherer Frequenz oberhalb von 5 Hz, der beim ART häufiger vorkommt. Diese Vielfalt der Tremorformen erschwert die klinische Diagnose, da sie nicht spezifisch für das IPS sind und bei verschiedenen Differentialdiagnosen auftreten können.

Der positiv prädiktive Wert (PPW) der Diagnosestellung des IPS hat sich laut Hughes und Mitarbeitern im Vergleich zu Studien der frühen 90er Jahre von 76% auf 90 % verbessert, wenngleich in diesen Arbeiten die Diagnosestellung nicht ausschließlich von spezialisierten Neurologen gestellt wurden (Hughes et al. 1992a), (Hughes et al. 2001). In der Folgestudie wurde retrospektiv die von einem Spezialisten gestellte klinische Diagnose von 143 PS-Patienten eines Zentrums für Bewegungsstörungen mit der post mortem Diagnose verglichen. Unter diesen Voraussetzungen wurde sogar ein PPW von 98.6% und eine Sensitivität von 91.1% erreicht (Hughes et al. 2002). Bei einer anderen klinischen Nachuntersuchung von 402 Patienten entsprechend der Brain Bank Kriterien mit dem V.a IPS wurde hingegen nur in 74% der Fälle überhaupt ein PS bestätigt von denen 71% der Fälle einem IPS zuzuschreiben war. Bei 48% der Patienten ohne PS handelte es sich um ET-Patienten, womit das ET am häufigsten zu der initialen Fehldiagnose IPS geführt hatte (Meara et al. 1999).

Eine prospektive longitudinale Studie mit insgesamt 199 Patienten mit V.a ein neurodegeneratives PS fand bei einer klinischen Verlaufsuntersuchung nach 3 Jahren, dass sich in 53.6% die ursprüngliche Verdachtsdiagnose nicht aufrechterhalten ließ, sodass von einer initialen „Überdiagnose“ neurodegenerativer PS gesprochen wurde (Marshall et al. 2009). Es wurde bei der Verlaufsuntersuchung statistisch lediglich zwischen neurodegenerativen PS und nicht-neurodegenerativen Tremorsyndromen unterschieden. Innerhalb des PS-Kollektivs (IPS-, MSA- und PSP-Patienten) könnte sich damit für das IPS alleine eine noch schlechtere Spezifität der klinischen Diagnose ergeben.

Da die sich die Therapie und Prognose der verschiedenen PS stark voneinander unterscheiden, ist eine sichere und frühe Diagnose von großer Bedeutung. Eine frühe Identifikation des IPS wird jedoch dadurch erschwert, dass sich erst bei einer Degeneration von 60-70% der dopaminergen Neurone die ersten motorischen Defizite

bemerkbar machen (Fearnley et al. 1991), (Gaig et al. 2009)(Hornykiewicz et al. 1987). In der prämotorischen Phase können Symptome auftreten, die auf eine Störung des zentralen dopaminergen Systems hinweisen können oder mit ihm vergesellschaftet sind, wie u.a. affektive Störungen in Form von Angst und Depression, Störungen visueller Funktionen in den Bereichen der Farbdiskrimination und –perzeption, Rapid Eye Movement (REM)-Schlafstörungen, Riechstörungen oder geringe motorische Zeichen einer asymmetrischen Hypokinese (Becker 2003). Das frühe Auftreten dieser Symptome und die Resultate funktioneller neurologischer Bildgebung in Form von  $^1[^{18}\text{F}]\text{-6-Fluoro-DOPA}$  ( $^{18}\text{F-DOPA}$ )-PET und SPECT legen eine Dauer von mehreren Jahren für die prämotorische Phase des IPS nahe, wie in der Übersichtsarbeit von Gaig und Mitarbeitern beschrieben (Gaig et al. 2009). Laut Spiegel und Mitarbeitern hat die Untersuchung des Riechvermögens von den genannten prämotorischen Symptomen den größten Nutzen bezüglich der frühen Diagnose eines IPS, da bei dieser Testung eine Spezifität und Sensitivität von bis zu 80% erreicht werden kann (Spiegel et al. 2006b).

Die große zeitliche Latenz zwischen dem Beginn der Neurodegeneration und dem Auftreten typischer motorischer Kardinalsymptome beim IPS stellt auch unter Experten eine diagnostische Herausforderung dar. Eine potentiell ubiquitär verfügbare, einfache und ökonomisch vertretbare Methode, mit der bereits im prämotorischen Krankheitsstadium ein IPS zuverlässig diagnostiziert werden kann, wäre von herausragender klinischer Bedeutung. Eine frühe Diagnose des IPS vor Beginn motorischer Symptome könnte in Zukunft weiter an Bedeutung gewinnen, wenn durch Weiterentwicklung neuroprotektiver Therapieansätze ein Fortschreiten der Krankheit gebremst und damit eine kausale Therapie gefunden würde. Auf den aktuellen Forschungsstand und die Perspektive der Entwicklung neuroprotektiver Therapiemöglichkeiten soll im Abschnitt 4.10 eingegangen werden.

#### **1.4 Klinische Differentialdiagnose IPS/ET**

Für die Einleitung der richtigen Therapie ist die korrekte Abgrenzung zwischen IPS und ET von vorrangiger Bedeutung. Wie bereits in den Abschnitten 1.3 und 1.2 beschrieben, ist dies aber insbesondere im Anfangsstadium der Erkrankungen oft schwierig. Da die klinische Diagnose für beide Tremorsyndrome weiterhin der Goldstandard ist, muss bei der differentialdiagnostischen Fragestellung IPS/ET besonderes Augenmerk auf tremorbegleitende Symptome und anamnestische Angaben gelegt werden. Für den ET

bedeutet dies die Bilateralität des (typischerweise Halte-) Tremors, eine im Verlauf zunehmende Tremoramplitude, ein Symptombeginn in jüngerem Alter, eine positive Familienanamnese, die Reduzierung der Symptomatik durch Alkoholkonsum und das Ansprechen auf die Therapie mit Propranolol (s. 1.2). Beim IPS sprechen ungleich mehr Kofaktoren für dessen Vorliegen: 1. Unilateralität des Ruhetremors typischer Frequenz (4-6Hz), 2. Die Kardinalsymptome Bradykinese, Rigor, posturale Instabilität, 3. Hyposmie, Schlafstörungen und Störungen der Farbdiskrimination in der Frühphase der Erkrankung, 4. Ansprechen auf die Therapie mit L-DOPA, 5. Vegetative, psychische und kognitive Symptome (s.1.3.). Bleibt trotz Berücksichtigung dieser Faktoren die Diagnose unklar, können bildgebende Verfahren weiteren Aufschluss bieten. Eine möglichst sensitive und spezifische noninvasive Technik ist dabei besonders erstrebenswert.

## **1.5 Bildgebende Verfahren in der Differentialdiagnose von Bewegungsstörungen**

### *1.5.1 Computer Tomographie (CT) und Magnet Resonanz Tomographie (MRT)*

Die gängigen Verfahren der neurologischen Bildgebung, CT und MRT, sind in der Lage Strukturveränderungen des Gehirns darzustellen, weisen aber häufig bei primären Bewegungsstörungen, insbesondere in Frühstadien der Erkrankung, einen Normalbefund auf. Ein weiteres, wenn auch untergeordnetes, Problem bei der Anwendung dieser bildgebenden Verfahren sind die oft willkürlich nicht beeinflussbaren Bewegungen der Patienten, die mit der Bildanfertigung und –interpretation interferieren können. Laut Mahlkecht und Mitarbeitern konnten übereinstimmend in mehreren Studien charakteristische Veränderungen des Hirnparenchyms bei der MSA-P und PSP mittels MRT dargestellt werden, sodass diese Bildgebung bei der Diagnose APS eine wichtige Rolle spielt (Mahlkecht et al. 2010). Eine weitere Anwendung von MRT und CT findet sich zum Ausschluss sekundärer Ursachen für Bewegungsstörungen wie beispielsweise Infarkten, Hämorrhagien, Kalzifikation oder eines Hydrocephalus (Olanow 1992). Die Literatur zur Anwendung von MRT in der Darstellung pathologischer Prozesse beim ET ist bislang noch widersprüchlich, es existiert jedoch noch keine Technik, mit der ein ET sicher dargestellt werden kann. Für die Differentialdiagnose IPS/ET spielen somit weder CT noch MRT aktuell eine Rolle (Deuschl et al. 2009).

## 1.5.2 Nuklearmedizinische Methoden

### 1.5.2.1 Positron Emissions Tomographie (PET) und Single Photon Emissions Tomographie (SPECT)

Der präsynaptische Dopamintransporter (DAT) ist ein Plasmamembrantransporter, dessen Funktion in der hochaffinen Aufnahme von Dopamin besteht. Er kann ausschließlich in Dendriten und Axonen dopaminergener Neurone gefunden werden und ist damit ein potentieller Marker für die Unversehrtheit nigrostriataler Projektionen. Die Beurteilung dieser präsynaptischen dopaminergen Funktion ist das primäre Ziel der funktionellen neurologischen Bildgebung, um in vivo Veränderungen darzustellen, die mit PS und anderen neurodegenerativen Erkrankungen assoziiert sind. Sowohl durch PET also auch durch SPECT ist solch eine Beurteilung möglich (Pavese et al. 2009). Im Folgenden soll jedoch der Fokus auf der SPECT Technik liegen, da diese in der Praxis wesentlich verbreiteter und kostengünstiger ist und inzwischen zum Standardverfahren zur Klärung bei diagnostischen Schwierigkeiten bei PS geworden ist. SPECT ist eine Form der neurologischen Bildgebung unter Anwendung radioaktiver Liganden. Es gehört zu den flächendeckend verfügbaren radiologischen Verfahren, da es mit Radioisotopen langer Halbwertszeiten arbeitet und damit keinem Zyklotron vor Ort bedarf (Piccini et al. 2004). Eine Gruppe von Kokainanaloga mit sehr hoher Affinität zu Monoamintransportern wie  $^{123}\text{I}$ - $\beta$ -CIT,  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT,  $^{123}\text{I}$ -Altoprane,  $^{11}\text{C}$ -Methylphenidat und  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TRODAT-1 wurde als Tracer entwickelt und steht u.a. zur DAT-Messung zur Verfügung. Neuere Tracer wie der am häufigsten eingesetzte Tracer  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT ( $^{123}\text{I}$ -N- $\omega$ -Fluoropropyl-2 $\beta$ -Carbomethoxy-3 $\beta$ -(4-iodophenyl) Nortropan) zeichnen sich im Gegensatz zu ihren Vorgängern durch schnellere Aufnahme aus, was eine Durchführung der Bildgebung bereits 2-3 Stunden nach Applikation ermöglicht (Pavese et al. 2009).

Für die Darstellung des postsynaptischen Dopaminrezeptors D2 wird üblicherweise der Tracer [ $^{123}\text{I}$ ]-(*S*)-2-hydroxy-3-iodo-6-methoxy-N-[(1-ethyl-2-pyrrolidinyl)methyl]benzamid (IBZM) verwendet (Nikolaus et al. 2007).

### 1.5.2.2 SPECT in der Differentialdiagnose des IPS

$^{123}\text{I}$ -FP-CIT zeigt eine besonders hohe in vivo Affinität zum DAT bei geringerer Affinität für andere Monoamintransporter wie Serotonin-Transporter oder Adrenalin-Transporter (Scheffel et al. 1997). Die striatale  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT Aufnahme korreliert negativ mit dem Krankheitsstadium und der Schwere der Symptome bei IPS, die Tremores

ausgenommen (Benamer et al. 2000a), (Pirker 2003). Durch die Anwendung von  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT kann somit die Degeneration des dopaminergen striatalen Systems beim IPS visualisiert werden. Die verminderte Traceraufnahme zeigt sich dabei deutlicher kontralateral zur stärker betroffenen Körperhälfte. Im Bereich des Putamen ist im Vergleich zum Ncl. caudatus die Messung des DAT-Defizits sensitiver, da die nigrostriatale Projektion stärker zum Putamen als zum Ncl. caudatus erfolgt (Asenbaum 1998). Eine veränderte DAT-Bindung kann jedoch auch durch gleichzeitige Medikamenteneinnahme hervorgerufen werden. Sie kann beispielsweise durch eine Dauertherapie mit Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRI) gesteigert werden (Kugaya et al. 2003). Ob auch Levodopa, Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer und Dopaminagonisten Einfluss auf die DAT-Expression und -Bindung haben, wird aktuell diskutiert, wenn auch die meisten Studien zu dieser Frage keinen Beweis für solch einen Einfluss präsentieren konnten (Winogrodzka et al. 2005), (Booij et al. 2008). Ein weiterer konfundierender Faktor, der bei der Beurteilung des Grads der Neurodegeneration mit Hilfe von SPECT Darstellung in Betracht gezogen werden sollte ist die physiologische Verminderung der Liganden-BR mit zunehmendem Alter (etwa 6.6% pro Dekade) (Pirker et al. 2000).

In mehreren Studien konnte eine hohe Sensitivität der pathologischen  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT Ergebnisse für das IPS (93-97%) und eine hohe Spezifität (100%) zur Differenzierung des IPS vom ET gezeigt werden (Asenbaum 1998), (Benamer et al. 2000b), (Vlaar et al. 2007). Auch zur Differenzierung zwischen IPS und VP oder medikamenteninduziertem Parkinsonismus scheint die  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT mit einer Sensitivität von 80% und Spezifität von 100% geeignet zu sein (Vlaar et al. 2008a). Eine prospektive Studie von Booij und Mitarbeitern mit beginnendem Parkinsonismus zeigte bei allen pathologischen  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT Ergebnissen im Verlauf die Entstehung eines IPS, sodass von einem hohen PPW für dieses Verfahren ausgegangen wird (Booij et al. 2001). Bei einer Verlaufsuntersuchung von 150 Fällen mit unauffälligem SPECT Befund bei klinisch diagnostiziertem IPS im Frühstadium (sogenannten SWEDDs) musste nach zwei Jahren in 97% die Diagnose eines IPS revidiert werden und in nur 3% ein falsch-negatives Ergebnis der SWEDDs angenommen werden (Marshall et al. 2006). Ein Review zu der Rolle der SPECT in der Differentialdiagnose von PS kommt zu dem Ergebnis, dass Patienten mit SWEDDs mit hoher Wahrscheinlichkeit an Krankheiten leiden, die nicht das nigrostriatale System betreffen

und daher von einem hohen NPW im Hinblick auf ein IPS bei einem SWEDD auszugehen ist (Scherfler et al. 2007).

Die Rolle der  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT in der Parkinsondiagnostik ist in der frühzeitigen Visualisierung dopaminerger Neurodegeneration zu sehen, und ist damit für die Differentialdiagnose zwischen IPS und nicht-degenerativen Tremorsyndromen wie dem ET trotz relativ hohem Zeit- und Kostenaufwand ein hilfreiches Instrument. Im Gegensatz dazu ist das Vermögen dieses bildgebenden Verfahrens zur Abgrenzung zwischen dem IPS und APS nicht ausreichend, da sowohl beim IPS als auch den verschiedenen APS ein dopaminerges Defizit besteht, was jeweils zur einer verminderten Tracer-BR in der SPECT führt (Benamer et al. 2000b), (Vlaar et al. 2008a), (Suchowersky et al. 2006), (Walker et al. 2011).

Das Auftreten pathologischer DAT-Scan Ergebnisse in prä- und subklinischen Phasen des IPS inklusive Darstellung bilateraler dopaminerger Defizite bei Patienten mit unilateraler Symptomatik lässt auf die Anwendbarkeit der  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT zur präklinischen Diagnosestellung sowie zur Identifizierung von Patienten mit dem Risiko im weiteren Verlauf bilaterale Symptome zu entwickeln schließen (Filippi et al. 2005). Bisher wurde jedoch kein bestimmtes Risikoprofil definiert, das eine Untersuchung durch eine SPECT erfordert und das Verhältnis zwischen den Kosten, der Invasivität und dem Nutzen dieses Verfahrens als primäre Screening-Methode berücksichtigt (Scherfler et al. 2007).

### *1.5.3 Transkranielle Sonographie (TCS)*

Bereits Anfang der 80er Jahre des 20. Jahrhunderts beschrieben Aaslid und Mitarbeiter erstmals eine Methode zur Detektion der Blutflussgeschwindigkeit in den basalen Hirnarterien durch die verhältnismäßig dünne Temporalschuppe, die sogenannte transkranielle Dopplersonographie. Innerhalb weniger Jahre wurde diese Methode um den subokzipitalen und transorbitalen Zugangsweg erweitert, sodass die nichtinvasive Analyse der Hämodynamik in allen großen intrakraniellen Arterien möglich wurde (Aaslid et al. 1982). Dank technischer Weiterentwicklung wurde es Ende der 80er Jahre möglich, neben der dopplersonographischen Analyse von Blutflußgeschwindigkeiten auch parenchymatöse Strukturen im sogenannten brightness-mode (B-mode) zweidimensional zu untersuchen und Blutflüsse dabei richtungscodiert im Farbduplex darzustellen (Schoning et al. 1989). Die TCS parenchymatöser Strukturen sowie die

transkranielle farbkodierte Sonographie (TCCS) intrakranieller Gefäße entwickelten sich rasch zu klinisch etablierten Methoden der neurologischen Diagnostik.

Kurz darauf konnte bereits eine Darstellung und Einschätzung der Weite des dritten Ventrikels sowie der frontalen Anteile der Seitenventrikel in der thalamischen Ebene sowie die Abbildung des Thalamus selbst erfolgen (Becker et al. 1994a), (Naumann et al. 1996). Das von den echoreicheren basalen Zisternen umgebene echoarme schmetterlingförmige Mittelhirn wurde mit Hilfe der TCS ebenfalls leicht darstellbar. Damit wurde auch eine Darstellung der Echogenität der echoreicheren Hirnstammrhaphe sowie des wahrscheinlich einsenbedingt hochechogenen ipsilateralen Ncl. ruber und der echogenen ipsilateralen SN möglich (Becker et al. 1994b).

#### *1.5.3.1 TCS beim IPS*

1995 wurden erstmals bei Patienten mit IPS Auffälligkeiten beschrieben, als Becker und Mitarbeiter eine Studie veröffentlichten, in der bei 12 von 30 Patienten mit schwerem IPS eine sogenannte Hyperechogenität der SN bemerkt wurde (Becker 1995). In zahlreichen weiteren Studien wurde im Vergleich zu Kontrollen (0-20%, durchschnittlich 12%) eine Hyperechogenität der SN zwischen 68 und 100% (durchschnittlich 87%) beschrieben (Vlaar et al. 2009). Ursächlich liegt dieser vermehrten Echogenität beim IPS sehr wahrscheinlich ein gesteigerter Eisengehalt in der SN sowie eine gesteigerte Aktivierung von Mikroglia zugrunde (Zhang et al. 2009), (Berg et al. 2010), wobei die dazu führenden pathophysiologischen Mechanismen derzeit nicht abschließend geklärt sind, (Double et al. 2009), (Berg 2011). Die Bewertung der Echogenität der SN erfolgt über eine planimetrische Messung der Fläche. Eine gemessene Echogenität innerhalb der 1. Standardabweichung vom Mittelwert einer gesunden Kontrollgruppe wird dabei als physiologisch definiert. Da die Ergebnisse der Messung von einem Ultraschallsystem zum anderen abweichen können, ist für eine aussagekräftige Beurteilung der Messung für jedes Ultraschallsystem die Generierung eines eigenen Referenzkollektivs nötig. Die Festlegung der Grenzwerte, definiert als Mittelwert + eine bzw. zwei Standardabweichungen, ermöglicht eine Einteilung der Ergebnisse in unauffällige, moderat pathologische und deutlich pathologische Befunde. Für das häufig angewendete Ultraschallsystem Siemens Sonoline Elegra wurden in Übereinstimmung mit den standardisierten Empfehlungen der ESNCH (European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics) SN Flächen  $<0.20 \text{ cm}^2$  als physiologisch,

Flächen zwischen  $0.20 \text{ cm}^2$  und  $0.25 \text{ cm}^2$  als moderat hyperechogen und Flächen  $>0.25 \text{ cm}^2$  als deutlich hyperechogen klassifiziert (Walter et al. 2007a).

