

**Aus dem Zentrum für Neurologie  
Neurologische Universitätsklinik Tübingen/  
Hertie Institut für klinische Hirnforschung  
Abteilung kognitive Neurologie  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. H.-P. Thier**

**Vergleichende Bewegungsanalyse bei gesunden  
Probanden mit unterschiedlichen Echogenitäts-  
veränderungen der Substantia nigra und  
Parkinson-Patienten im Frühstadium**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Nina Karen Röhrich  
aus  
Pforzheim**

**2010**

Dekan:

Prof. Dr. Ingo B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Professor Dr. H.-P. Thier

2. Berichterstatter:

Professor Dr. D. Wildgruber



## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1.	Das Parkinson-Syndrom.....	2
1.2.	Physiologie und Pathophysiologie .....	4
1.3.	Bildgebende Diagnostik und transkranieller Ultraschall .....	9
1.4.	Fragestellung.....	13
<b>2.</b>	<b>METHODEN .....</b>	<b>15</b>
2.1.	Probanden und Patienten – Einschlusskriterien .....	16
2.2.	Neurologische Datenerhebung.....	18
2.2.1.	Unified Parkinson’s Disease Rating Scale .....	18
2.2.2.	Becks Depressions-Inventar.....	19
2.2.3.	Riechprüfung .....	20
2.2.4.	Händigkeit.....	20
2.2.5.	Hoehn&Yahr-Skala .....	21
2.2.6.	Familienanamnese .....	21
2.3.	Transkranielle Ultraschalluntersuchung .....	22
2.4.	Bewegungsanalyse .....	29
2.4.1.	Methodik der Bewegungsanalyse.....	29
2.4.2.	Untersuchungsablauf.....	34
2.4.3.	Finger-Tapping .....	35
2.4.4.	alternierende Hand-Armbewegung.....	36
2.4.5.	Ganganalyse.....	37
2.5.	Statistik.....	43

<b>3. ERGEBNISSE .....</b>	<b>44</b>
<b>3.1. Demographische Daten .....</b>	<b>44</b>
3.1.1. Probanden der Gruppe SN-.....	44
3.1.2. Probanden der Gruppe SN+.....	44
3.1.3. Probanden der Gruppe SN++.....	44
3.1.4. Parkinson-Patienten PD .....	45
<b>3.2. Neurologische Untersuchung.....</b>	<b>45</b>
3.2.1. Körperliche Untersuchung .....	45
3.2.2. Unified Parkinson's Disease Rating Scale - Teil III .....	46
3.2.3. Becks Depressions-Inventar.....	47
3.2.4b Riechprüfung - Sniffin-Sticks .....	48
3.2.5. Familienanamnese .....	49
<b>3.3. Transkranielle Ultraschalluntersuchung .....</b>	<b>50</b>
<b>3.4. Bewegungsanalyse .....</b>	<b>51</b>
3.4.1. Gruppenvergleiche .....	51
3.4.2. Zusammenhang von Bewegungsparametern und hyperechogener Fläche .....	55
3.4.3. Ganganalyse/Armschwung.....	57
3.4.4. Motorisch auffällige Probanden der Gruppen SN+ und SN++ .....	58
3.4.5. Riechstörung und Bewegungsauffälligkeiten .....	60
<b>4. DISKUSSION .....</b>	<b>62</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>68</b>
<b>ANHANG.....</b>	<b>70</b>
<b>Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), Teil III - Motorik.....</b>	<b>70</b>
<b>Becks Depressions-Inventar .....</b>	<b>74</b>
<b>Modifizierte Hoehn&amp;Yahr - Skala .....</b>	<b>78</b>
<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>79</b>