Die seit der Erstbeschreibung der Hyperechogenität der SN beim IPS durchgeführten Studien lieferten weiteren Aufschluss über diese charakteristische Veränderung der Echogenität. Eine erhöhte Echogenität der SN ist in mehreren Studien auch in 8-10% der gesunden Kontrollen (im 20.-70. Lebensjahr) gefunden worden (Mijajlovic et al. 2008), (Berg et al. 1999a). Die Prävalenz einer SN Hyperechogenität in der Bevölkerung ohne IPS scheint im hohen Alter weiter anzusteigen (14-20%), (Berg et al. 1999a), (Behnke et al. 2007). Bemerkenswert ist dabei, dass bei der Geburt eine SN Hyperechogenität besteht, die im Laufe der ersten Lebensjahre abnimmt und erst etwa ab dem 16. Lebensjahr die Echogenität eines Erwachsenen erreicht (Iova et al. 2004).

Es konnten keine Unterschiede in der SN Echogenität verschiedener klinischer IPS-Untergruppen gefunden werden, in allen untersuchten Kollektiven war die Hyperechogenität kontralateral zur stärker betroffenen Körperhälfte ausgeprägter (Berg et al. 2001b). Mehrere Arbeiten lassen eine nachweisbare SN Hyperechogenität sogar zu sehr frühen, prämotorischen Phase des IPS vermuten (Berg et al. 1999a), (Gaenslen et al. 2008).

Das Ergebnis einer longitudinalen Studie über 5 Jahre spricht dafür, dass die Größe der hyperechogenen SN Fläche im Krankheitsverlauf trotz zunehmender Bewegungsstörung und Neuronenuntergangs stabil bleibt (Berg et al. 2005). Mehrere andere Arbeiten liefern Hinweise darauf, dass auch keine Korrelation zwischen der SN Hyperechogenität und der Krankheitsprogression besteht (Spiegel et al. 2006a), (Walter et al. 2007c), (Berg et al. 2001b) was zur Annahme führte, dass die SN Hyperechogenität eher als Marker einer nigrostriatalen Dysfunktion gesehen werden kann, als dass sie ein Korrelat der Krankheitsdauer oder -intensität aufgrund fortschreitender Neurodegeneration darstellt.

Die Ergebnisse einer weiteren (nicht longitudinalen) Arbeit stellen diese Annahme der Stabilität der Hyperechogenität im Krankheitsverlauf jedoch in Frage, da bei 50 untersuchten Patienten eine negative Korrelation zwischen der SN Hyperechogenität und der Dopaminaufnahmerate in der SPECT nachgewiesen wurde (Weise et al. 2009). Gegen die Konstanz der SN Echogenität über die Zeit spricht auch das Ergebnis einer anderen Arbeit, in der eine annähernd lineare Korrelation zwischen SN Echogenität und Lebensalter gefunden wurde (Hagenah et al. 2010a).

Dass die Hyperechogenität der SN auch die seltenen monogenetischen Formen des Parkinson-Syndroms kennzeichnet, konnte in Studien mit Patienten gezeigt werden, die eine  $\alpha$ -Synuclein-, LRRK2-, Parkin-, PINK1- oder DJ-1-Mutation hatten (Schweitzer et al. 2007), (Hagenah et al. 2008).

#### *1.5.3.1.1 SN Hyperechogenität als Risikomarker für das IPS*

Das frühe Auftreten der SN Hyperechogenität im Krankheitsverlauf zusammen mit der Annahme einer Befundkonstanz über die Zeit haben mehrere Studien mit der Frage nach dem Stellenwert der SN Hyperechogenität als Risikomarker für das IPS zur Folge gehabt. In ca. 60% gesunder Probanden mit SN Hyperechogenität konnte mit Hilfe von  $^{18}\text{F}$ -DOPA PET eine funktionelle Minderfunktion des nigrostriatalen Systems nachgewiesen werden (Berg et al. 2002), sodass angenommen wurde, dass diese Veränderung als präklinischer Marker für nigrostriatale Degeneration angesehen werden könnte. Passend dazu konnte bei asymptomatischen Genträgern der Parkin-Mutation, die eine Hyperechogenität der SN zeigten, in einigen Fällen aufgrund pathologischer  $^{18}\text{F}$ -DOPA PET Ergebnisse eine nigrostriatale Dysfunktion nachgewiesen werden (Walter et al. 2004b).

Eine Hyperechogenität bei augenscheinlich gesunden Probanden höheren Alters ging in mehreren Untersuchungen mit einer motorischen Verlangsamung und signifikanten Verminderung der verbalen Wiedergabe von Gedächtnisinhalten einher (Behnke et al. 2007), (Liepelt et al. 2008). Patienten mit hyperechogener SN zeigten stärkere tardiv hypokinetische Symptome bei Neuroleptika-Therapie, als diejenigen ohne solch eine sonographische Veränderung (Berg et al. 2001a), wobei es keine Verlaufsuntersuchung dieser Patienten zur Feststellung eines sich später entwickelnden IPS gab. In einer weiteren kleinen Studie wurden bislang gesunden Verwandten von IPS-Patienten mit SN Hyperechogenität erschwerten motorischen Tests unterzogen, wobei sich bei 16 von 24 dieser Personen eine unilaterale Bradykinese zeigte (Ruprecht-Dorfler et al. 2003).

Die SN Hyperechogenität scheint aber auch im gesteigerten Maße mit dem Vorliegen der oben genannten prämotorischen IPS-Symptome verbunden zu sein.

Eine Untersuchung von Patienten mit Hyposmie, einem häufigen prämotorischem Symptom des IPS, ohne weitere klinische Anzeichen eines IPS, ergab bei einem Drittel der Patienten eine Hyperechogenität der SN, von denen wiederum 50% eine verminderte BR in einer FP-CIT SPECT Untersuchung zeigten (Sommer et al. 2004). In

weiteren Arbeiten wurde außerdem eine Assoziation von einer SN Hyperechogenität mit Depression (Walter et al. 2007d) und REM-Schlaf-Verhaltensstörung gefunden (Unger et al. 2009).

Das bislang deutlichste Argument für die Interpretation einer SN Hyperechogenität als Risikomarker für das IPS ist das Ergebnis einer aktuellen longitudinalen Studie, die bei einer 37-monatigen Verlaufsuntersuchung von 1847 Patienten mit SN Hyperechogenität ohne extrapyramidale klinische Symptome ein 17-fach erhöhtes relatives Risiko für die Entwicklung eines IPS gegenüber den Probanden mit normoechogener SN fand (Berg et al. 2011).

Walter und Mitarbeiter vertreten dagegen die Auffassung, dass folgende drei Aspekte gegen die SN Hyperechogenität als Risikomarker für das IPS sprechen: 1. der bislang ungeklärte Pathomechanismus der Hyperechogenität im Zusammenhang mit der Entstehung des IPS, 2. das Verhältnis zwischen der Prävalenz der Hyperechogenität bei Gesunden (etwa 9%) und der Prävalenz des IPS in der Gesamtbevölkerung (1-2%) mit der Schlussfolgerung, dass maximal 10-20% dieser Gesunden im späteren Leben ein IPS entwickeln würden, sowie 3. das Auftreten der SN Hyperechogenität bei weiteren neurodegenerativen Erkrankungen, bei denen der Zeitpunkt des Auftretens im Krankheitsverlauf noch nicht geklärt ist, sodass eine geringere Spezifität der SN Hyperechogenität im Bezug auf die präklinische Diagnose IPS resultieren könnte (Walter et al. 2010).

#### *1.5.3.1.2 TCS in der Differentialdiagnose des IPS*

Sensitivität und NPW der TCS in der Diagnostik des IPS liegen laut Literatur zwischen 48%-100% und 60-100%, Spezifität und PPW liegen zwischen 80-100% und 82%-100%. Bei allen Studien lag ein Vergleichswert zu einer Kontrollgruppe mit Gesunden vor (Becker 1995), (Huang et al. 2007), (Okawa et al. 2007), (Schmidauer et al. 2005), (Tsai et al. 2007), (Walter et al. 2002), (Walter et al. 2007d). Im Vergleich zu Gruppen mit APS zeigte sich in Abhängigkeit vom jeweiligen APS-Typ eine große Spannweite von Sensitivität, Spezifität, NPW und PPW. Auf die Ursachen und beeinflussenden Faktoren für die großen Unterschiede in den Ergebnissen soll in der Diskussion dieser Arbeit eingegangen werden.

#### *1.5.3.2 TCS beim ET und anderen Bewegungsstörungen*

Tabelle 1 fasst die Ergebnisse aller TCS-Studien bezogen auf die Differentialdiagnosen des IPS bis zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der vorliegenden Arbeit zusammen. Aus

dieser Tabelle wird ersichtlich, dass neben dem IPS auch andere Erkrankungen aus dem Formenkreis der Bewegungsstörungen eine Hyperechogenität der SN aufweisen. Insbesondere in Bezug auf die Differentialdiagnose zwischen IPS und ET lagen zu diesem Zeitpunkt lediglich zwei Studien vor, die zeitgleich mit der vorliegenden Studie durchgeführt wurden. Demnach unterscheidet sich die Prävalenz einer SN Hyperechogenität bei ET Patienten (0 bzw.16%) nicht oder nur geringfügig von Gesunden (8 bzw.10%).

**Tabelle 1** Überblick der Studien zur Differentialdiagnose des IPS vs APS anhand von TCS

Autor	SN Hyperechogenität						
	gesund	IPS	MSA-P	PSP	CBD	ET	LBD
Walter´03		96%(20%,76%) <sup>*</sup>	6% (6%,0%)*	11%, (11%,0%)*			
Walter´04a					88%		
Behnke´05		99%(10%,89%)*	87%(62%,25%)*	94%(55%,39%)*			
Walter´06		94-97%(66%,33%)*		0%			100%
Walter´07b		96%	10%	47%			
Okawa´07	7%	83%	9%	8%		0%	
Stockner´07	3%	75%				16%	
<i>Spanne</i>		<b>75-99%</b>	<b>6-87%</b>	<b>0-94%</b>		<b>0-16%</b>	

\* erster Wert: moderate Hyperechogenität, **bei Behnke 2005 et al. bereits ab 0.11cm<sup>2</sup> (40.Perzentile)**;  
zweiter Wert: deutliche Hyperechogenität uni- oder bilateral  
(Walter et al. 2003), (Behnke 2005), (Okawa et al. 2007), (Walter et al. 2006)  
(Walter et al. 2007b), (Stockner et al. 2007), (Walter et al. 2004a)

Die Vorteile der TCS gegenüber den bisher genannten neurologischen bildgebenden Verfahren sind Noninvasivität, keine Strahlenbelastung oder Anwendung radioaktiver Substanzen, niedrige Kosten, kurze Untersuchungsdauer, unbegrenzte Wiederholbarkeit, Anwendbarkeit am Krankenbett und geringere Abhängigkeit von der Patienten-Compliance (Walter et al. 2007a).

Demgegenüber weist die TCS aber auch methodische Schwächen auf:

1. Unzureichendes transtemporales Schallfenster: In etwa 10% bis 20% der weißen Population (Becker et al. 2001) und 15-60% der Population asiatischer Abstammung, (Tsai et al. 2007), (Okawa et al. 2007).

2. Subjektivität der Messergebnisse: Untersucherabhängigkeit durch Einstellung der optimalen Schnittebene und manuelle Flächenbemessung der SN Echogenität (Skoloudik et al. 2007)
3. Geräteabhängigkeit: Unterschiedliche B-Bild-Qualität verschiedener Gerätetypen
4. Keine einheitlichen Cut-Off Werte (Geräte- und Laborunterschiede) einer normalen gegenüber einer pathologischen SN Echogenität: Laboreigene Referenzwerte (Kontrollgruppe erforderlich) bestimmen die Aussagekraft der Messung.

### **1.6 Aufgabenstellung**

Die klinische Differentialdiagnose zwischen ET und tremordominantem IPS kann insbesondere in den Frühstadien der Erkrankungen sehr schwierig sein. Eine frühe diagnostische Einordnung hat jedoch hohe Relevanz für die jeweilige Therapie. Die durch TCS visualisierte Hyperechogenität der SN beim IPS ist übereinstimmend in mehreren unabhängigen Studien belegt worden. Wie bereits dargestellt liefert die TCS bereits in der Frühphase des IPS eindeutig pathologische Befunde. Beim ET hingegen sind bisher in keiner Krankheitsphase diese TCS-Auffälligkeiten mit signifikant größerer Prävalenz als in der Normalbevölkerung beschrieben worden. Der derzeitige apparative Goldstandard in der differentialdiagnostischen Einschätzung IPS/ET besteht in der Durchführung einer FP-CIT SPECT, da es mit einer Sensitivität von über 90% und einer Spezifität von bis zu 100% als zuverlässigstes diagnostisches Verfahren gilt (Benamer et al. 2000b). Eine Vergleichsarbeit zur Aussagekraft der TCS im Bezug auf die Differentialdiagnose IPS/ET lag zum Zeitpunkt dieser Studie noch nicht vor. Ebenso wenig bekannt war die Korrelation zwischen den Befunden der TCS und der FP-CIT SPECT. Aus diesem Sachverhalt ergaben sich für diese Studie folgende Fragestellungen:

1. Mit welcher Prävalenz tritt eine Hyperechogenität der SN beim ET auf, wenn beide Krankheitsbilder geblindet von einer erfahrenen Person an demselben Ultraschallgerät untersucht werden?
2. Welchen Nutzen könnte die Methode in der differentialdiagnostischen Einschätzung eines unklaren Tremorsyndroms besitzen?
3. Wie sensitiv und spezifisch ist die TCS für die Differentialdiagnose IPS gegenüber dem ET im Vergleich zur klinischen Einschätzung und im Vergleich zur FP-CIT SPECT?

4. Welche Korrelation besteht zwischen dem Bindungsquotienten in der FP-CIT SPECT und der Echogenität in der TCS bei Patienten mit IPS?
5. Spiegelt die SN Hyperechogenität im Falle einer Korrelation mit dem Bindungsquotienten in der SPECT das Ausmaß der Neurodegeneration wider?

In der vorliegenden Studie sollten die TCS- und SPECT-Daten von Patienten mit einem Tremorsyndrom, welches klinisch entweder als IPS-Tremor oder als ET eingeschätzt wurde, in der Frühphase ihrer Erkrankung miteinander verglichen werden. Ein gesundes Kontrollkollektiv wurde für den Vergleich der TCS-Daten herangezogen. Durch den Vergleich zwischen der TCS und FP-CIT SPECT sollte untersucht werden, ob die TCS als ausreichend sensitive Alternative zur SPECT und zur Untermauerung der klinischen Verdachtsdiagnose in der differentialdiagnostischen Einschätzung IPS/ET eingesetzt werden könnte. Ein weiterer Aspekt, dem durch den Vergleich beider bildgebender Verfahren nachgegangen werden sollte, war die bisher nicht eindeutig geklärte Frage nach der Beziehung zwischen Ausmaß der SN Hyperechogenität und Neurodegeneration beim IPS.

## 2 Methodik

### 2.1 Patienten

In der vorliegenden Studie wurden im Zeitraum von 07/2004 bis 04/2006 insgesamt 74 Patienten (49 Männer, 25 Frauen, Durchschnittsalter  $64 \pm 11$  Jahre) der neurologischen Spezialambulanz für Bewegungsstörungen der Charité Berlin am Campus Virchow sowie 50 gesunde Kontrollen (30 Männer, 20 Frauen, Durchschnittsalter  $60 \pm 15$  Jahre) untersucht. Eingeschlossen wurden Patienten, die sich mit dem Leitsymptom eines uni- oder bilateralen Tremorsyndroms ohne vorausgehende eindeutige diagnostische Zuordnung präsentiert hatten, woraufhin die klinische Diagnose IPS-Tremor oder ET vorgenommen wurde (s.u.). Als Ausschlusskriterien galten

#### 1. der Verdacht auf das Vorliegen eines APS:

- Nichtansprechen auf hohe Dosen L-Dopa (1000 mg/d) nach Ausschluss einer Malresorption über mehrere Monate,
- frühzeitig im Verlauf auftretende schwere Störungen des autonomen Nervensystems,
- zerebelläre Zeichen,
- positives Babinski-Zeichen, soweit nicht anderweitig erklärt,
- ausgeprägter Antekollis,
- deutliche Dysphagie und deutliche Dysarthrie,
- supranukleäre vertikale Blickparese,
- frühe posturale Instabilität und Stürze,
- Apraxie,
- innerhalb des ersten Jahres auftretende Demenz mit Sprach- und Gedächtnisstörungen,
- innerhalb des ersten Jahres auftretende fluktuierende visuelle Halluzinationen,
- Somnolenzphasen, spontan oder nach Neuroleptikagebrauch,
- okulogyre Krisen,

#### 2. der Verdacht auf das Vorliegen eines symptomatischen PS:

- Behandlung mit Neuroleptika oder anderen Dopaminrezeptorblockern oder mit Valproinsäure oder Kalziumantagonisten wie Sibelium oder Lithium zum Zeitpunkt der Erstmanifestation der Parkinson-Symptome,

- Nachweis eines zerebralen Tumors oder Hydrocephalus communicans im CCT oder MRT,
- wiederholte zerebrale ischämische Insulte, die mit einer stufenweisen Verschlechterung der Symptomatik assoziiert waren,
- rezidivierende Schädel-Hirn-Traumen in der Vorgeschichte,
- diagnostisch gesicherte Enzephalitis in der Vorgeschichte,
- Remissionen über längere Perioden.

Die vorläufige Diagnose ET oder IPS wurde anhand von diagnostischen Richtlinien (UK Parkinson's Disease Brain Bank Kriterien (Hughes et al. 1992b)) und nach (Louis et al. 1998a) gestellt. Bei Verdacht auf ein IPS wurde zur Stratifizierung der Symptomatik Teil III der UPDRS von erfahrenen klinischen Untersuchern durchgeführt. Hauptkriterien für die Diagnose IPS waren dabei das Vorliegen einer Bradykinese und eines der folgenden Kardinalsymptome: Rigor, Ruhetremor mit 4-6Hz und posturale Instabilität, die nicht durch visuelle, vestibuläre, cerebelläre oder propriozeptive Dysfunktion hervorgerufen wird, wobei durch den Ausgangspunkt eines unklaren Tremorsyndroms in unserer Studie im Falle der Diagnose IPS immer ein Tremor vorlag. Als Nebenkriterium galt ein deutliches Ansprechen auf L-DOPA.

Hauptkriterium für die Diagnose ET war das Vorhandensein eines bilateralen Haltetremors ohne weiteren pathologischen neurologischen Befund. Nebenkriterium war das anamnestische Ansprechen der Symptomatik auf Alkohol und Propanolol.

Bei 48 Patienten wurde der Verdacht auf ein IPS, bei 26 Patienten auf einen ET geäußert. Eine bereits zum Zeitpunkt der Untersuchung bestehende Medikation mit L-Dopa (n=20) bzw. dopaminergem Medikation (n=12) wurde im Rahmen der Studie für die SPECT Untersuchung, jedoch nicht für die TCS abgesetzt.

Alle Patienten erhielten zur weiteren differentialdiagnostischen Zuordnung eine Bildgebung in Form einer <sup>123</sup>I FP-CIT-SPECT sowie einer TCS. Auch die Kontrollgruppe wurde der TCS unterzogen. Die Länge des Zeitintervalls zwischen beiden Untersuchungen variierte zwischen einem Tag und sechs Monaten mit einem Medianwert bei einem Tag. Um eine mögliche Verzerrung der Messergebnisse durch den Untersucher, beispielsweise durch das Beobachten einer Bradykinese eines Patienten, zu minimieren, erfolgten die sonographische Untersuchung und die Quantifizierung der Echogenität der SN durch zwei unabhängige Untersucher.

## **2.2 TCS und <sup>123</sup>I FP-CIT-SPECT**

### **2.2.1 TCS**

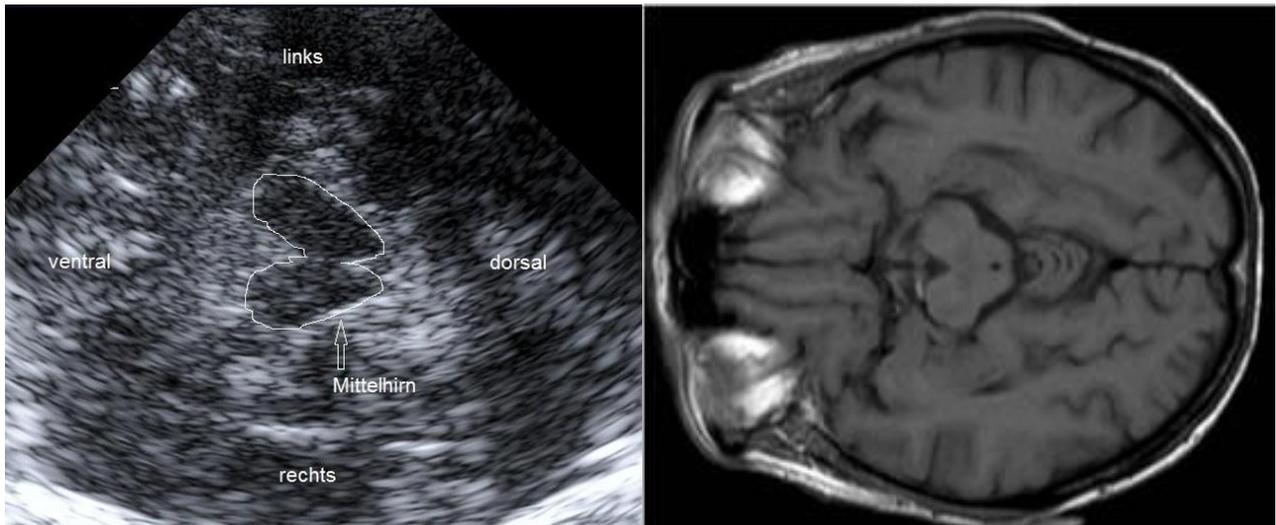
Die sonographische Untersuchung in dieser Studie wurde mit einem Phased-Array Ultraschallsystem (Elegra, Siemens, Erlangen) mit einem 2.5 MHz Schallkopf durchgeführt. Die Eindringtiefe wurde zwischen 14cm und 16cm gewählt und der Pegelbereich bei 45dB festgelegt. Die Bildhelligkeit und der Tiefenausgleich wurden nach Bedarf angepasst. Das axiale Auflösungsvermögen im Fokalebereich des Schallkopfs lag bei ca. 0.7 mm, während die laterale Auflösung, je nach Breite des Schallstrahls und Tiefe des Objekts zwischen 2.2 und 3.8mm variierte. Die Einstellungen des Ultraschallsystems entsprachen somit den methodisch etablierten Vorgaben (Becker et al. 2001).

Der erste Untersucher, der die TCS-Messungen durchführte, war bezüglich der klinischen Daten des Patienten sowie der SPECT geblindet. Allerdings konnte durch die Beobachtung des Patienten während der Untersuchung ein potentieller Bias nicht ausgeschlossen werden. Der zweite Untersucher war vollständig geblindet und führte zu einem späteren Zeitpunkt die off-line Analyse zur Beurteilung der Echogenität durch.

Die Untersuchung wurde in einem ruhigen, abgedunkelten Raum mit dem Patienten in Rückenlage durchgeführt. Zu Beginn wurde der schmetterlingförmige mesencephale Hirnstamm durch das periaurikuläre temporale akustische Fenster in standardisierter axialer Ebene, der sogenannten mesencephalen Ebene, parallel zur sogenannten „orbitomeatalen Linie“, dargestellt. Das Mesenzephalon als vorwiegend hypoechogene Struktur lässt sich dabei in der Regel gut von den umliegenden hyperechogenen zur Darstellung kommenden basalen Zisternen abgrenzen (s. Abbildung 1).

Innerhalb des Mesencephalons können wiederum als hyperechogene Strukturen der Ncl. ruber, die Mittelhirn-Raphe und die SN identifiziert werden (s. Abbildung 2 links).

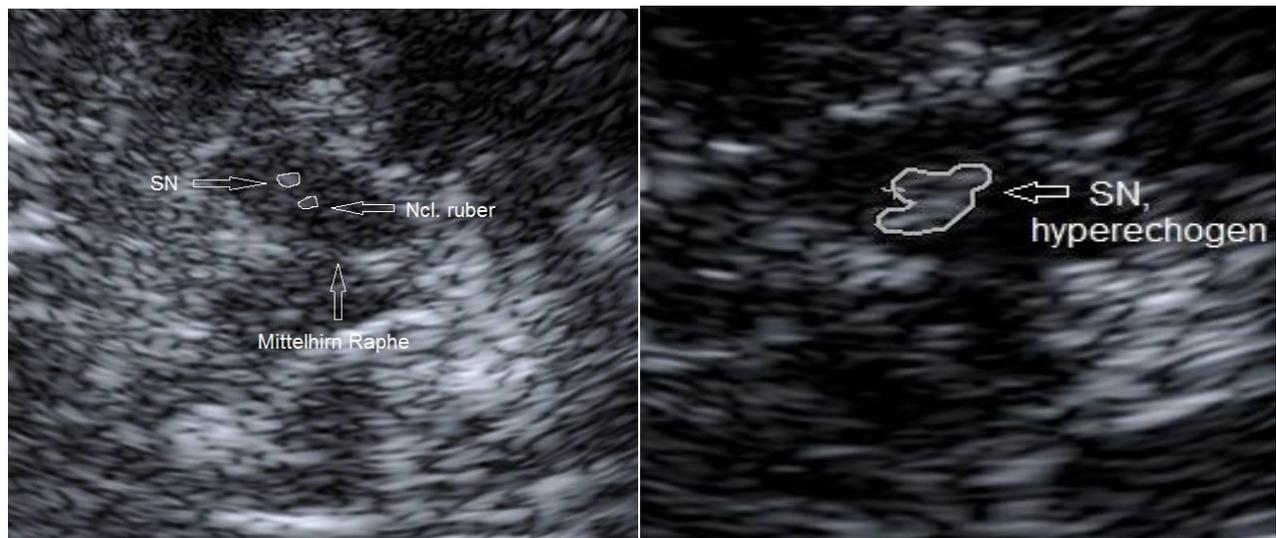
Durch minimale manuelle Sondenbewegungen innerhalb der mesenzephalen Schallebene wurde die Darstellung der SN individuell optimiert. Die Beschallung erfolgte dabei seitengetreunt für die jeweils ipsilaterale SN. Die jeweils optimale sonographische Darstellung der SN wurde gespeichert. Für die off-line Analyse der Echogenität wurde die hyperechogene Struktur der SN manuell umrandet (s. Abbildung 2 rechts), die Flächenberechnung erfolgte jeweils automatisiert durch das Ultraschallgerät in der Einheit von  $\text{cm}^2$  (Auflösung bis zu einem  $\text{mm}^2 = 0.01 \text{ cm}^2$ ).



**Abbildung 1:**

**Links:** TCS-Bild in axialer Ebene zur Darstellung des Mittelhirns (umrandet), Normalbefund.

**Rechts:** korrespondierendes MRT-Bild



**Abbildung 2: Vergleich zwischen normoechogener und hyperechogener SN**

**Links:** TCS-Bild des Mittelhirns bei Normalbefund. SN, Ncl. ruber und Mittelhirnraphe markiert.

**Rechts:** manuell umrandete SN bei bilateraler Hyperechogenität zur off-line Analyse.

Der durchschnittliche Wert der SN-Echogenität der 50 gesunden, altersgepaarten Kontrollpersonen unseres Labors (20 Frauen, 30 Männer, Durchschnittsalter  $60 \pm 15$  Jahre) lag bei  $0.14 \pm 0.5 \text{ cm}^2$  (s. Tabelle 2).

Der obere Grenzwert einer noch normalen Echogenität der SN (d.h. der Mittelwert + der einfachen Standardabweichung der laboreigenen Kontrollgruppe) wurde bei  $0.19 \text{ cm}^2$  festgelegt und demnach Werte ab  $0.20 \text{ cm}^2$  als pathologische Hyperechogenität eingeordnet. Diese Definition wurde von publizierten Studien anderer Arbeitsgruppen, die das gleiche Ultraschallsystem benutzten übernommen (Becker 1995), (Walter et al. 2002).

Darüberhinaus bestätigte sich in einer von uns durchgeführten ROC-Analyse  $0.19 \text{ cm}^2$  als der Grenzwert mit der besten Trennschärfe zwischen den klinisch als IPS und ET eingeordneten Patienten (s. 2.3). In dieser Studie wurde somit eine unilaterale SN Echogenitätsfläche von  $\geq 0.2 \text{ cm}^2$  als pathologisch, d.h. als hyperechogen angesehen.

### 2.2.2 SPECT

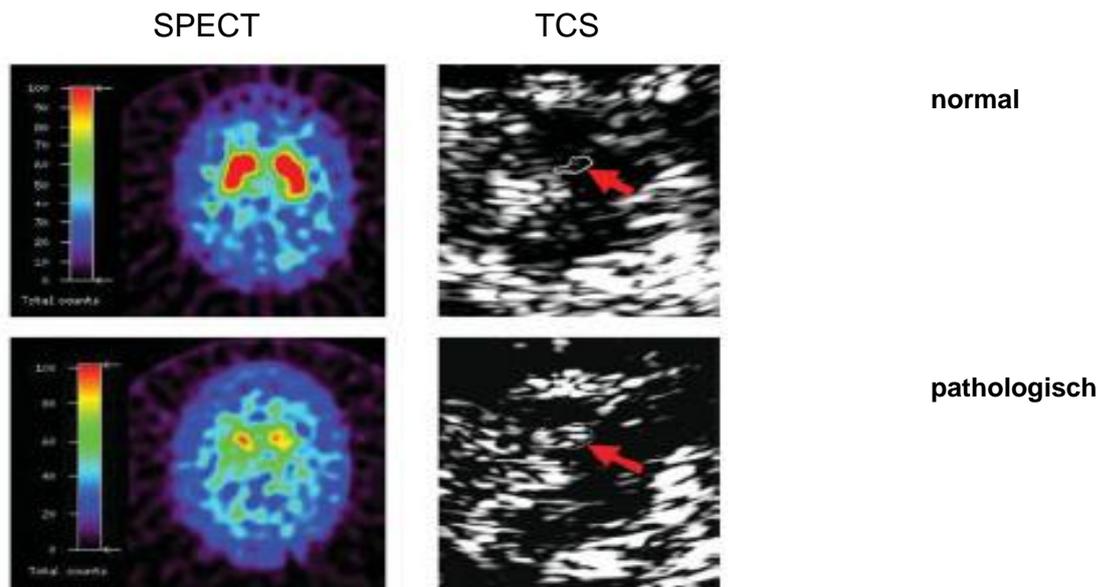
Die Patienten erhielten nach erfolgter Schilddrüsenblockade mit Natriumperchlorat (entsprechend der Empfehlung des European Association of Nuclear Medicine) einen Bolus  $200 \text{ MBq } ^{123}\text{I-FP-CIT}$ . Die optimale Bilderfassung bei Ligand-Rezeptor-Gleichgewicht ist für  $^{123}\text{I-FP-CIT}$  3-6 Stunden nach Injektion ermittelt worden (Scherfler et al. 2007). 4 Stunden nach der Injektion wurde die SPECT Bildgebung mit Hilfe eines Dreikopfgammakamera-Systems (Multispect 3, Siemens Medical Systems) durchgeführt, das mit energiearmen, hochauflösenden Kollimatoren ausgestattet war. Die Akquisition erfolgte in  $3^\circ$  Winkelschritten (step and shoot) über  $360^\circ$  Grad in einem Energiefenster ( $159 \text{ keV} \pm 20\%$ ) in eine  $128 \times 128$  Pixel Matrix. Transversale, koronare und sagittale Schichten mit einer Dicke von  $3,5 \text{ mm}$  wurden durch zurückgefilterte Projektion mit Hilfe eines Butterworth-Filters (Grenzfrequenz  $0.38$  Nyquist, 6. Ordnung) rekonstruiert.

Eine einfache Attenuationskorrektur wurde anhand der Methode von Chang durchgeführt. Die rekonstruierte in-plane Bildauflösung lag bei  $13 \text{ mm FWHM}$  (volle Breite bei halbem Maximum).

Zur Quantifizierung der SPECT Daten wurden diese auf einen HERMES<sup>®</sup>-Rechner übertragen und mit BRASS<sup>™</sup> Software (HERMES medical solutions, Stockholm, Schweden) analysiert. Die einzelnen Scans wurden automatisch an das Referenztemplate angepasst, was zuvor generiert worden war. Zur Generierung des Templates wurden SPECT-Daten von 12 Patienten (6 Frauen, 6 Männer; Durchschnittsalter  $62 \pm 3$  Jahre) mit der klinischen Diagnose eines ET herangezogen. Die Berechnung der FP-CIT Bindungsrate (BR) an präsynaptische Dopamintransporter erfolgte mit Hilfe eines vollautomatischen, untersucherunabhängigen Protokolls, das sich der manuellen ROI (region of interest) Methode gegenüber als überlegen erwiesen hat (Morton et al. 2005), (Koch et al. 2005). Die spezifische BR des Striatums, des Ncl. caudatus und des Putamens wurden anhand folgender Gleichung berechnet:

$$\text{BR} = (\text{spezifische Bindung} - \text{unspezifische Bindung}) / \text{unspezifische Bindung}$$

Der okzipitale Hirnlappen wurde als Referenzregion mit einer unspezifischen FP-CIT Bindung benutzt. Für die statistische Analyse wurden ausschließlich Werte der putaminalen BR verwendet, da diese die höchste Sensitivität für pathologische Veränderungen im Rahmen eines Parkinsonsyndroms aufweisen (Asenbaum 1998). Die individuelle BR der Patienten wurde mit derjenigen eines normalen Templates verglichen. Werte, die 3 Standardabweichungen überschritten wurden als pathologisch definiert (s. Abbildung 3).



**Abbildung 3.**

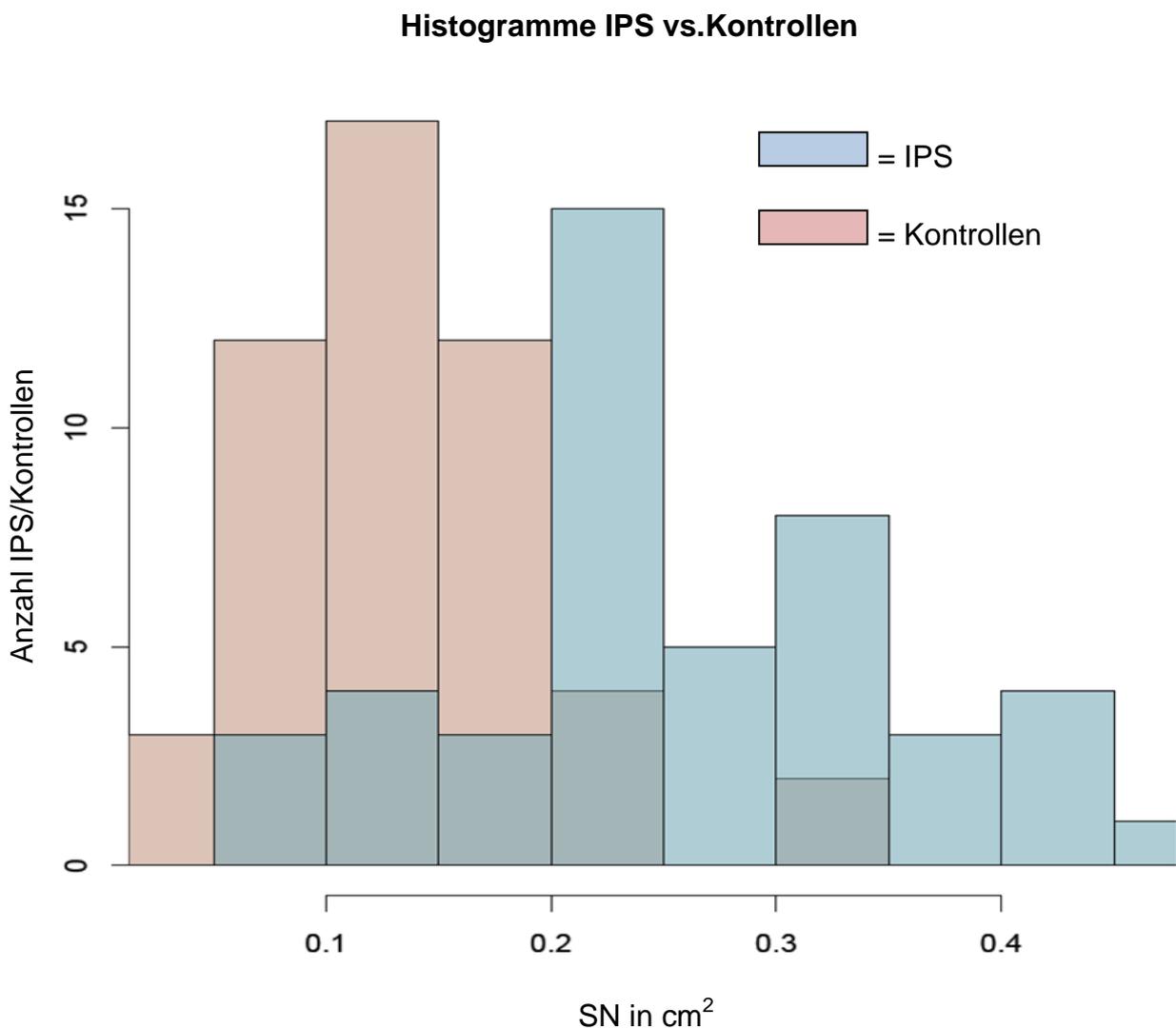
**Oben:** Beispiel eines Patienten mit ET. Das transaxiale SPECT-Bild (links) zeigt eine bilateral normale FP-CIT-Aufnahme (BR rechts: 1.63, links: 1.87). Das TCS-Bild (rechts) in axialer Mittelhirndarstellung zeigt eine normale Echogenität der rechten SN, die zur planimetrischen Messung manuell umkreist wurde ( $0.14\text{cm}^2$ ) (Pfeil).

**Unten:** Beispiel eines Patienten mit IPS. Das transaxiale SPECT-Bild (links) zeigt eine bilateral verminderte FP-CIT-Aufnahme (BR rechts: 0.89, links: 0.94). Das TCS-Bild (rechts) in axialer Mittelhirndarstellung zeigt eine deutliche Hyperechogenität der rechten SN (Pfeil). Die echogene Fläche der SN wurde zur planimetrischen Messung manuell umkreist ( $0.3\text{cm}^2$ ).