## Abkürzungsverzeichnis

BDI	-	Becks Depressions-Inventar
CCT	-	cranielle Computertomographie
EHI	-	Edinburgh Handedness Inventory
Hz	-	Hertz
IPS	-	idiopathisches Parkinson-Syndrom
LQ	-	Lateralitätsquotient
MA	-	Gruppe der motorisch Auffälligen
MRT	-	Magnetresonanztomographie
PD	-	Gruppe der Parkinson-Patienten
PET	-	Positronenemissionstomographie
SN	-	Substantia nigra
SN-	-	unauffälliger Ultraschallbefund der Substantia nigra
SN+	-	auffälliger Ultraschallbefund der Substantia nigra
SN++	-	auffälliger Ultraschallbefund der Substantia nigra und zusätzliche neurologische Auffälligkeit
SPECT	-	Single-Photonen-Emissions-Computertomographie
TCS	-	transkranieller Ultraschall (transcranial ultrasound)
UPDRS	-	Unified Parkinson's Disease Rating Scale

## 1. Einleitung

James Parkinson beschrieb 1817 in seiner Monographie mit dem Titel *An Essay on the Shaking Palsy* erstmals die charakteristischen Eigenschaften der Parkinsonerkrankung (Parkinson 1817). Der von Parkinson geprägte Begriff Schüttellähmung beschreibt anschaulich die Symptomtrias aus Tremor, Rigor und Akinese und ist heute noch eine gängige Bezeichnung für dieses Krankheitsbild.

Es gibt zahlreiche prominente Betroffene, wie beispielsweise Michael J. Fox, Papst Johannes Paul II., Muhammad Ali oder Ottfried Fischer, die Parkinson auch zum Thema in der Öffentlichkeit machen. Unter den Betroffenen findet sich auch Ray Kennedy, ehemals Profifußballer beim FC Arsenal London und später beim FC Liverpool. Dass der Diagnose Parkinson in der Regel eine sehr lange Phase mit latenten Symptomen vorausgeht, zeigt die Biographie dieses Fußballspielers eindrücklich. Bei Kennedy konnten mindestens 10 Jahre vor den ersten eindeutigen körperlichen Symptomen und 14 Jahre vor der Diagnosestellung zeitweise feine Bewegungs- und Haltungsstörungen des rechten Armes und Beines aber auch eine geringgradig ausgeprägte Hypomimie beobachtet werden (Lees 1992). Er selbst erinnerte sich an einen Trainingstag in Arsenal, an dem es ihm aufgrund mangelnder Fingerfertigkeit seiner rechten Hand schwer fiel, seine Hemdknöpfe zu öffnen, rund 15 Jahre vor der Erstdiagnose. Später berichtet er über Angespanntheit, Schmerzen und Steifheit im rechten Bein. Abweichungen von den normalen Armbewegungen sind schon einige Jahre vorher in Aufzeichnungen mehrerer Fußballspiele zu sehen. Kennedy beschreibt zudem verglichen mit seinen Teamkollegen eine leichtere Ermüdbarkeit und eine ausgeprägtere Erschöpfung nach einem Fußballspiel.

All diese beschriebenen Merkmale sind charakteristisch für die präklinische Phase der Parkinson-Erkrankung und doch zu unspezifisch und subtil, um eine sichere Diagnose stellen zu können. Im Zentrum dieser Arbeit stehen die möglicherweise auftretenden motorischen Frühsymptome während der

präklinischen Phase, deren Dauer nach neueren Untersuchungen auf ungefähr 6 Jahre geschätzt wird (Morrish, Rakshi et al. 1998; Berendse, Booij et al. 2001; Hilker, Schweitzer et al. 2005). Diese Zeitspanne muss Gegenstand der Forschung sein, um Parkinson früher zu diagnostizieren und so in Zukunft gegebenenfalls viele der gefährdeten Dopaminzellen schützen bzw. potentiell neuroprotektiv behandeln zu können.

### 1.1. Das Parkinson-Syndrom

In Deutschland leiden ca. 250 000 Menschen an Parkinson. Mit einer mittleren Prävalenz von 100-200/100 000, ist das Parkinson-Syndrom heute eines der häufigsten neurologischen Krankheitsbilder. Die Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter stark an und beträgt in Europa zum Beispiel bei 70-74-jährigen rund 1000 / 100 000 (de Rijk, Launer et al. 2000). Aufgrund der steigenden Lebenserwartung ist weiter mit einer Zunahme der Inzidenz zu rechnen, die heute schon bei ca. 20 pro 100 000 Einwohner pro Jahr liegt.

Klassifiziert man das Parkinson-Syndrom in Subgruppen, so entfällt der weitaus größte Patientenanteil auf das sporadisch auftretende, idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS), bei dem die Ätiologie weitgehend ungeklärt ist. Hiervon abgegrenzt wird eine bedeutend kleinere Gruppe mit genetisch bedingtem Parkinson-Syndrom, Genmutationen können sich hierbei u.a. im  $\alpha$ -Synuclein-, Parkin-, DJ-1, PINK1- oder LRRK2-Gen befinden (Klein 2006). Eine weitere Patientengruppe leidet an atypischen Parkinson-Syndromen. Dazu zählen die Multisystemeratrophie, die progressive supranukleäre Blickparese, die kortikobasale Degeneration und die Lewy-Körperchen-Demenz. Die inhomogenste Gruppe bilden sekundäre (symptomatische) Parkinson-Syndrome. Sie entstehen beispielsweise durch die Einnahme von Medikamenten (z.B. parkinsonoide Nebenwirkung von Neuroleptika), selten durch Traumen (z.B. bei Boxern), Entzündungen (postenzephalitisch), Neurotoxin-Exposition oder Tumoren.

Der Gipfel des Erstmanifestationsalters liegt zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr. Die zunächst vermutete Aussage, dass Männer etwas häufiger betroffen sind als Frauen (Zhang and Roman 1993) wurde später widerlegt (de Rijk, Launer et al. 2000).

Anerkannte Kardinalsymptome sind die Brady-, Hypo- oder Akinese, ein erhöhter Muskeltonus, der als Rigor bezeichnet wird, der Ruhetremor (mit 4-6 Hz) und die posturale Instabilität. Als Bradykinese bezeichnet man eine allgemeine Verlangsamung der Bewegungen, speziell nachweisbar in Finger- und Fußgeschicklichkeits-Tests (Tapping) oder beim Finger-Nase-Versuch. Die Quantifizierung der Bradykinese mit Hilfe des Finger-Tapping ist ein guter Indikator für die allgemeine motorische Beeinträchtigung eines Patienten (Agostino, Berardelli et al. 1998). Die allgemeine Hypokinese wird unter anderem auch bei Ganganalysen durch asymmetrisches Mitschwingen der Arme und einem klein- und engschrittigen, schlurfenden Gangbild oder bei Diadochokinesetesten (rasch alternierende Bewegungen) bemerkt.

Motorische Frühzeichen sind v.a. feinmotorische Störungen der Hände, zum Beispiel beim Schreiben, Zähneputzen oder Knöpfen. Häufig berichten Parkinson-Patienten über ein „inneres Zittern“ bevor erste äußerlich sichtbare Tremor-Zeichen auftreten oder, wie Ray Kennedy, über schmerzhaftes Muskelverspannungen, die oft durch eine Fehldiagnose aus dem rheumatischen Formenkreis (z.B. Schulter-Arm-Syndrom) ohne Erfolg behandelt werden.

Neuropsychologische Symptome wie Stimmungsschwankungen und depressive Verstimmungen, sensorische Defizite (z.B. Riechstörungen) sowie vegetative Auffälligkeiten wie Schlafstörungen, Verstopfung oder Blasenfunktionsstörungen sind weitere klinische Merkmale.

Eine Unterscheidung zwischen dem akinetisch-rigiden Verlaufstyp, dem tremordominanten Typ und einem Äquivalenztyp lässt auf die führende Symptomatik schließen und dient der weiteren Einteilung des Parkinson-Syndroms.