### 2.3 Statistische Analyse

Deskriptive Statistiken sind als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Die Korrelationsanalysen wurden mit Hilfe des Korrelationstests Spearman für nicht-normalverteilte Daten ausgeführt. Der t-Test für unabhängige Stichproben und der Mann-Whitney-Test wurden zum Vergleich der ungepaarten Daten, je nach normaler oder von der Normalverteilung abweichender Datenverteilung gewählt. Als signifikant wurden diejenigen Resultate angesehen, deren p-Werte  $< 0.05$  waren. Anhand eines durchgeführten Levene-Tests zur Überprüfung der Gleichheit der Varianzen mit einer Signifikanz  $< 0.05$  wurde ersichtlich, dass die Daten der Kontrollgruppe, der IPS- und

der ET-Patienten nicht alle normalverteilt waren. Daher wurden alle Datensätze, die keine Normalverteilung aufwiesen mit dem natürlichen Logarithmus zu einer Standardnormalverteilung für die Ermittlung der Grenzwerte transformiert, sodass normale von pathologischen SN Echogenitätsdaten unterschieden werden und die Gruppen miteinander verglichen werden konnten. Für Letzteres wurde die univariate Varianzanalyse (ANOVA) und der Zweistichproben t-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Eine Receiver Operating Characteristic (ROC)-Analyse mit Parkinson-Patienten und Kontrollen wurde zusätzlich durchgeführt und bestätigte mit einer AUC von 0.85 den Wert von  $\geq 0.2\text{cm}^2$  als optimalen Grenzwert für eine pathologische SN Hyperechogenität (s.Abbildung 4).



**Abbildung 4: Graphische Darstellung des Cut-Off Werts; überlagerte Histogramme der SN-Fläche in der IPS- und Kontrollgruppe**

### 3 Ergebnisse

Insgesamt wurden 74 Patienten in die Studie eingeschlossen (25 Frauen, 49 Männer). Drei dieser Patienten wiesen bei Durchführung der TCS ein unzureichendes Knochenfenster auf, sodass 71 Patienten (22 Frauen und 49 Männer) in die vergleichenden Auswertungen im Sinne der Fragestellung einbezogen wurden.

#### 3.1 Vergleich klinischer Charakteristika der IPS- und ET-Patienten

**Tabelle 2** Übersicht der demographischen und klinischen Daten der Patienten mit V.a. IPS oder ET bei Tremor sowie der gesunden Kontrollen

	Kontrollen	Klinischer V.a. IPS	Klinischer V.a. ET
Anzahl insgesamt, n	50	46	25
Frauen, n	20 (40%)	15 (33%)	7 (28%)
Männer, n	30 (60%)	31 (67%)	18 (72%)
Alter, j*	60±15	64±10	64±12
Alter bei Krankheitsbeginn**	-	61±10	62±13
UPDRS III Tremorteil	0	3.2±3.3	4.0±2.9
Tremorlateralisation	0	33 (72%)	9 (36%)
Tremor unilateral	0	5 (11%)	3 (12%)
Ruhetremor	0	4 (9%)	2 (8%)
Haltetremor	0	14 (30%)	6 (24%)
Ruhe-und Haltetremor	0	28 (61%)	17 (68%)
Milde Hypokinesie	0	32 (70%)	0 (0%)
UPDRS III***	-	10.9±5.5	5.0±2.2
Krankheitsdauer, j****	-	2.5±1.5	3.0±2.3

n= Anzahl; j=Jahre, Werte als Mittelwerte ± 1 Standardabweichung angegeben

\*p>0.7 | \*\*p>0.08 | \*\*\*p≤0.01 | \*\*\*\*p>0.07

Die klinische Diagnose lautete entsprechend der oben genannten Kriterien IPS bei 46 Patienten (UPDRS III gesamt: 10.9 ± 5.5, davon im Tremorteil: 3.2 ± 3.3 mit einem Range von 1 bis 13). Von denen zeigten 4 Patienten einen isolierten Ruhetremor, 14 Patienten einen isolierten Haltetremor und 28 Patienten beide Tremores, 33 Patienten eine deutliche klinische Lateralisation des Tremorsyndroms und 32 Patienten eine Hypokinesie.

Bei 25 Patienten wurde die klinische Diagnose ET gestellt (UPDRS III gesamt: 5.0±2.2, davon im Tremorteil: 4.0 ± 2.9, mit einem Range von 1-10). Von denen wiesen 2 Patienten einen isolierten Ruhetremor, 6 Patienten einen isolierten Haltetremor und 17

Patienten beide Tremores auf, 9 Patienten zeigten eine klinische Lateralisation ihres Tremorsyndroms, bei keinem der ET-Patienten fand sich eine Hypokinesie.

Der Tremorteil des UPDRS III zwischen beiden Gruppen unterschied sich nicht ( $p = 0.1$  Mann-Whitney-Test).

### 3.2 Vergleich der TCS-Befunde mit der klinischen Diagnose

**Tabelle 3** Übersicht der SN Echogenität bei IPS-/ET-Patienten und Kontrollen

	Kontrollen	Klinischer V.a. IPS	Klinischer V.a. ET
Anzahl insgesamt, n	50	46	25
SN Echogenität (cm <sup>2</sup> ) <sup>*</sup>	0.14±0.05	0.26±0.10 <sup>#</sup>	0.15±0.05 <sup>*</sup>
SN Hyperechogenität (%)	10	78	8

n= Anzahl, Werte als Mittelwerte ± 1 Standardabweichung angegeben;

• jeweils die Seite mit dem höherem Wert;

# signifikanter Unterschied zu Kontrollen ( $p < 0.0001$ ) und zu ET ( $p < 0.0001$ )

\* kein signifikanter Unterschied zu Kontrollen ( $p = 0.33$ ); signifikanter Unterschied zu IPS ( $p < 0.0001$ )

#### 3.2.1 TCS-Befunde bei Patienten mit IPS

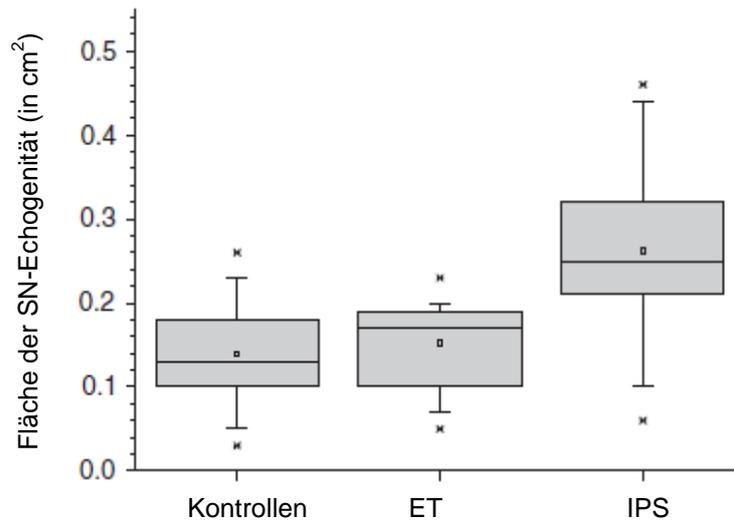
Bei 36 der Patienten mit V.a. IPS (78%) zeigte sich eine SN Hyperechogenität (SN Echogenität in cm<sup>2</sup>  $0.26 \pm 0.10$ ), wovon 34 eine bilaterale und zwei eine unilaterale Hyperechogenität aufwiesen. 10 der IPS-Patienten hatten beidseits eine normale Echogenität. Eine deutliche Hyperechogenität kontralateral der klinisch stärker betroffenen Seite fand sich bei 28 Patienten (61%). Die 2 Patienten mit einseitiger Hyperechogenität zeigten keine Lateralisation ihres Tremorssyndroms.

Eine uni- oder bilaterale SN-Hyperechogenität erreichte in unserer Studie im Hinblick auf die klinische Diagnose IPS eine Sensitivität von 78%, eine Spezifität von 92%, einen PPW von 95% und einen NPW von 70% (s. Abbildung 6).

#### 3.2.2 TCS-Befunde bei Patienten mit ET

Von den Patienten mit V.a. ET wiesen zwei Patienten (8%) unilateral und kein Patient bilateral eine Hyperechogenität auf. 23 Patienten (92%) zeigten beidseits eine Echogenität im Normbereich (SN Echogenität in cm<sup>2</sup>  $0.15 \pm 0.05$ ) (s. Abbildung 5 u. Tabelle 3).

Eine unauffällige Echogenität der SN erreichte damit im Hinblick auf die klinische Diagnose ET eine Sensitivität von 92%, eine Spezifität von 78%, einen PPW von 69% und einen NPW von 94%.



**Abbildung 5:**

**Boxplot-Diagramme der SN Echogenität bei Kontrollpatienten, sowie ET- und IPS-Patienten. Es wurde für die Analyse jeweils die Seite mit der größeren Echogenität gewählt.**

**Ende der Box: 75. Perzentile, Antenne: 95. Perzentile, Asterisk: maximaler und minimaler Wert, horizontale schwarze Linie: Median, Ausdehnung der Box: Interquartilsabstand.**

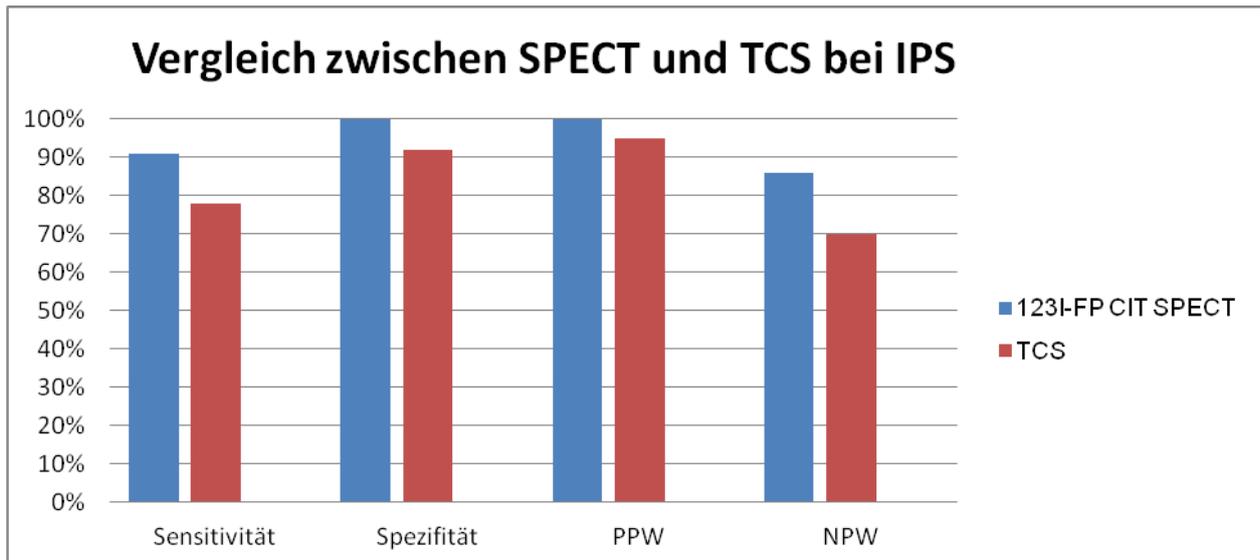
### **3.3 Vergleich der FP-CIT SPECT- Befunde mit der klinischen Diagnose**

Die  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT Untersuchungen ergaben bei 42 Patienten einen pathologischen Befund, von denen alle die klinische Diagnose IPS hatten. 39 dieser Patienten wiesen eine Lateralisation des Tremorsyndroms und dabei eine signifikant niedrigere FP-CIT BR auf der kontralateralen Seite auf (ipsilateral:  $0.98 \pm 0.07$ , kontralateral:  $0.79 \pm 0.06$ ,  $p = 0.03$ ).

29 Patienten zeigten einen unauffälligen SPECT Befund, von denen 4 Patienten ein IPS und 25 Patienten ein ET als klinische Diagnose hatten. Damit wiesen alle ET-Patienten eine normale FP-CIT BR auf.

Es bestand kein signifikanter Altersunterschied zwischen Patienten mit normaler ( $63 \pm 12$  Jahre) und verminderter ( $65 \pm 10$  Jahre) Dopamin-Transporter Bindung (t-Test für unabhängige Stichproben,  $p = 0.59$ ).

Eine verminderte putaminale BR erreichte damit im Hinblick auf die klinische Diagnose IPS eine Sensitivität von 91%, eine Spezifität von 100%, ein PPW von 100% und ein NPW von 86% (s. Abbildung 6).



**Abbildung 6:** Graphisch visualisierter Vergleich der ermittelten Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW von  $^{123}\text{I}$  FP-CIT SPECT und TCS bezogen auf die klinische Diagnose IPS

### 3.4 Vergleich der TCS- und SPECT-Befunde

29 Patienten, von denen 25 klinisch als ET- und 4 als IPS-Patienten eingeschätzt wurden, hatten eine normale BR im FP-CIT SPECT. Keiner der 4 Patienten mit klinischem IPS und normaler FP-CIT SPECT wiesen eine Hyperechogenität der SN auf. Bezüglich der 25 ET-Patienten wurde bei 23 Patienten eine normale Echogenität und bei 2 Patienten eine unilaterale Hyperechogenität der SN nachgewiesen.

Bei 36 der 42 Patienten mit verminderter FP-CIT BR (klinisch alle IPS) konnte eine pathologische SN Hyperechogenität gezeigt werden (17 uni- und 19 bilateral).

Eine Hyperechogenität der SN erreichte damit im Hinblick auf die Verminderung der putaminalen BR eine Spezifität von 93%, einen PPW von 95%, eine Sensitivität von 86% und einen NPW von 82%.

Es konnte keine inverse Korrelation zwischen der BR des FP-CIT in der SPECT und der Echogenität der SN in der Gruppe der klinisch als IPS eingestuft Patienten nachgewiesen werden ( $p = 0.9$ ). Es konnte ebenfalls keine inverse Korrelation zwischen der FP-CIT BR und der SN-Echogenität kontralateral der klinisch stärker betroffenen Körperhälfte bei allen Patienten mit pathologischem FP-CIT SPECT und pathologischem TCS ermittelt werden ( $p = 0.38$  Spearmans Rangkorrelation).

## 4 Diskussion

### 4.1 TCS bei Patienten mit IPS

**Tabelle 4** Übersicht der Studien zu TCS Untersuchungen bei IPS-Patienten

Autor	Anzahl IPS- Pat.	Anzahl SN Hyperechogenität	Grenzwert (cm <sup>2</sup> )	Gerätetyp
(Becker 1995)	25	12 (48%)	nicht ermittelt	Siemens
(Behnke 2005)	79	78 (99%)	0.20	Siemens
(Berg et al. 2001b)	103	94 (91%)	0.19	Siemens
(Budisic et al. 2009)	70	64 (91%)	0.20	Aloka
(Gaenslen et al. 2008)	43	39 (91%)	0.20	Siemens
(Huang et al. 2007)	80	54 (68%)	0.20	HP-4500
(Jesic et al. 2010)	60	52 (77%)	0.19	Aloka
(Kim et al. 2007)	35	29 (83%)	0.20	Philips5000
(Mehnert et al. 2010)	183	174 (95%)	0.20	Philips5500
(Mijajlovic et al. 2008)	30	28 (93%)	0.20	Esaote
(Okawa et al. 2007)	63	52 (83%)	nicht ermittelt	Toshiba
(Prestel et al. 2006)	42	36 (86%)	0.20	Siemens
(Ressner et al. 2007)	47	41 (87%)	0.19	Esaote/ATL
(Ruprecht-Dorfler et al. 2003)	14	13 (93%)	0.19	Siemens
(Schmidauer et al. 2005)	20	19 (95%)	0.20	G.Electric
(Schweitzer et al. 2006)	16	13 (81%)	0.20	Siemens
(Spiegel et al. 2007)	52	43 (83%)	0.19	Siemens
(Stockner et al. 2007)	100	75 (75%)*	0.24 (2 SD)*	G.Electric
(Tsai et al. 2007)	80	67 (84%)	0.24 (2 SD)	Philips4500
(Venegas et al. 2011)	64	52 (81%)	0.20	Philips5000
(Walter et al. 2002)	30	30 (100%)	0.20	Siemens
(Walter et al. 2003)	25	24 (96%)	0.20	Siemens
(Walter et al. 2006)	100	95 (95%)	0.20	Siemens
(Walter et al. 2007b)	134	131 (97%)	0.20	Siemens
(Walter et al. 2007d)	90	88 (97%)	0.20	Siemens
(Walter et al. 2007c)	97	93 (96%)	0.20	Siemens
(Weise et al. 2009)	45	35 (78%)	0.20	Siemens
<b>Summe/Range</b>	1773	48-100%	0.19-0.24	—————

\* SD = Standardabweichung

Seit der ersten Beschreibung durch Becker und Mitarbeiter hat es eine Vielzahl an Veröffentlichungen zur SN Hyperechogenität als charakteristischen Befund bei Patienten

mit IPS gegeben (Becker 1995). Zum Zeitpunkt dieser Studie lagen bereits die Ergebnisse mehrerer unabhängiger Arbeiten vor, die übereinstimmend eine hohe Prävalenz dieses sonographischen Befunds beim IPS fanden, was sich auch in Folgearbeiten fortsetzte (s. Tabelle 4). Bislang wurde bei insgesamt 1773 IPS-Patienten die SN Echogenität mittels TCS gemessen. Gleichzeitig fällt aber auch eine weite Spannbreite dieser Prävalenz (48-100%) auf. Dies ist am ehesten darauf zurückzuführen, dass bei verschiedenen Studien eine Vielzahl unterschiedlicher Populationen und weder ein einheitlicher Grenzwert (eine oder zwei Standardabweichungen) noch identische Gerätetypen verwendet wurden (Vlaar et al. 2009). Ein Grund für die niedrige Prävalenz (48%) bei Becker und Mitarbeitern könnte auch in der Messmethode der SN Echogenität zu sehen sein. Statt einer planimetrischen Berechnung der SN-Fläche nach manueller Umrandung schätzte die Arbeitsgruppe von Becker die Echogenität anhand der Intensität des Ultraschallsignals im Vergleich zu umliegenden Strukturen ein (Becker 1995). Diese Methode ist damit sehr von der subjektiven Einschätzung des Untersuchers als auch von der Qualität des Bildes abhängig.

Entsprechend der Empfehlung der ESNCH und in Übereinstimmung mit der ROC-Analyse lag der Grenzwert in dieser Studie bei  $\geq 0.2\text{cm}^2$ . Die Grenzwerte in der Literatur liegen zwischen  $0.19\text{cm}^2$  und  $0.24\text{cm}^2$ , wobei die Arbeitsgruppen von Stockner und Tsai bewusst den Cut-Off Wert beim Mittelwert + 2 Standardabweichungen ( $\geq 0.24\text{cm}^2$ ) wählten, um die Spezifität der Ergebnisse zu erhöhen. Dies erschwert jedoch die Vergleichbarkeit der Studien bzgl. der Prävalenz einer SN-Hyperechogenität beim IPS. Bemerkenswert ist ebenfalls, dass in den Studien bis zum Zeitpunkt dieser Arbeit jeweils Patienten mit sicherer Diagnose eingeschlossen worden waren. Bei den Patienten der hier vorgestellten Studie könnte im Einzelfall eine klinische Fehldiagnose häufiger auftreten, da aufgrund der oligosymptomatischen Situation, der Tremordominanz und dem noch kurzen klinischen Verlauf mit dem Fehlen einiger Kardinalsymptome die Diagnose schwieriger ist, als bei einem Klientel mit weit fortgeschrittenem, eindeutigen IPS. Dadurch könnte die Prävalenz der SN Hyperechogenität in unserer Population theoretisch falsch niedrig sein.

Hervorzuheben ist außerdem die Notwendigkeit der Erstellung laborbezogener Grenzwerte und Standardisierung der verwendeten Geräteparameter entsprechend der Gerätetypen, wofür die Erstellung individueller Templates mit gesunden Kontrollgruppen für jedes Ultraschallsystem notwendig ist.