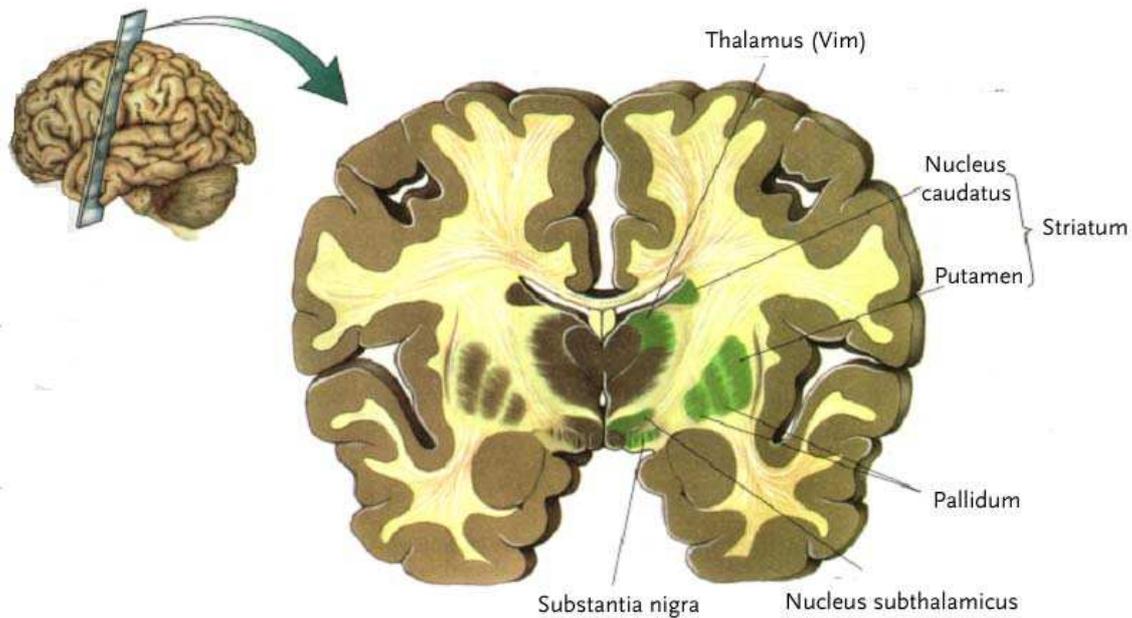
Für die Diagnose IPS muss als Kriterium eine Bradykinese plus eines der drei anderen Kardinalsymptome Tremor, Rigor oder posturale Instabilität vorliegen.

Weitere Kriterien sind der einseitige Beginn, die persistierende Asymmetrie der Symptome, gutes Ansprechen auf L-Dopa, der langsam progrediente Verlauf und der Ausschluss anderer bekannter Ursachen. Viele Forscher halten die Riechstörung (Hyposomnie) für ein weiteres Kardinalsymptom für die Diagnose eines IPS (Herting, Bietenbeck et al. 2008). Die frühe olfaktorische Dysfunktion bei IPS-Patienten wurde bereits von vielen Arbeitsgruppen beschrieben (Ansari and Johnson 1975; Doty, Deems et al. 1988; Hawkes, Shephard et al. 1997) und könnte lange vor den motorischen Zeichen manifest werden (Berendse, Booij et al. 2001). Neuere Erkenntnisse lassen die Vermutung zu, dass eine olfaktorische Testung (z.B. mit Sniffin'Sticks) zusammen mit weiteren Untersuchungen gute Ergebnisse bei der Bestimmung einer Risikogruppe für ein IPS liefert. Riechstörungen gewinnen demnach zunehmende Bedeutung in der Früherkennung und Differentialdiagnose des IPS (Herting, Bietenbeck et al. 2008).

Desweiteren sind auch neuropsychologische Auffälligkeiten bereits im frühen Verlauf der Erkrankung feststellbar (Muslimovic, Post et al. 2005). Beispielsweise klagen viele IPS-Patienten schon Jahre vor motorischen Zeichen über depressive Verstimmungen (Santamaria, Tolosa et al. 1986).