## 4.2 TCS bei Patienten mit ET

Die Datenlage zum Zeitpunkt unserer Studie bestand aus zwei Arbeiten, deren Ergebnisse eine Prävalenz von 0 bzw. 16% einer SN Hyperechogenität bei Patienten mit ET ergab (s. Tabelle 5). Bei Stockner und Mitarbeitern war die Prävalenz gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöht (16% vs. 3%) ( $p = 0.005$ ) (Stockner et al. 2007).

**Tabelle 5** Übersicht der Studien zu TCS Untersuchungen bei ET-Patienten

Autor	ET-Pat.	SN Hyperechogenität bei ET-Pat.	Kontrollen	SN Hyperechogenität bei Kontrollen	Grenzwert ( $cm^2$ )	Gerätetyp
(Budisic et al., 2009)	30	4 (13%)	70	07 (10%)	0.20	Aloka
(Okawa et al. 2007)	13	0 (0%)	15	01 (07%)	nicht ermittelt	Toshiba
(Stockner et al. 2007)	44	7 (16%)	100	03 (03%)	0.24	G.Electric

In unserem Patientenkollektiv wurde bei 2 der Patienten mit V.a. ET (8%) eine SN Hyperechogenität dargestellt, die dann jeweils nur unilateral auftrat. Im Vergleich zur Kontrollgruppe ergab sich bei uns keine gesteigerte Prävalenz beim ET (8% vs. 10%). Aufgrund des frühen Krankheitsstadiums der untersuchten ET- Patienten ist eine klinische Fehldiagnose nicht auszuschließen, sodass im Falle eines nicht diagnostizierten IPS die gemessene Prävalenz einer SN Hyperechogenität in unserem ET-Kollektiv evtl. zu hoch eingeschätzt wurde.

Eine Folgearbeit (Budisic et al. 2009) fand bei 13% der Patienten mit ET eine SN Hyperechogenität, was im Vergleich zur Kontrollgruppe (10%) nicht signifikant gesteigert war ( $p = 0.24$ ).

Einschränkend im Vergleich der einzelnen Studien muss erwähnt werden, dass die Arbeitsgruppe von Okawa die Echogenität der SN nur visuell einschätzte, was aufgrund der eher subjektiven Einschätzung des Untersuchers und größeren Abhängigkeit von der Qualität des Bildes zu einer falsch niedrigen Prävalenz der Hyperechogenität geführt haben könnte. Ebenfalls zu berücksichtigen ist der von Stockner und Mitarbeiter gewählte Cut-Off Wert in Form des Mittelwerts + 2 Standardabweichungen ( $0.24cm^2$ ), dessen Anwendung im direkten Vergleich zu Untersuchungen mit dem Grenzwert vom Mittelwert+ 1 Standardabweichung, wie in dieser Arbeit, ebenfalls eine geringere

Prävalenz der Hyperechogenität zur Folge hat. Nicht zuletzt ist auch die Anzahl der Kontrollen für die Berechnung des Cut-Off Werts ausschlaggebend, sodass bei Stockner und Mitarbeitern mit den meisten Kontrollen (100) ein repräsentativeres Ergebnis erwartet werden könnte. Unterschiede in den Ergebnissen können jedoch auch auf die Anwendung unterschiedlicher Ultraschallgeräte zurückzuführen sein.

Insgesamt wurde bei 112 untersuchten ET-Patienten eine Prävalenz der SN Hyperechogenität zwischen 0 und 16% ermittelt, die somit deutlich unterhalb Prävalenz derselbigen beim IPS liegt. Ob eine höhere Prävalenz beim ET im Vergleich zur gesunden Population besteht, lässt sich anhand der geringen Anzahl der untersuchten ET-Patienten nicht endgültig sagen. Weitere größere Studien werden hierfür nötig sein.

#### **4.3 Stellenwert der TCS in der Differentialdiagnose IPS und ET**

Für die oft schwierige Differentialdiagnose IPS/ET gilt die klinische Diagnose bislang als Goldstandard. Welchen Stellenwert die TCS für diese Fragestellung hat, war bis zu dieser Studie noch nicht untersucht worden, da in den erwähnten vorhergehenden Arbeiten die Patienten bereits sicher klinisch eingeordnet waren.

Sowohl Stockner und Mitarbeiter als auch Okawa und Mitarbeiter führten die TCS bei Patienten durch, die entweder IPS, ET oder APS als Diagnose trugen (Stockner et al. 2007), (Okawa et al. 2007). Verglichen wurden die Daten der Patientengruppen untereinander sowie jeweils mit einer gesunden Kontrollgruppe. In beiden Arbeiten waren die für die Einschätzung der SN Echogenität zuständigen Untersucher für die klinischen Diagnosen geblindet.

Bei Stockner und Mitarbeitern ergab sich ein signifikanter Unterschied in der Prävalenz der SN Hyperechogenität zwischen jeweils 100 Patienten mit IPS und ET (75% vs. 16%). Rein rechnerisch ergäbe sich daraus ein kombinierter PPW von 80% für die Diagnosen IPS im Falle einer SN Hyperechogenität und ET bei Vorliegen einer normaler Echogenität. Bemerkenswert ist jedoch bei dieser Arbeit, dass der Cut-Off Wert bei zwei Standardabweichungen und damit bei einer Fläche  $\geq 0.24\text{cm}^2$  gewählt wurde, was die Vergleichbarkeit zu den Daten unserer Arbeit einschränkt.

Auch Okawa und Mitarbeiter kamen zu dem Ergebnis, dass die TCS hilfreich wäre, eine Unterscheidung der Patientengruppen anhand der SN Echogenität durchzuführen, da sich in 83% der untersuchten IPS-Patienten und keinem der ET-Patienten eine deutliche SN Hyperechogenität fand (Okawa et al. 2007). Die Aussagekraft dieser Ergebnisse wird jedoch dadurch eingeschränkt, dass 32% der Patienten ein

unzureichendes Knochenfenster aufwies und aus der Bewertung ausgeschlossen werden mussten. Außerdem erfolgte die Einschätzung der SN Hyperechogenität ausschließlich anhand einer visuellen Einteilung statt einer planimetrischen Messung, was die Ergebnisse untereinander weniger vergleichbar macht.

Wir fanden ebenfalls einen signifikanten Unterschied in der Prävalenz der SN Hyperechogenität bei den Patienten mit V.a. IPS und ET (78% zu 8%). Wie oben für die Arbeit von Stockner et al. ausgeführt, lässt sich hieraus ein kombinierter PPW von 83% für IPS und ET errechnen.

Die Ergebnisse dieser Studie lassen eine hohe Zuverlässigkeit der TCS im Hinblick auf diese Differenzierung vermuten. Dabei erscheint bei einem PPW von 95% eine SN Hyperechogenität besonders geeignet, die klinische Verdachtsdiagnose IPS zu unterstützen. Bei einem NPW von 70% lässt sich bei einem Normalbefund weniger sicher das Vorliegen eines IPS ausschließen. Für die Einschätzung des tatsächlichen Stellenwerts der TCS in der Differentialdiagnose IPS/ET fehlt jedoch sowohl in den vorhergehenden Studien als auch in unserer Arbeit eine klinische Verlaufsuntersuchung, sodass weitere Studien erforderlich sind.

#### **4.4 SPECT bei Patienten mit IPS**

Mittels  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT ist eine visuelle Darstellung der Degeneration des dopaminergen striatalen Systems beim IPS möglich. Die Datenlage zum Zeitpunkt dieser Arbeit ließ eine hohe Sensitivität der verminderten  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT BR für das IPS (93-97%) und eine hohe Spezifität (bis zu 100%) zur Differenzierung des IPS vom ET erwarten (Asenbaum 1998), (Benamer et al. 2000b).

Übereinstimmend fand sich in unserer Studie bei 42 der insgesamt 46 Patienten mit V.a. IPS eine pathologische BR in der SPECT mit einer resultierenden Sensitivität von 91%. Bei keinem der 25 Patienten mit ET wurde eine vermindert BR dargestellt, sodass sich für die Abgrenzung von IPS- und ET-Patienten eine Spezifität von 100% ergab.

Ob es sich bei unseren 4 IPS Patienten mit Normalbefund in der SPECT (potentielle SWEDDs) um klinische Fehldiagnosen oder um einen falsch negativen Untersuchungsbefund bei noch normaler BR im sehr frühen Stadium der Erkrankung handelt, kann mangels Verlaufsuntersuchung hier nicht geklärt werden. Bemerkenswert ist jedoch, dass keiner dieser Patienten eine SN Hyperechogenität aufwies, was damit eher für eine klinische Fehldiagnose spricht.

Die Rolle der SWEDDs ist bislang nicht eindeutig geklärt. In verschiedenen Verlaufsuntersuchungen blieben die BR nach 2 bzw. 4 Jahren konstant, sodass die initiale Diagnose IPS in Frage gestellt wurde (Marshall et al. 2006), (Fahn et al. 2004). Demnach lag nach zwei Jahren in nur 3% von 150 untersuchten Patienten ein falsch-negatives Ergebnis der SWEDDs in Form eines IPS vor (Marshall et al. 2006). In keiner bisherigen Folgeuntersuchung zeigte sich eine höhere Anzahl an SWEDDs, die sich im Verlauf als IPS herausstellten.

Ein weiterer Erklärungsansatz für die SWEDDs besteht in der Korrelation zwischen Ausmaß der verminderten BR und Krankheitsprogression, sodass in sehr frühen Stadien des IPS noch normale BR ermittelt werden (Booij et al. 1997), (Pirker et al. 2002).

Bei 6 (14%) der Patienten mit verminderter BR und klinischem IPS konnte jedoch auch keine SN Hyperechogenität gefunden werden. Theoretisch könnte es sich bei diesen Fällen um Patienten mit MSA-P oder PSP handeln, da diese Erkrankungen ebenfalls eine pathologische SPECT jedoch nach aktuellem Erkenntnisstand nur selten eine SN Hyperechogenität aufweisen (s.1.5.3.2). Um diese Hypothese zu beweisen sind klinische Verlaufsuntersuchungen und post mortem Analysen erforderlich (Berg et al. 2001b). Auch hier können methodisch bedingte Limitationen der TCS wie eine nicht optimal gewählte Schallebene oder Schwierigkeiten bei der Abgrenzung der SN vom Ncl. ruber und den basalen Zisternen als Ursache nicht ausgeschlossen werden.

#### **4.5 SPECT bei Patienten mit ET**

Der ET zählt nicht zu den neurodegenerativen Erkrankungen, sodass das nigrostriatale System nicht von pathologischen Veränderungen betroffen ist. Somit ist von einer unveränderten FP CIT BR beim ET auszugehen. Mehrere unabhängige Studien bestätigen diese Annahme (Asenbaum 1998), (Benamer et al. 2003), (Catafau et al. 2004). Passend dazu lag auch bei keinem unserer Patienten mit V.a. ET eine verminderte putaminale FP CIT BR vor. Somit ergab ein unauffälliger SPECT Befund einen PPW von 86% für das Vorliegen eines ET in der vergleichenden Analyse mit IPS-Patienten.

Zwei unserer ET Patienten mit normaler FP-CIT BR zeigten eine SN Hyperechogenität. Verschiedene Studien fanden bei ET-Patienten ein gesteigertes Risiko für die Entwicklung eines IPS im weiteren Krankheitsverlauf (Benito-Leon et al. 2009), (Tan et al. 2008), (Louis et al. 2007). Lediglich einige wenige Arbeiten konnten keine

epidemiologische Assoziation zwischen IPS und ET finden (Cleeves et al. 1988), (Rajput et al. 1984). Außerdem bestehen, wie in Abschnitt 1.5.3.1.1. beschrieben, mehrere Hinweise darauf, dass die SN Hyperechogenität auch ein Risikomarker für die spätere Entwicklung eines IPS darstellen könnte. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass die zwei ET-Patienten unserer Studie mit SN Hyperechogenität ohne pathologische FP-CIT SPECT im Verlauf ein IPS entwickeln. Dadurch würden sich der PPW, die Sensitivität und die Spezifität einer SN Hyperechogenität im Hinblick auf das Vorliegen eines IPS weiter erhöhen. Eine Verlaufsuntersuchung wurde diesbezüglich jedoch nicht durchgeführt.

#### ***4.6 Stellenwert der SPECT in der Differentialdiagnose IPS/ET***

Augrund der hohen Sensitivität und Spezifität der FP-CIT SPECT für die Differentialdiagnose IPS/ET ist in einer Vielzahl verschiedener Studien eine Differenzierung zwischen IPS und ET Patienten gelungen. Eine Meta-Analyse dieser Arbeiten wurde von (Vlaar et al. 2007) erstellt. Demnach wurde bei 8 Studien eine gepoolte Odds Ratio von 210 (79-563) der präsynaptischen SPECT für die Unterscheidung zwischen IPS und ET ermittelt. Auch in unserer Arbeit gelang in der Mehrzahl der Patienten eine Unterscheidung zwischen IPS und ET. Es ergab sich damit im Bezug zur klinischen Diagnose eines IPS ein PPW von 100% und ein NPW von 86%. Im Falle schwieriger klinischer Diagnosestellung stellt das FP-CIT als apparativer Standard eine zuverlässige Methode zur Differenzierung zwischen IPS und ET bereits im frühem Krankheitsstadium dar (Vlaar et al. 2007). Die Nachteile dieses Verfahrens liegen in den relativ hohen Kosten, der Invasivität und der relativ langen Dauer der Untersuchung (Antonini et al. 2008).

#### ***4.7 Vergleichende Beurteilung des Stellenwerts der FP-CIT SPECT und der TCS bei der Differentialdiagnose IPS und ET***

Wie in Abschnit 4.4 und 4.5. dargestellt, fanden wir in einigen Fällen keine Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen von TCS und SPECT bezüglich der Differentialdiagnose IPS/ET. Bei der FP-CIT SPECT zeigte sich nur bei 4 Patienten ein von der klinischen Diagnose abweichender Befund, während dies bei der TCS in 12 Fällen auftrat. Bezogen auf die klinische Diagnose IPS scheint die FP-CIT SPECT mit einer Sensitivität von 91% und einem NPW von 86% der TCS überlegen zu sein (Sensitivität 78%, NPW 70%). Allerdings war der Unterschied bezüglich der Spezifität

und des PPW weniger ausgeprägt (SPECT 100% und 100%, TCS 92% und 95%). Insgesamt spiegeln also die SPECT Ergebnisse in unserer Arbeit die klinische Einschätzung etwas besser wider.

Eine Folgearbeit von Vlaar und Mitarbeitern mit 82 Patienten und klinischer Verlaufsuntersuchung nach 6 Monaten kam zu ähnlichen Ergebnissen (Vlaar et al. 2008b). Auch in der Studie ergab sich eine vergleichbar gute Spezifität für FP-CIT SPECT und TCS (100% vs.82%) für die Unterscheidung von IPS-Patienten und Patienten ohne nigrostriatales Defizit, während sich in Bezug auf die Sensitivität (97% vs. 50%) die SPECT der TCS überlegen zeigte. Anders als in unserer Arbeit wurde bei dieser Studie nur zwischen Patienten mit nigrostriataler Degeneration (IPS und APS) und Patienten mit anderen Ursachen für Parkinsonismus (ET, medikamenteninduziertes Parkinsonsyndrom, VP) unterschieden.

Für die genaue Beantwortung, welche Methode überlegen ist, benötigt man den klinischen Langzeitverlauf, eine neuropathologische Bestätigung der klinischen Diagnosen sowie weitere Studien zur SN Hyperechogenität bei ET und deren Evaluation insbesondere im Hinblick auf die verwendeten Ultraschallsysteme. Hinzu kommt die noch ungeklärte Rolle der SWEDDs, die bei einem derartigen Vergleich berücksichtigt werden muss.

Vor dem Hintergrund unserer Ergebnisse ist für den Einsatz der TCS und der SPECT in der klinischen Praxis folgendes Konzept denkbar: besteht die klinische Verdachtsdiagnose IPS oder liegen prämotorische Symptome vor, wird zunächst eine TCS durchgeführt. Liegt dann eine Hyperechogenität vor, kann eine SPECT zunächst zurückgestellt werden, da ein IPS sehr wahrscheinlich ist. Findet sich hingegen keine SN Hyperechogenität, sollte eine SPECT eher erwogen werden, da der NPW der TCS bzgl. eines IPS recht niedrig liegt.

#### ***4.8 Stellenwert von SPECT und TCS in der Differentialdiagnose anderer Bewegungsstörungen***

Tabelle 1 (siehe 1.5.3.2.) gibt eine Übersicht der bis zur Durchführung der vorliegenden Arbeit vorhandenen Publikationen zur Frage der SN Echogenität bei APS. Es folgten später noch zwei weitere Veröffentlichungen von (Gaenslen et al. 2008) und (Ebentheuer et al. 2010).

Für die Differentialdiagnose IPS/MSA liegen aktuell die Ergebnisse von fünf Arbeiten mit insgesamt 94 Patienten vor. Die Vergleichbarkeit der Daten wird aber dadurch

erschwert, dass keine einheitlichen Cut-Off Werte verwendet wurden, und so beispielsweise (Behnke 2005) eine SN Echogenität oberhalb der 40. Perzentile  $\geq 0.11\text{cm}^2$  moderat hyperechogen einstufte. Betrachtet man nur deren Messungen oberhalb der 80. Perzentile ( $\geq 0.2\text{cm}^2$ ) als hyperechogen, findet sich weitgehend eine Übereinstimmung der Ergebnisse zwischen den einzelnen Arbeiten mit einer Prävalenz zwischen 0 und 25% für die MSA (Walter et al. 2003), (Behnke 2005), (Okawa et al. 2007), (Walter et al. 2007b), (Gaenslen et al. 2008). Zusätzlich zeigte sich bei mehr als 70% der MSA-Patienten eine Hyperechogenität des Ncl. lentiformis, was bei IPS Patienten deutlich seltener auftrat (23%) und damit die Differentialdiagnose präzisierete (Vlaar et al. 2009). In diesen Studien wurden entweder ausschließlich Patienten mit MSA-P oder MSA ohne weitere Spezifizierung untersucht. Ein direkter Vergleich zwischen Patienten mit MSA-P und MSA-C fand nicht statt.

Der Frage nach der Differenzierung zwischen IPS und PSP anhand der TCS widmeten sich sechs Arbeiten mit insgesamt 108 Patienten. Auch beim Vergleich dieser Daten besteht teilweise das Problem uneinheitlicher Grenzwerte. Die Prävalenz der SN Hyperechogenität bei der PSP liegt zwischen 0-47% (Behnke 2005), (Walter et al. 2003), (Walter et al. 2004a), (Okawa et al. 2007), (Walter et al. 2007b), (Gaenslen et al. 2008), (Ebentheuer et al. 2010). Eine Hyperechogenität des Ncl. lentiformis ist dabei ebenfalls bei etwa 70% der Patienten (wie bei der MSA) zu erwarten (Vlaar et al. 2009). Typischerweise ist bei der PSP jedoch ein um mehr als 10mm dilatierter dritter Ventrikel zu messen, was als Abgrenzung von MSA und IPS herangezogen werden kann (Walter et al. 2007b), (Walter et al. 2003). Die Kombination einer normalen SN Echogenität, einer Hyperechogenität des Ncl. lentiformis und einem erweiterten dritten Ventrikel konnte mit einem PPW von 89% bei Patienten mit PSP diese gut von Patienten mit IPS unterscheiden (Walter et al. 2007b).

Bei einem von Walter und Mitarbeitern durchgeführten Vergleich schien eine normale Echogenität der SN beim Auftreten parkinsontypischer Symptome vor dem 60. Lebensjahr mit hoher Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen entweder einer MSA oder einer PSP zu sprechen (Sensitivität: 75% und PPW: 100%). Bei Patienten, die zu Krankheitsbeginn älter als 60 Jahre waren, war hingegen die Kombination von einer normoechogenen SN mit einer Hyperechogenität des Ncl.lentiformis nötig, um einen PPW von 100% zu erreichen (Walter et al. 2007b). Gründe hierfür wurden nicht diskutiert, eine mögliche Erklärung ist das frühere Auftreten von MSA und PSP (Wenning et al. 2011), (Wullner et al. 2007).

Die CBD weist mit ähnlich hoher Prävalenz wie das IPS eine SN Hyperechogenität auf (66-88%), (Walter et al. 2004a), (Gaenslen et al. 2008). Ähnlich wie bei der MSA und der PSP war auch bei 83% der CBD Patienten eine Hyperechogenität des Ncl. lentiformis darstellbar. Bei insgesamt 11 untersuchten Patienten ist jedoch bislang keine verlässliche Aussage zur Fragestellung IPS/CBD möglich.

Bezüglich der Prävalenz der SN Hyperechogenität bei der DLB liegt aktuell nur eine Arbeit mit 14 Patienten vor (Walter et al. 2006). Es fand sich bei allen Patienten eine SN Hyperechogenität. Dabei war bei 80% der Patienten bilateral eine Hyperechogenität darstellbar, und damit dtl. häufiger als beim IPS (33%). Die SN Hyperechogenität ist damit beim IPS eher asymmetrisch. Ein Asymmetrieindex  $\geq 1,15$ , der sich durch die Division der größeren SN Fläche der einen durch die kleinere SN Fläche der anderen Seite errechnet, könnte damit als Indikator für das Vorliegen eines IPS sprechen (Walter et al. 2006).

Bei insgesamt nur 227 untersuchten Patienten lässt die aktuelle Datenlage bezüglich des Stellenwerts der TCS für die Differentialdiagnose zwischen dem IPS und APS keine verlässliche Aussage zu. Weitere größere longitudinale Studien sind daher zur Beantwortung dieser Frage nötig.

Die Literatur bezüglich des Stellenwerts der FP-CIT SPECT in der Differentialdiagnose IPS/APS ist im Vergleich deutlich umfangreicher: Verschiedene Übersichtsarbeiten kommen übereinstimmend zu der Aussage, dass die Visualisierung der präsynaptischen nigrostriatalen Degeneration mittels FP-CIT SPECT eine sichere Differenzierung zwischen Patienten mit IPS und Patienten ohne dopaminerges Defizit ermöglicht, jedoch keine ausreichend sichere Unterscheidung zwischen IPS und APS zulässt (Vlaar et al. 2007), (Suchowersky et al. 2006), (Walker et al. 2011), auch wenn einzelne Studien über ein stärker asymmetrisches degeneratives Muster beim IPS als bei MSA oder PSP berichten (Antonini et al. 2003), (Van Laere et al. 2006). Einzelne Arbeitsgruppen überprüften, ob die kombinierte Durchführung von präsynaptischer FP-CIT SPECT und Darstellung des postsynaptischen Dopaminrezeptors (D2) mittels  $^{123}\text{I}$ -IBZM SPECT eine bessere Differenzierung ermöglichen würde, kamen aber zu unterschiedlichen Ergebnissen: Während vier Arbeitsgruppen (Plotkin et al. 2005), (Kim et al. 2002), (Knudsen et al. 2004) und (Koch et al. 2007) eine gesteigerte Genauigkeit in der Abgrenzung vom IPS zur MSA und PSP beschrieben, ergab sich bei einer retrospektiven Studie mit 248 Patienten von Vlaar und Mitarbeitern kein Zugewinn für

diese Fragestellung (Vlaar et al. 2008a). Weder FP-CIT SPECT noch IBZM-SPECT lassen eine Differenzierung innerhalb der verschiedenen APS zu (Vlaar et al. 2008a). Einige Studien fanden bei Patienten mit IPS im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Sawada et al. 2009) und MSA-Patienten (Druschky et al. 2000) eine herabgesetzte Integrität der kardialen postganglionären sympathischen Neurone, die durch eine deutlich niedrigere kardiale <sup>123</sup>I-iodobenzylguanidin (MIBG) Akkumulation in der SPECT dargestellt werden konnte. Eine aktuelle Arbeit mit 48 Patienten untersuchte daher die Kombination von FP-CIT, IBZM- und kardialer MIBG SPECT für die Differentialdiagnose IPS vs MSA oder PSP und errechnete damit eine Sensitivität und Spezifität von 94%, sowie einen PPW von 89% und einen NPW von 97% (Sudmeyer et al. 2011). Aufgrund der geringen Zahl der Patienten ist aber eine Bestätigung durch eine große, multizentrische Studie für eine sichere Bewertung dieser Vorgehensweise notwendig. Zusammengefasst scheint der diagnostische Nutzen der FP-CIT, IBZM und MIBG SPECT für die Differentialdiagnose IPS/APS limitiert.

Bislang gibt es erst eine Studie, die den Stellenwert der TCS und der FP-CIT sowie IBZM-SPECT für die Frage nach der Differenzierung zwischen IPS und APS direkt miteinander verglichen hat (Vlaar et al. 2008b). Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass nur 7 APS Patienten und 51 IPS untersucht wurden. Es ergaben sich daraus für die TCS eine Sensitivität und Spezifität von 50% und 43%, für die FP-CIT SPECT 97% und 0% sowie für die IBZM-SPECT 75% und 81% für die Abgrenzung zwischen Patienten mit IPS und APS. Der PPW der TCS für eine verminderte BR in der FP-CIT SPECT lag bei 88%. Eine abschliessende Aussage zu dem Vergleich des Stellenwerts beider bildgebender Verfahren für die Differentialdiagnose IPS/APS ist anhand dieses Ergebnisses jedoch nicht möglich. Weitere größere Studien werden hierfür erforderlich sein.

#### **4.9 Pathophysiologie der SN Hyperechogenität**

Die genaue Ursache für die Hyperechogenität der SN ist noch unbekannt. Die aktuell diskutierten Theorien werden im Folgenden umrissen:

##### 1. Die SN-Hyperechogenität spiegelt nicht direkt die nigrale Degeneration wider:

Die Daten unserer Studie lieferten keine Korrelation zwischen der FP-CIT BR und der Größe der hyperechogenen SN Fläche bei Patienten mit pathologischen SPECT Befunden. Dies stimmt mit den Ergebnissen von Spiegel und Mitarbeitern überein, die Patienten mit leichtem und mittelschwerem IPS untersucht haben und dabei zwar eine

Korrelation zwischen Krankheitsausprägung und Verminderung der FP-CIT BR, jedoch nicht zwischen Letzterem und der SN Hyperechogenität fanden (Spiegel et al. 2006a). Die Ergebnisse einer aktuelleren Studie, in der bei 50 IPS-Patienten eine negative Korrelation zwischen der Echogenität der SN und der präsynaptischen Dopaminwiederaufnahme (durch  $\beta$ -CIT SPECT visualisiert) gefunden wurde, widerspricht der Auffassung, das Ausmaß der Echogenität sei unabhängig von der dargestellten neuronalen Degeneration (Weise et al. 2009). In der Arbeit von Weise und Spiegel wurden, im Gegensatz zu dieser Arbeit, jeweils ausschließlich Patienten mit gesichertem IPS eingeschlossen, von denen einige Patienten auch bereits im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung waren. Die Arbeitsgruppe von Weise untersuchte im Vergleich zur Gruppe von Spiegel und unserer Arbeit eine größere Anzahl an Patienten mit sowohl pathologischer SPECT als auch SN Hyperechogenität (50 zu 38 zu 36), was die Wahrscheinlichkeit erhöhte, eine potentielle Korrelation aufzuweisen. Eine weitere kürzlich publizierte Studie fand im direkten Vergleich von 92 IPS-Patienten übereinstimmend mit dieser Arbeit keine Korrelation zwischen der SN-Echogenität und einer verminderten BR in der FP-CIT SPECT (Lobsien et al. 2012). Das Fehlen einer Korrelation würde die Annahme unterstützen, die SN Hyperechogenität sei unabhängig von dem eigentlichen Ausmaß der neuronalen Degeneration (Berg et al. 2002). Auch die durch eine Langzeituntersuchungen nachgewiesene Stabilität der SN Hyperechogenität (Berg et al. 2005), sowie das Auftreten der SN Hyperechogenität bei bis zu 8-10% der gesunden Bevölkerung (Mijajlovic et al. 2008), (Berg et al. 1999a) sowie in Neugeborenen (Iova et al. 2004) spricht gegen eine direkte Assoziation zwischen neuronaler Degeneration und SN Hyperechogenität. Welche Faktoren dann letztendlich dazu führen, dass bei einem Teil dieser gesunden Bevölkerung die SN Hyperechogenität als Marker für ein prämotorisches IPS gesehen werden kann, ist aktuell noch nicht geklärt.

## 2. Die SN Hyperechogenität spiegelt eine Akkumulation/Umverteilung von Eisen wider:

Der Eisengehalt der SN ist bei IPS Patienten erhöht (Riederer et al. 1989), (Dexter et al. 1989). Ein mittels T2-Relaxometrie dargestellter gesteigerter Eisengehalt der SN wurde in einer Studie mit SN Hyperechogenität und interessanterweise gleichzeitig auch mit pathologischen F-DOPA PET in Verbindung gebracht. (Behnke et al. 2009). Verschiedene Studien fanden sowohl in Tierversuchen als auch post mortem Untersuchungen eine Assoziation zwischen einem gesteigerten Eisengehalt und einer Hyperechogenität der SN (Berg et al. 1999b), (Zecca et al. 2005). Berg und Mitarbeiter

injizierten in ihrem Versuch verschiedene Substanzen in die SN von Ratten und stellten fest, dass Eisen, Zink und 6-Dehydroxydopamin (ein Toxin, das Eisen aus den Ferritinspeichern löst) die Echogenität der SN steigern, Ferritin hingegen führte nicht dazu, mit der folgenden Annahme, dass nur unchelatiertes Eisen zu einer Hyperechogenität führt (Berg et al. 1999b). Dass eine einfache Eisenansammlung nicht *per se* zu einer Hyperechogenität führt, kann daran erkannt werden, dass Bereiche des Gehirns, die physiologischerweise mehr Eisen enthalten als die SN, wie z.B. der Globus pallidus, in der TCS nicht hyperechogen dargestellt werden (Snyder et al. 2009). Ein weiteres Argument, dass der Eisengehalt in der SN eine Bedeutung für die Hyperechogenität hat, liefert die Mutationsanalyse der kodierenden Region des Gens für Caeruloplasmin, das sowohl im zellulären Eisenein- als auch ausstrom beteiligt ist, und bei der bisher drei Variationen gefunden wurden, die mit dem IPS und einer SN Hyperechogenität assoziiert sind (Hochstrasser et al. 2004). Schließlich findet sich bei Erkrankungen mit vermindertem Eisengehalt des Gehirns wie Restless-legs Syndrom und gestörtem mitochondrialem Eisenstoffwechsel wie der Friedreich-Ataxie analog eine SN Hypoechogenität (Godau et al. 2008), (Synofzik et al. 2011).

### 3. Eisen spielt eine primäre Rolle in der nigralen Degeneration des IPS:

Eisenionen wurden in Verbindung mit der Induktion der Aggregation von  $\alpha$ -Synuclein gebracht, deren intraneuronale Ablagerung zu Degeneration dopaminergener Neurone führt (Uversky 2007), (Kazantsev et al. 2008).

Der gesteigerte Eisengehalt könnte via oxidativen Stress (Fenton-Reaktion) eine potentiell schädigende Wirkung auf die nigralen Neurone darstellen, oder sie anfälliger für anderweitig schädigende äußere Faktoren werden lassen (Jenner et al. 1992). Dieser oxidative Stress könnte die Ursache für die mit dem IPS und der SN Hyperechogenität in Assoziation gebrachte gesteigerte Mikrogliaaktivierung, einem Marker für Entzündungsreaktionen, sein (Tansey et al. 2007), (Berg et al. 2010). Aktivierte Mikroglia enthalten wiederum vermehrt das Eisenspeicherprotein Ferritin (Kaneko et al. 1989), was möglicherweise auf bisher ungeklärtem Weg den Eisengehalt der SN weiter steigern könnte (Berg et al. 2010).

Dass die angenommene Stabilität der SN Hyperechogenität im Krankheitsverlauf nicht gegen die Rolle des Eisens im neurodegenerativen Prozess spricht, könnte mit der Theorie erklärt werden, dass die zunehmende intraneuronale Eisenablagerung zum Zelluntergang führt, wodurch eine insgesamt stabile Echogenität resultieren würde (Double et al. 2009).

#### 4. SN Hyperechogenität wird durch Mikrogliaaktivierung hervorgerufen:

Eine Korrelation von SN Hyperechogenität mit Mikrogliaaktivierung, gesteigertem Eisengehalt und vermindertem Neuromelaningehalt konnte von Berg und Mitarbeitern in post mortem Untersuchungen der SN aufgewiesen werden (Berg et al. 2010). Was diese Aktivierung hervorruft, ist jedoch noch nicht geklärt. Neben der Hypothese des oxidativen Stresses durch Eisen (s.o.), kann die Aktivierung auch durch andere oxidativ wirkende Substanzen, Entzündung, Apoptose und Hypoxie erfolgen (McGeer et al. 2008). Eine weitere Erklärung könnte eine lokale Störung der Blut-Hirn-Schranke sein, was zu einer Entzündung und Eisenansammlung aufgrund des Einstroms peripherer Proteine wie Albumin führen könnte (Oestreicher et al. 1994). Interessanterweise wurde bei der multiplen Sklerose (MS), einer Erkrankung, bei der eine gestörte Blut-Hirn-Schranke das Eindringen von T-Zellen mit folgender Entzündungsreaktion mitverursacht, eine Hyperechogenität der SN und Basalganglien gezeigt. In einer prospektiven Studie konnten Walter und Mitarbeiter eine direkte Korrelation zwischen der bilateralen SN Echogenität und einer Progression der Krankheit verzeichnen. Es wurde geschlussfolgert, dass der gestörte Eisenstoffwechsel von SN und Basalganglien direkt mit der Pathogenese der MS und damit auch der Mikroglia assoziiert ist (Walter et al. 2009).

#### 5. SN Hyperechogenität steht mit einer Verminderung von Neuromelanin in Verbindung:

Der Ursprung des vermehrten Eisens ist noch unklar. Ein möglicher Weg könnte die Ausschüttung von Eisen aus intrazellulären Eisenspeichermolekülen wie Neuromelanin, einem pigmentbasierten Molekül dopaminergischer Neurone, darstellen (Gerlach et al. 2006). Der Neuromelaningehalt der SN ist direkt von der Anzahl dopaminergischer Neurone abhängig und aufgrund der Neurodegeneration beim IPS erniedrigt (Faucheux et al. 2003), was als Resultat eine Freisetzung des zuvor intraneuronal gebundenen Eisens zur Folge haben könnte. Diese Annahme wird unterstützt von post mortem Untersuchungen von Gehirnen mit SN Hyperechogenität, die neben dem Eisenüberschuss eine Verminderung von Neuromelanin zeigten (Zecca et al. 2005), (Berg et al. 2010). Die Rolle des Neuromelanins scheint in diesem Zusammenhang von der Sättigung bzw. von den Bindungs-/Freisetzungsvoraussetzungen abzuhängen: Während es bei niedrigem Eisengehalt der Zelle eine protektive Wirkung auf die Neurone mittels Chelatierung und Bindung von Eisenionen an Ferritin ausübt (Zecca et al. 1994), (Tribl et al. 2009) scheint es bei Eisenüberschuss mittels Lipidkomponenten als Prooxidant zu wirken und damit die Bildung freier Radikale innerhalb der anfälligen

Neurone zu steigern (Double et al. 2000), (Fedorow et al. 2005). Dies würde in einem Abbau von reduziertem Neuromelanin bei verbleibender Eisenakkumulation resultieren (Youdim 2006). Dazu passt auch das Ergebnis einer Studie von Zhang und Mitarbeitern, die einen Zusammenhang zwischen in die SN von Ratten injiziertem, extrazellulärem Neuromelanin und der Aktivierung von Mikroglia mit folgender glial induzierter dopaminergener Neurodegeneration fand (Zhang et al. 2009).

#### **4.10 Perspektive Neuroprotektion**

Neuroprotektive Therapien sind definiert worden als Interventionen und Medikamente, die einen anhaltenden Nutzen darstellen, indem sie die zugrundeliegende Pathogenese beeinflussen und damit den Krankheitsbeginn verhindern oder verzögern beziehungsweise den Krankheitsverlauf abbremsen (Shoulson 1998).

Obwohl neuropathologisch und bildgebend nachgewiesen wurde, dass den klinischen Symptomen eines IPS eine mehrere Jahre anhaltende Latenzphase vorausgeht (Hornykiewicz et al. 1987), (Fearnley et al. 1991), ist es bisher noch nicht gelungen, primärpräventive Maßnahmen gegen das Auftreten eines IPS zu etablieren. Mangels zuverlässiger prädiktiver Risikomarker sind bisher noch keine neuroprotektiven Studien mit Risikopatienten durchgeführt worden.

Es gibt hingegen mehrere Studien mit Patienten im Frühstadium der Erkrankung. Substanzgruppen von besonderem Forschungsinteresse sind Apoptosehemmer, Wirkstoffe zum Schutz vor oxidativ reagierenden Substanzen und Neurotoxinen sowie Wirkstoffe zur Steigerung neurotropher Faktoren. In einer großen prospektiven, multizentrischen Studie ergaben sich Hinweise auf eine mögliche Protraktion des IPS-Verlaufs durch dem MAO-Hemmer Rasagilin (Olanow et al. 2009). In weiteren Studien wurde über eine mögliche protektive Wirkung von Selegelin als weiteren MAO-Hemmer als auch Dopaminagonisten wie Ropinirol, Pramipexol und Pergolid berichtet, aktuell ist dies aber für keine der Substanzen sicher belegt (Whone et al. 2003), (Parkinson Study Group 2002), (Oertel et al. 2006). Auch das Immunsuppressivum Rapamycin wies in mehreren unabhängigen experimentellen Studien in vivo und in vitro einen protektiven Effekt auf (Bove et al. 2011). Aktuelle Studien untersuchen die potentielle neuroprotektive Wirkung von mitochondrialen Modulatoren wie Kreatin und Coenzym Q10, dem Kalziumantagonisten Isradipin sowie antioxidativ wirkenden Grüntee-Polyphenolen und Eisenchelatoren. Letzteres spiegelt somit die potentielle Bedeutung

des Eisenhaushalts für die Entstehung des IPS wider. Eine Übersicht über diese Studien liefert die Arbeit von (Meissner et al. 2011).

Ein weiterer Ansatzpunkt ist die in Tierversuchen nachgewiesene neuroprotektive Wirkung von tiefer Hirnstimulation, die bis jetzt aber noch nicht bei IPS Patienten reproduziert werden konnte (Benabid 2007), (Harnack et al. 2010), (Spieles-Engemann et al. 2010)

#### *4.10.1 Screening von Risikopatienten*

Die Entwicklung von Laboruntersuchungen proteomischer und genetischer Marker würden einen großen Fortschritt in der IPS-Risikostratifizierung darstellen. Während es Ersteres noch zu identifizieren gilt, machen die bisher bekannten genetischen Mutationen nur 5% der IPS Fälle aus (Poewe 2009). REM-Schlafstörungen sind ein weiterer potentieller klinischer Marker für das prämotorische IPS, bedürfen jedoch zur Diagnosestellung polysomnographische Untersuchungen, die sich aufgrund des hohen Aufwands kaum als primäre Screeningmethode eignen. Zudem ist die Spezifität dieses Symptoms für das IPS nicht sehr hoch (Paparrigopoulos 2005). Auch wenn die Erfassung von Riechstörungen anhand Identifikationstests wie dem University of Pennsylvania Smell Identification Test nicht kostenintensiv ist, sind noch wesentlich größere Studien in der allgemeinen Population zur Festlegung des IPS- Risikos bei idiopathischer Hyposmie nötig, um diesen Marker als Frühkriterium für IPS-Präventionsstudien anzuwenden (Sommer et al. 2004), aktuell geht man jedoch von einer geringen Spezifität und demnach schlechten PPW aus.

Die hohen Kosten und eingeschränkte Verfügbarkeit von PET und SPECT sprechen gegen diese Techniken als primäre Screening-Verfahren trotz ihrer Fähigkeit nigrostriatale Dysfunktion bereits in der präklinischen Phase der Erkrankung zu erkennen (Filippi et al. 2005), (Scherfler et al. 2007).

Die Hyperechogenität der SN scheint damit aktuell der einzige Marker im prämotorischen Stadium des IPS zu sein, dessen Darstellung durch die TCS als kostengünstiges, verfügbares Verfahren als primäre Screening-Methode in Frage kommt. Voraussetzung hierfür ist allerdings das Vorhandensein eines suffizienten Knochenfensters sowie ein in der TCS der SN erfahrener Untersucher, dem genügend Zeit zum Auffinden der optimalen Schallebene und ein Ultraschallgerät mit geräteigenen Referenzwerten zur Verfügung steht. Zu potentiellen Fehlbefunden könnte außerdem

die aktuell angenommene Prävalenz der SN Hyperechogenität von etwa 10% in der gesunden Bevölkerung (Mijajlovic et al. 2008), (Berg et al. 1999a) beitragen.

#### **4.11 Methodische Limitationen der TCS**

Der wichtigste limitierende Faktor der TCS ist ein unzureichendes Knochenfenster in etwa 10%-20% der weißen Population (Becker et al. 2001) und in 15-60% der Population asiatischer Abstammung (Kim et al. 2007), (Tsai et al. 2007) wobei das Knochenfenster mit zunehmenden Alter schlechter wird (Baumgartner 2006).

Ein weiterer Faktor ist die Abhängigkeit der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse von der Erfahrung des Untersuchers (Skoloudik et al. 2007). Eine Studie mit vier erfahrenen Untersuchern, die geblindet die gleichen Patienten und Kontrollen beurteilten, zeigte dagegen mit einem Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) von 0.96 und 0.93 für jeweils beide Hemispähren eine gute Intrarater-Reliabilität sowie mit einem ICC von 0.84 und 0.80 auch eine gute Interrater-Reliabilität (van de Loo et al. 2010).

Aufgrund der manuellen Umrandung der SN-Fläche ist eine Subjektivität der Echogenitätsbewertung ebenfalls nicht völlig auszuschließen. Auch die Abgrenzung zum Ncl.ruber und zu den basalen Zisternen, sowie das Auffinden der optimalen Schallebene stellt eine Herausforderung dar (Walter et al. 2007a) und ist von der Erfahrung sowie Zeit des Untersuchers abhängig. Um dies zu vermeiden, wurde bereits ein semi-automatisiertes Verfahren erprobt, das nur die manuelle Segmentierung des Mittelhirns erfordert, um dann die SN-Fläche zu berechnen (Kier et al. 2009). Sofern sich das Verfahren durchsetzt, bedarf es bis zur routinemäßigen Anwendung aber noch weiterer Studien für die Erstellung spezialisierter Software.

Mangels allgemein definierter Grenzwerte für die SN Hyperechogenität und aufgrund der Abhängigkeit der Bild- und Messqualität vom verfügbaren Ultraschallsystem ist eine Erstellung eigener Referenzwerte für jedes Ultraschall-Labor bedeutend für die Aussagekraft der Messung.

Ein weiteres Problem stellt die zweidimensionale Messung eines dreidimensionalen Kerngebiets dar. Die dreidimensionale (3D)-Sonographie wird bereits in der fetalen Diagnostik zur Beurteilung der Entwicklung des zentralen Nervensystems durchgeführt (Monteagudo et al. 2009), es liegen auch einzelne Arbeiten zur Anwendung in der Neurochirurgie (Homapour et al. 2010) und zur morphologischen Beurteilung von Carotisstenosen vor (Heliopoulos et al. 2008). Erste Pilotstudien für das neue Verfahren einer Echtzeit-3D- Sonographie mit mehreren simultan angewendeten

Matrixschallköpfen befassen sich aktuell zur Volumetrie intrakranieller Gefäße (Smith et al. 2009) und zur Darstellung der SN (Hagenah et al. 2010b). Ein Vergleich zur zweidimensionalen Sonographie zur Evaluation der Methode für die transkranielle Darstellung der SN findet sich in der Literatur jedoch noch nicht.

#### **4.12 Zukünftige Perspektive der TCS**

Zusammengefasst haben unsere Daten gezeigt, dass die TCS eine zuverlässige Differenzierung zwischen IPS und ET bei Patienten erlaubt, die sich in einer frühen Phase ihrer Erkrankung mit Tremor präsentieren. Diese Feststellung ergibt sich trotz der leicht unterlegenen diagnostischen Aussagekraft der TCS im Vergleich zur FP-CIT SPECT. Unter der Voraussetzung eines suffizienten Knochenfensters kann diese Technik als ein leicht anwendbares Screening-Verfahren bei der diagnostischen Aufarbeitung von IPS Patienten angewendet werden.

Obwohl die charakteristischen TCS Befunde verschiedener extrapyramidalen Bewegungsstörungen mehrfach in verschiedenen Studien reproduziert und validiert wurden, ist diese Technik, trotz breiter Anwendbarkeit, noch nicht Teil der routinemäßigen Diagnostik. Um eine ausgedehntere Anwendung zu erreichen, scheint es unabdingbar, standardisierte Untersuchungsprozeduren und Systemparametereinstellungen zu berücksichtigen. Weitere Studien mit dem Fokus auf intraindividuelle Vergleiche mit unterschiedlichen Ultraschallsystemen und auf die intraindividuelle Reproduzierbarkeit von TCS Daten würden zur weiteren Akzeptanz dieser neuen Technik beitragen. Zusätzlich sollten diese Studien idealerweise neuropathologische post mortem Untersuchungen oder Vergleiche mit klinischen Verlaufsuntersuchungen und, wie in unserer Studie, etablierten Techniken wie PET oder SPECT einschließen.

## 5 Zusammenfassung

Mit dieser Arbeit sollte überprüft werden, ob eine sichere Differenzierung zwischen Patienten mit IPS oder ET anhand der Bestimmung der SN Echogenität mittels TCS auch im Frühstadium der Erkrankungen möglich ist. Weiterhin sollte die diagnostische Genauigkeit der TCS bezüglich dieser Fragestellung mit dem etablierten Verfahren FP-CIT SPECT verglichen und darüberhinaus überprüft werden, ob eine Korrelation zwischen den Befunden beider Verfahren besteht.

Wir fanden bei der signifikanten Mehrheit der Patienten mit IPS eine Hyperechogenität der SN im Vergleich zu den ET-Patienten, womit eine Differenzierung zwischen beiden Patientengruppen in den meisten Fällen möglich war. In Einzelfällen spiegelte die TCS die klinische Diagnose jedoch nicht wider.

Im direkten Vergleich zeigten sich die Daten der FP-CIT bezogen auf die klinische Diagnose IPS oder ET den Befunden der TCS leicht überlegen. Eine SN Hyperechogenität konnte dabei die Diagnose IPS mit größerer Wahrscheinlichkeit erhärten, als dass ein Normalbefund in der TCS das Vorliegen eines IPS ausschloss.

Eine Korrelation zwischen der FP-CIT BR und der Echogenität der SN ergab sich anhand unserer Daten nicht.

Unsere Daten werden durch die Tatsache limitiert, dass es keinen klinischen Langzeitverlauf oder neuropathologische Bestätigung der Diagnosen gab und wir eine verhältnismäßig kleine Patienten- und Kontrollenzahl untersucht haben.

Die TCS ist ein kostengünstiges, leicht verfügbares, noninvasives Verfahren, dessen technische Einschränkungen durch stetige Weiterentwicklung minimiert werden, was sie zu einer wesentlichen Komponente in der Verbesserung der differentialdiagnostischen Einschätzung und Therapieplanung des IPS und ET werden lassen könnte.

Um dieses Verfahren Teil einer allgemein durchgeführten diagnostischen Routine in der klinischen Praxis werden zu lassen, sind jedoch noch weitere Studien, insbesondere im Hinblick auf die Festlegung der anzuwendenden Gerätesysteme, -parameter und pathologischen Grenzwerte der SN Hyperechogenität nötig. Zukünftige Studien werden weiterhin den Nutzen der TCS für die Diagnose der prämotorischen Frühphase des IPS untersuchen, in der gegebenenfalls zukünftig neuroprotektive Therapien zur Anwendung kommen könnten.

## 6 Literaturverzeichnis

- Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg.* 1982;57:769-774
- Antonini A, Benti R, De Notaris R, et al. 123I-lobflupane/SPECT binding to striatal dopamine transporter (DAT) uptake in patients with Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. *Neurol Sci.* 2003;24:149-150
- Antonini A, Berto P, Lopatriello S, et al. Cost-effectiveness of 123I-FP-CIT SPECT in the differential diagnosis of essential tremor and Parkinson's disease in Italy. *Mov Disord.* 2008;23:2202-2209
- Asenbaum S, Pirker W, Angelberger P, Bencsits G, Pruckmayer M, Brücke T. [<sup>123</sup>I]β-CIT and SPECT in essential tremor and Parkinson's disease. *Journal of Neural transmission.* 1998;105:1213-1228
- Bain P, Brin M, Deuschl G, et al. Criteria for the diagnosis of essential tremor. *Neurology.* 2000;54:S7
- Baumgartner RW. Transcranial insonation. *Front Neurol Neurosci.* 2006;21:105-116
- Becker G. Methoden zur Frühdiagnose des Morbus Parkinson. *Nervenarzt.* 2003;74:7-11
- Becker G, Berg D. Neuroimaging in basal ganglia disorders: perspectives for transcranial ultrasound. *Mov Disord.* 2001;16:23-32
- Becker G, Bogdahn U, Strassburg HM, et al. Identification of ventricular enlargement and estimation of intracranial pressure by transcranial color-coded real-time sonography. *J Neuroimaging.* 1994a;4:17-22
- 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;45:182-184
- Becker G, Struck M, Bogdahn U, Becker T. Echogenicity of the brainstem raphe in patients with major depression. *Psychiatry Res.* 1994b;55:75-84
- Behnke S, Berg D, Naumann M, Becker G. Differentiation of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes by transcranial ultrasound. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76:423-425
- Behnke S, Double KL, Duma S, et al. Substantia nigra echomorphology in the healthy very old: Correlation with motor slowing. *Neuroimage.* 2007;34:1054-1059
- 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;47:1237-1243

- Benabid AL. What the future holds for deep brain stimulation. *Expert Rev Med Devices*. 2007;4:895-903
- Benamer HT, Oertel WH, 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;18:977-984
- Benamer HT, Patterson J, Wyper DJ, et al. Correlation of Parkinson's disease severity and duration with 123I-FP-CIT SPECT striatal uptake. *Mov Disord*. 2000a;15:692-698
- Benamer TS, Patterson J, Grosset DG, 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*. 2000b;15:503-510
- Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F, Louis ED. Incidence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. *Neurology*. 2005;64:1721-1725
- Benito-Leon J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. Risk of incident Parkinson's disease and parkinsonism in essential tremor: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:423-425
- Berg D. Hyperechogenicity of the substantia nigra: pitfalls in assessment and specificity for Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2011;118:453-461
- Berg D, Becker G, Zeiler B, et al. Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound. *Neurology*. 1999a;53:1026-1031
- Berg D, Godau J, Riederer P, Gerlach M, Arzberger T. Microglia activation is related to substantia nigra echogenicity. *J Neural Transm*. 2010;117:1287-1292
- Berg D, Grote C, Rausch WD, et al. Iron accumulation in the substantia nigra in rats visualized by ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. 1999b;25:901-904
- Berg D, Jabs B, Mershdorf 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;50:463-467
- 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*. 2005;20:383-385
- 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;59:999-1005
- 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;68:932-937
- Berg D, Siefker C, Becker G. Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. *J Neurol*. 2001b;248:684-689

- Booij J, Kemp P. Dopamine transporter imaging with [(123)I]FP-CIT SPECT: potential effects of drugs. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:424-438
- Booij J, Speelman JD, Horstink MW, Wolters EC. The clinical benefit of imaging striatal dopamine transporters with [123I]FP-CIT SPET in differentiating patients with presynaptic parkinsonism from those with other forms of parkinsonism. *Eur J Nucl Med*. 2001;28:266-272
- 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;24:68-71
- Bove J, Martinez-Vicente M, Vila M. Fighting neurodegeneration with rapamycin: mechanistic insights. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12:437-452
- Braak H, Braak E. Pathoanatomy of Parkinson's disease. *J Neurol*. 2000;247 Suppl 2:II3-10
- Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res*. 2004;318:121-134
- Budisic M, Trkanjec Z, Bosnjak J, et al. Distinguishing Parkinson's disease and essential tremor with transcranial sonography. *Acta Neurol Scand*. 2009;119:17-21
- Campenhausen S, Bornschein B, Wick R et al. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *European Neuropsychopharmacology*. 2005;15:473-490
- Catafau AM, Tolosa E. Impact of dopamine transporter SPECT using 123I-loflupane on diagnosis and management of patients with clinically uncertain Parkinsonian syndromes. *Mov Disord*. 2004;19:1175-1182
- Cleeves L, Findley LJ, Koller W. Lack of association between essential tremor and Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1988;24:23-26
- Daniels C, Peller M, Wolff S, et al. Voxel-based morphometry shows no decreases in cerebellar gray matter volume in essential tremor. *Neurology*. 2006;67:1452-1456
- Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov Disord*. 1998;13 Suppl 3:2-23
- Deuschl G, Elble R. Essential tremor--neurodegenerative or nondegenerative disease towards a working definition of ET. *Mov Disord*. 2009;24:2033-2041
- Dexter DT, Wells FR, Lees AJ, et al. Increased nigral iron content and alterations in other metal ions occurring in brain in Parkinson's disease. *J Neurochem*. 1989;52:1830-1836
- Double KL, Gerlach M, Youdim MB, Riederer P. Impaired iron homeostasis in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl*. 2000:37-58
- Double KL, Todd G, Duma SR. Pathophysiology of transcranial sonography signal changes in the human substantia nigra. *Int Rev Neurobiol*. 2009;90:107-120

- Druschky A, Hilz MJ, Platsch G, et al. Differentiation of Parkinson's disease and multiple system atrophy in early disease stages by means of I-123-MIBG-SPECT. *J Neurol Sci.* 2000;175:3-12
- Ebentheuer J, Canelo M, Trautmann E, Trenkwalder C. Substantia nigra echogenicity in progressive supranuclear palsy. *Mov Disord.* 2010;25:773-777
- Elble RJ. Report from a U.S. conference on essential tremor. *Mov Disord.* 2006;21:2052-2061
- Fahn S, Marsden CD, Calne DB et al. Recent Developments in Parkinson's Disease. *Macmillan Health Care Information* 1987;2:15 13-163, 293-304
- Fahn S, Oakes D, Shoulson I, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2004;351:2498-2508
- Faucheux BA, Martin ME, Beaumont C, et al. Neuromelanin associated redox-active iron is increased in the substantia nigra of patients with Parkinson's disease. *J Neurochem.* 2003;86:1142-1148
- Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain.* 1991;114 ( Pt 5):2283-2301
- Fedorow H, Pickford R, Hook JM, et al. Dolichol is the major lipid component of human substantia nigra neuromelanin. *J Neurochem.* 2005;92:990-995
- Fekete R, Jankovic J. Revisiting the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26:391-398
- Filippi L, Manni C, Pierantozzi M, et al. 123I-FP-CIT semi-quantitative SPECT detects preclinical bilateral dopaminergic deficit in early Parkinson's disease with unilateral symptoms. *Nucl Med Commun.* 2005;26:421-426
- 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;7:417-424
- Gaig C, Tolosa E. When does Parkinson's disease begin? *Mov Disord.* 2009;24 Suppl 2:S656-664
- Gerlach M, Double KL, Youdim MB, Riederer P. Potential sources of increased iron in the substantia nigra of parkinsonian patients. *J Neural Transm Suppl.* 2006:133-142
- Gibb WR. Idiopathic Parkinson's disease and the Lewy body disorders. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 1986;12:223-234
- Gironell A, Kulisevsky J. Review: Diagnosis and management of essential tremor and dystonic tremor. Review: Diagnosis and management of essential tremor and dystonic tremor. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders.* 2009;2:215-222
- Godau J, Wevers AK, Gaenslen A, et al. Sonographic abnormalities of brainstem structures in restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2008;9:782-789

- Hagenah J, Konig IR, Sperner J, et al. Life-long increase of substantia nigra hyperechogenicity in transcranial sonography. *Neuroimage*. 2010a;51:28-32
- Hagenah J, Seidel G. [Sonography of the parenchyma in Parkinson's disease]. *Nervenarzt*. 2010b;81:1189-1195
- Hagenah JM, Becker B, Bruggemann N, et al. Transcranial sonography findings in a large family with homozygous and heterozygous PINK1 mutations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:1071-1074
- Harnack D, Kupsch A. The impact of subthalamic deep brain stimulation on nigral neuroprotection-myth or reality? *Neuromodulation*. 2010;13:160-167
- Heliopoulos J, Vadikolias K, Mitsias P, et al. A three-dimensional ultrasonographic quantitative analysis of non-ulcerated carotid plaque morphology in symptomatic and asymptomatic carotid stenosis. *Atherosclerosis*. 2008;198:129-135
- Hochstrasser H, Bauer P, Walter U, et al. Ceruloplasmin gene variations and substantia nigra hyperechogenicity in Parkinson disease. *Neurology*. 2004;63:1912-1917
- Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. 1967. *Neurology*. 2001;57:S11-26
- Homapour B, Bowen JE, Want EJ, et al. Intra-operative, real-time, three-dimensional ultrasound assisted positioning of catheters in the microdialysis of glial tumours. *J Clin Neurosci*. 2010;17:506-510
- Hornykiewicz O, Kish SJ. Biochemical pathophysiology of Parkinson's disease. *Adv Neurol*. 1987;45:19-34
- Huang YW, Jeng JS, Tsai CF, Chen LL, Wu RM. Transcranial imaging of substantia nigra hyperechogenicity in a Taiwanese cohort of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22:550-555
- Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology*. 1992a;42:1142-1146
- Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain*. 2002;125:861-870
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992b;55:181-184
- Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology*. 2001;57:1497-1499
- Iova A, Garmashov A, Androuchtchenko N, et al. Postnatal decrease in substantia nigra echogenicity. Implications for the pathogenesis of Parkinson's disease. *J Neurol*. 2004;251:1451-1454

- Isaias IU, Marotta G, Hirano S, et al. Imaging essential tremor. *Mov Disord.* 2010;25:679-686
- Jeanneteau F, Funalot B, Jankovic J, et al. A functional variant of the dopamine D3 receptor is associated with risk and age-at-onset of essential tremor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:10753-10758
- Jenner P, Dexter DT, Sian J, Schapira AH, Marsden CD. Oxidative stress as a cause of nigral cell death in Parkinson's disease and incidental Lewy body disease. The Royal Kings and Queens Parkinson's Disease Research Group. *Ann Neurol.* 1992;32 Suppl:S82-87
- Jesic A, Zivanovic Z. Transcranial Sonography in the Diagnosis of Parkinson's Disease: A Reliable Diagnostic Tool with High Sensitivity and Specificity. *Aktuelnosti iz Neurologije, Psihijatrije i Graničnih Područja.* 2010;18:10-14
- Kaneko Y, Kitamoto T, Tateishi J, Yamaguchi K. Ferritin immunohistochemistry as a marker for microglia. *Acta Neuropathol.* 1989;79:129-136
- Kazantsev AG, Kolchinsky AM. Central role of alpha-synuclein oligomers in neurodegeneration in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2008;65:1577-1581
- Kier C, Seidel G, Brüggemann N, et al. Ultraschall zur Früherkennung von Parkinson. *Medizinische Bildverarbeitung und Mustererkennung 2009;(Informatik 2009), Lübeck*
- Kim JY, Kim ST, Jeon SH, Lee WY. Midbrain transcranial sonography in Korean patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007;22:1922-1926
- Kim YJ, Ichise M, Ballinger JR, et al. Combination of dopamine transporter and D2 receptor SPECT in the diagnostic evaluation of PD, MSA, and PSP. *Mov Disord.* 2002;17:303-312
- Knudsen GM, Karlsborg M, Thomsen G, et al. Imaging of dopamine transporters and D2 receptors in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31:1631-1638
- Koch W, Hamann C, Radau PE, Tatsch K. Does combined imaging of the pre- and postsynaptic dopaminergic system increase the diagnostic accuracy in the differential diagnosis of parkinsonism? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34:1265-1273
- Koch W, Radau PE, 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;46:1109-1118
- Kugaya A, Seneca NM, Snyder PJ, et al. Changes in human in vivo serotonin and dopamine transporter availabilities during chronic antidepressant administration. *Neuropsychopharmacology.* 2003;28:413-420
- Liepelt I, Wendt A, Schweitzer KJ, et al. Substantia nigra hyperechogenicity assessed by transcranial sonography is related to neuropsychological impairment in the elderly population. *J Neural Transm.* 2008;115:993-999

- Lobsien E, Schreiner S, Plotkin M, et al. No correlation of substantia nigra echogenicity and nigrostriatal degradation in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012
- Louis ED. Clinical practice. Essential tremor. *N Engl J Med.* 2001;345:887-891
- Louis ED, Ford B, Lee H, Andrews H, Cameron G. Diagnostic criteria for essential tremor: a population perspective. *Arch Neurol.* 1998a;55:823-828
- Louis ED, Frucht SJ. Prevalence of essential tremor in patients with Parkinson's disease vs. Parkinson-plus syndromes. *Mov Disord.* 2007;22:1402-1407
- Louis ED, Ottman R, Hauser WA. How common is the most common adult movement disorder? estimates of the prevalence of essential tremor throughout the world. *Mov Disord.* 1998b;13:5-10
- Louis ED, Shungu DC, Chan S, et al. Metabolic abnormality in the cerebellum in patients with essential tremor: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Neurosci Lett.* 2002;333:17-20
- Mahlknecht P, Hotter A, Hussl A, et al. Significance of MRI in diagnosis and differential diagnosis of Parkinson's disease. *Neurodegener Dis.* 2010;7:300-318
- Marshall VL, Patterson J, Hadley DM, Grosset KA, Grosset DG. Two-year follow-up in 150 consecutive cases with normal dopamine transporter imaging. *Nucl Med Commun.* 2006;27:933-937
- Marshall VL, Reiningger CB, Marquardt M, et al. Parkinson's disease is overdiagnosed clinically at baseline in diagnostically uncertain cases: a 3-year European multicenter study with repeat [123I]FP-CIT SPECT. *Mov Disord.* 2009;24:500-508
- Martinelli P, Rizzo G, Manners D, et al. Diffusion-weighted imaging study of patients with essential tremor. *Mov Disord.* 2007;22:1182-1185
- McGeer PL, McGeer EG. Glial reactions in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23:474-483
- Meara J, Bhowmick BK, Hobson P. Accuracy of diagnosis in patients with presumed Parkinson's disease. *Age Ageing.* 1999;28:99-102
- Mehnert S, Reuter I, Schepp K, et al. Transcranial sonography for diagnosis of Parkinson's disease. *BMC Neurol.* 2010;10:9
- Meissner WG, Frasier M, Gasser T, et al. Priorities in Parkinson's disease research. *Nat Rev Drug Discov.* 2011;10:377-393
- Merello M, Nouzeilles MI, Arce GP, Leiguarda R. Accuracy of acute levodopa challenge for clinical prediction of sustained long-term levodopa response as a major criterion for idiopathic Parkinson's disease diagnosis. *Mov Disord.* 2002;17:795-798
- Mijajlovic M, Petrovic I, Stojkovic T, et al. [Transcranial parenchymal sonography in the diagnosis of Parkinson's disease]. *Vojnosanit Pregl.* 2008;65:601-605

- Monteagudo A, Timor-Tritsch IE. Normal sonographic development of the central nervous system from the second trimester onwards using 2D, 3D and transvaginal sonography. *Prenat Diagn.* 2009;29:326-339
- Morton RJ, Guy MJ, Clauss R, et al. Comparison of different methods of DatSCAN quantification. *Nucl Med Commun.* 2005;26:1139-1146
- Naumann M, Becker G, Toyka KV, Supprian T, Reiners K. Lenticular nucleus lesion in idiopathic dystonia detected by transcranial sonography. *Neurology.* 1996;47:1284-1290
- Nikolaus S, Larisch R, Beu M, et al. Investigating the dopaminergic synapse in vivo. II. Molecular imaging studies in small laboratory animals. *Rev Neurosci.* 2007;18:473-504
- Oertel WH, Wolters E, Sampaio C, et al. Pergolide versus levodopa monotherapy in early Parkinson's disease patients: The PELMOPET study. *Mov Disord.* 2006;21:343-353
- Oestreicher E, Sengstock GJ, Riederer P, et al. Degeneration of nigrostriatal dopaminergic neurons increases iron within the substantia nigra: a histochemical and neurochemical study. *Brain Res.* 1994;660:8-18
- Okawa M, Miwa H, Kajimoto Y, et al. Transcranial sonography of the substantia nigra in Japanese patients with Parkinson's disease or atypical parkinsonism: clinical potential and limitations. *Intern Med.* 2007;46:1527-1531
- Olanow CW. Magnetic resonance imaging in parkinsonism. *Neurol Clin.* 1992;10:405-420
- Olanow CW, Rascol O, Hauser R, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2009;361:1268-1278
- Pagan FL, Butman JA, Dambrosia JM, Hallett M. Evaluation of essential tremor with multi-voxel magnetic resonance spectroscopy. *Neurology.* 2003;60:1344-1347
- Paparrigopoulos TJ. REM sleep behaviour disorder: clinical profiles and pathophysiology. *Int Rev Psychiatry.* 2005;17:293-300
- Parkinson Study Group. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA.* 2002;287:1653-1661
- Pavese N, Brooks DJ. Imaging neurodegeneration in Parkinson's disease. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1792:722-729
- Piccini P, Whone A. Functional brain imaging in the differential diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2004;3:284-290
- Pirker W. Correlation of dopamine transporter imaging with parkinsonian motor handicap: how close is it? *Mov Disord.* 2003;18 Suppl 7:S43-51

- Pirker W, Asenbaum S, Hauk M, et al. Imaging serotonin and dopamine transporters with 123I-beta-CIT SPECT: binding kinetics and effects of normal aging. *J Nucl Med.* 2000;41:36-44
- Pirker W, Djamshidian S, Asenbaum S, et al. Progression of dopaminergic degeneration in Parkinson's disease and atypical parkinsonism: a longitudinal beta-CIT SPECT study. *Mov Disord.* 2002;17:45-53
- 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;112:677-692
- Poewe W. Treatments for Parkinson disease--past achievements and current clinical needs. *Neurology.* 2009;72:S65-73
- Prestel J, Schweitzer KJ, Hofer A, Gasser T, Berg D. Predictive value of transcranial sonography in the diagnosis of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006;21:1763-1765
- Rajput AH, Offord KP, Beard CM, Kurland LT. Essential tremor in Rochester, Minnesota: a 45-year study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1984;47:466-470
- Ressner P, Skoloudik D, Hlustik P, Kanovsky P. Hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease. *J Neuroimaging.* 2007;17:164-167
- 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;18:416-422
- Sawada H, Oeda T, Yamamoto K, et al. Diagnostic accuracy of cardiac metaiodobenzylguanidine scintigraphy in Parkinson disease. *Eur J Neurol.* 2009;16:174-182
- Scheffel U, Lever JR, Abraham P, et al. N-substituted phenyltropanes as in vivo binding ligands for rapid imaging studies of the dopamine transporter. *Synapse.* 1997;25:345-349
- Scherfler C, Schwarz J, Antonini A, et al. Role of DAT-SPECT in the diagnostic work up of parkinsonism. *Mov Disord.* 2007;22:1229-1238
- Schmidauer C, Sojer M, Seppi K, et al. Transcranial ultrasound shows nigral hypoechogenicity in restless legs syndrome. *Ann Neurol.* 2005;58:630-634
- Schoning M, Grunert D, Stier B. [Transcranial duplex sonography through intact bone: a new diagnostic procedure]. *Ultraschall Med.* 1989;10:66-71
- Schrag A, Munchau A, Bhatia KP, Quinn NP, Marsden CD. Essential tremor: an overdiagnosed condition? *J Neurol.* 2000;247:955-959
- Schulz J, Benecke R, Dodel R et al. Stepwise Diagnostics for Parkinsonian Syndromes. *Akr Neurol.* 2005;32:97-101
- Schweitzer KJ, Brussel T, Leitner P, et al. Transcranial ultrasound in different monogenetic subtypes of Parkinson's disease. *J Neurol.* 2007;254:613-616

- Schweitzer KJ, Hilker R, Walter U, Burghaus L, Berg D. Substantia nigra hyperechogenicity as a marker of predisposition and slower progression in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006;21:94-98
- Shahed J, Jankovic J. Exploring the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007;13:67-76
- Shoulson I. Where do we stand on neuroprotection? Where do we go from here? *Mov Disord.* 1998;13 Suppl 1:46-48
- Skoloudik D, Fadrna T, Bartova P, et al. Reproducibility of sonographic measurement of the substantia nigra. *Ultrasound Med Biol.* 2007;33:1347-1352
- Smith SW, Ivancevich NM, Lindsey BD, et al. The ultrasound brain helmet: feasibility study of multiple simultaneous 3D scans of cerebral vasculature. *Ultrasound Med Biol.* 2009;35:329-338
- Snyder AM, Connor JR. Iron, the substantia nigra and related neurological disorders. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1790:606-614
- Sommer U, Hummel T, Cormann K, et al. Detection of presymptomatic Parkinson's disease: combining smell tests, transcranial sonography, and SPECT. *Mov Disord.* 2004;19:1196-1202
- Spiegel J, Hellwig D, Mollers MO, et al. Transcranial sonography and [123I]FP-CIT SPECT disclose complementary aspects of Parkinson's disease. *Brain.* 2006a;129:1188-1193
- 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;114:331-335
- Spiegel J, Storch A, Jost WH. Early diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol.* 2006b;253 Suppl 4:IV2-7
- Spieles-Engemann AL, Behbehani MM, Collier TJ, et al. Stimulation of the rat subthalamic nucleus is neuroprotective following significant nigral dopamine neuron loss. *Neurobiol Dis.* 2010;39:105-115
- Stefansson H, Steinberg S, Petursson H, et al. Variant in the sequence of the LINGO1 gene confers risk of essential tremor. *Nat Genet.* 2009;41:277-279
- Stockner H, Sojer M, K KS, et al. Midbrain sonography in patients with essential tremor. *Mov Disord.* 2007;22:414-417
- Stoessl AJ. Scans without evidence of dopamine deficiency: the triumph of careful clinical assessment. *Mov Disord.* 2010;25:529-530
- Suchowersky O, Reich S, Perlmutter J, et al. Practice Parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2006;66:968-975

- Sudmeyer M, Antke C, Zizek T, et al. Diagnostic accuracy of combined FP-CIT, IBZM, and MIBG scintigraphy in the differential diagnosis of degenerative parkinsonism: a multidimensional statistical approach. *J Nucl Med*. 2011;52:733-740
- Synofzik M, Godau J, Lindig T, Schols L, Berg D. Restless legs and substantia nigra hypoechoogenicity are common features in Friedreich's ataxia. *Cerebellum*. 2011;10:9-13
- Tan EK, Lee SS, Fook-Chong S, Lum SY. Evidence of increased odds of essential tremor in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23:993-997
- Tansey MG, McCoy MK, Frank-Cannon TC. Neuroinflammatory mechanisms in Parkinson's disease: potential environmental triggers, pathways, and targets for early therapeutic intervention. *Exp Neurol*. 2007;208:1-25
- Tribl F, Asan E, Arzberger T, et al. Identification of L-ferritin in neuromelanin granules of the human substantia nigra: a targeted proteomics approach. *Mol Cell Proteomics*. 2009;8:1832-1838
- Tsai CF, Wu RM, Huang YW, et al. Transcranial color-coded sonography helps differentiation between idiopathic Parkinson's disease and vascular parkinsonism. *J Neurol*. 2007;254:501-507
- Unger MM, Moller JC, Ohletz T, et al. Transcranial midbrain sonography in narcoleptic subjects with and without concomitant REM sleep behaviour disorder. *J Neurol*. 2009;256:874-877
- Uversky VN. Neuropathology, biochemistry, and biophysics of alpha-synuclein aggregation. *J Neurochem*. 2007;103:17-37
- 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;81:1087-1092
- Van Laere K, Casteels C, De Ceuninck L, et al. Dual-tracer dopamine transporter and perfusion SPECT in differential diagnosis of parkinsonism using template-based discriminant analysis. *J Nucl Med*. 2006;47:384-392
- Venegas FP, Miranda GG, Silva CM. [Transcranial sonography for the diagnosis of Parkinson disease]. *Rev Med Chil*. 2011;139:54-59
- Vlaar AM, Bouwmans A, Mess WH, Tromp SC, Weber WE. Transcranial duplex in the differential diagnosis of parkinsonian syndromes: a systematic review. *J Neurol*. 2009;256:530-538
- Vlaar AM, de Nijs T, Kessels AG, et al. Diagnostic value of 123I-ioflupane and 123I-iodobenzamide SPECT scans in 248 patients with parkinsonian syndromes. *Eur Neurol*. 2008a;59:258-266
- Vlaar AM, de Nijs T, van Kroonenburgh MJ, et al. The predictive value of transcranial duplex sonography for the clinical diagnosis in undiagnosed parkinsonian syndromes: comparison with SPECT scans. *BMC Neurol*. 2008b;8:42

- Vlaar AM, van Kroonenburgh MJ, Kessels AG, Weber WE. Meta-analysis of the literature on diagnostic accuracy of SPECT in parkinsonian syndromes. *BMC Neurol.* 2007;7:27
- Walker Z, Rodda J. Dopaminergic imaging: clinical utility now and in the future. *Int Psychogeriatr.* 2011;23 Suppl 2:S32-40
- Walter U, Behnke S, Eyding J, et al. Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: state of the art. *Ultrasound Med Biol.* 2007a;33:15-25
- Walter U, Dressler D, Probst T, et al. Transcranial brain sonography findings in discriminating between parkinsonism and idiopathic Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2007b;64:1635-1640
- Walter U, Dressler D, Wolters A, et al. Sonographic discrimination of corticobasal degeneration vs progressive supranuclear palsy. *Neurology.* 2004a;63:504-509
- 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;22:48-54
- Walter U, Dressler D, Wolters A, et al. Sonographic discrimination of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. *J Neurol.* 2006;253:448-454
- Walter U, Hoepfner J, Prudente-Morrissey L, et al. Parkinson's disease-like midbrain sonography abnormalities are frequent in depressive disorders. *Brain.* 2007d;130:1799-1807
- Walter U, Klein C, Hilker R, et al. Brain parenchyma sonography detects preclinical parkinsonism. *Mov Disord.* 2004b;19:1445-1449
- Walter U, Niehaus L, Probst T, et al. Brain parenchyma sonography discriminates Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes. *Neurology.* 2003;60:74-77
- Walter U, Wagner S, Horowski S, Benecke R, Zettl UK. Transcranial brain sonography findings predict disease progression in multiple sclerosis. *Neurology.* 2009;73:1010-1017
- Walter U, Wittstock M, Benecke R, Dressler D. Substantia nigra echogenicity is normal in non-extrapyramidal cerebral disorders but increased in Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2002;109:191-196
- 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;24:1669-1675
- Wenning GK, Kiechl S, Seppi K, et al. Prevalence of movement disorders in men and women aged 50-89 years (Bruneck Study cohort): a population-based study. *Lancet Neurol.* 2005;4:815-820
- Wenning GK, Litvan I, Tolosa E. Milestones in atypical and secondary Parkinsonisms. *Mov Disord.* 2011;26:1083-1095

- Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, et al. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Ann Neurol*. 2003;54:93-101
- Winogrodzka A, Booij J, Wolters E. Disease-related and drug-induced changes in dopamine transporter expression might undermine the reliability of imaging studies of disease progression in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2005;11:475-484
- Wullner U, Schmitz-Hubsch T, Abele M, et al. Features of probable multiple system atrophy patients identified among 4770 patients with parkinsonism enrolled in the multicentre registry of the German Competence Network on Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2007;114:1161-1165
- Youdim MB, Double K, Gerlach M, Riederer P. Preface-Special Issue: Neuromelanin. *J Neural Transm*. 2006;113:717-719
- 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;20:1278-1285
- Zecca L, Pietra R, Goj C, et al. Iron and other metals in neuromelanin, substantia nigra, and putamen of human brain. *J Neurochem*. 1994;62:1097-1101
- Zhang W, Phillips K, Wielgus AR, et al. Neuromelanin Activates Microglia and Induces Degeneration of Dopaminergic Neurons: Implications for Progression of Parkinson's Disease. *Neurotox Res*. 2009

## 7 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. Florian Connolly, der freundlicherweise die intensive und stets konstruktive Betreuung dieser Arbeit als Doktorvater übernommen hat. Besonders für sein Engagement und seine Geduld sowie für seine motivierende und professionelle Anleitung danke ich ihm. Ohne seine wertvollen Verbesserungsvorschläge und anregende Kritik wäre diese Arbeit nicht gelungen.

Herrn Prof. Dr. Andreas Kupsch danke ich für die Bereitstellung des Dissertationsthemas.

Ich danke Herrn Priv.-Doz. Dr. Michail Plotkin für die Hilfe bei der Aufarbeitung der SPECT-Daten sowie für die fachliche Unterstützung bezüglich nuklearmedizinischer Fragen.

Den Mitarbeiterinnen der Ambulanz für Bewegungsstörungen Charité Campus Virchow danke ich für das freundliche Entgegenkommen bei der Suche nach Patientenakten im Archiv.

Dank geht auch an Herrn Dr. Philip Groth, der bei statistischen Fragen wichtige Hilfe geleistet hat.

Frau Dr.med. Sepideh Ghafari-Tamer-Abadi danke ich für das Korrekturlesen der Arbeit.

Schließlich danke ich meiner Familie, die mit ihrer motivierenden Unterstützung wesentlich zum Gelingen der Arbeit beigetragen hat.

## **8 Selbstständigkeitserklärung**

„Ich, Lara Siegel-Fockink, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Stellenwert der transkraniellen Sonographie in der Differentialdiagnostik des tremordominanten idiopathischen M. Parkinson und des essentiellen Tremors.

Eine vergleichende Analyse zum FP-CIT SPECT selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

## **9 Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

## 10 Publikationsliste

Doepp F, Plotkin M, Siegel L et al. Brain parenchyma sonography and  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT in Parkinson's disease and essential tremor. *Movement Disorders*. 2008;23:405-410