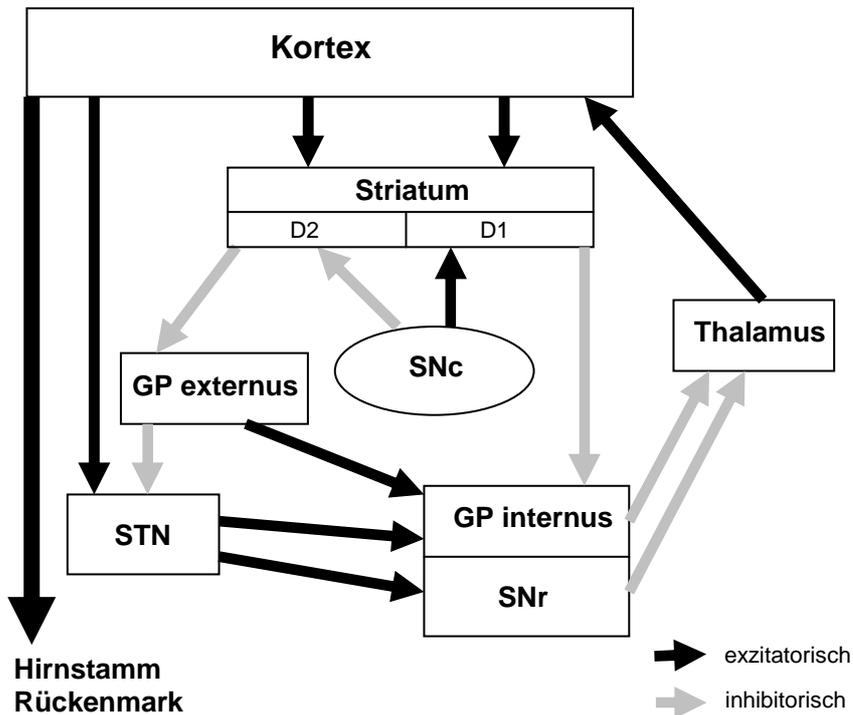
## 1.2. Physiologie und Pathophysiologie

Trotz intensiver Forschung konnten die pathologischen Vorgänge bei der primären Parkinson-Erkrankung noch nicht ausreichend geklärt werden. Sicher ist jedoch, dass Funktionsstörungen der Substantia nigra (SN) maßgeblich an der Entstehung motorischer Symptome beteiligt sind.



**Abbildung 1: Querschnitt durch das menschliche Gehirn auf Ebene der Basalganglien (Aus: [www.dystonie.de](http://www.dystonie.de))**

Die Rolle der SN auf die Informationsverarbeitung in der Basalganglienschleife wird durch ihren Transmitter Dopamin bestimmt. Ihre Projektion erfolgt hauptsächlich in das Striatum, jedoch müssen zwei verschiedene Projektionsarten unterschieden werden. Die exzitatorische Wirkung der SN auf das Striatum wird über D1-Rezeptoren vermittelt und mündet in den direkten Weg zum Globus pallidus internus, die inhibitorische Wirkung wird über D2-Rezeptoren vermittelt und mündet in den indirekten Weg über das externe zum internen Pallidum. Das interne Pallidum sendet hemmende Efferenzen zum Thalamus. Seine Afferenzen verhindern jedoch unter physiologischen Umständen eine zu starke Hemmung. Somit hat die intakte Substantia nigra pars compacta einen motorikfördernden Effekt (siehe Abbildung 2).



**Abbildung 2:** Schematische Darstellung des Basalganglienschaltkreises modifiziert nach Alexander und Crutcher (Alexander and Crutcher 1990). D1/2: Dopaminrezeptoren 1/2; GP externus/internus: Globus pallidus externus/internus; SNc: Substantia nigra pars compacta; SNr: Substantia nigra pars reticularis; STN: Nucleus subthalamicus.

Beim Morbus Parkinson degenerieren die melaninhaltigen, dopaminergen Neurone in der Zona compacta der Substantia nigra (Trétiakoff 1919). Es kann nicht genügend Dopamin an seine Projektionsorte gelangen um eine normale Funktion der Basalganglien aufrecht zu erhalten. Es erfolgt eine Modulation des gesamten Schaltkreises, bei dem es durch eine Signalerhöhung des Striatums in Richtung externes Pallidum zu einer Überaktivität des Nucleus subthalamicus einerseits und durch eine Signalminderung in Richtung Ausgangskerne andererseits zu einer verstärkten Hemmung von Thalamus und Kortex kommt (siehe Abbildung 3).

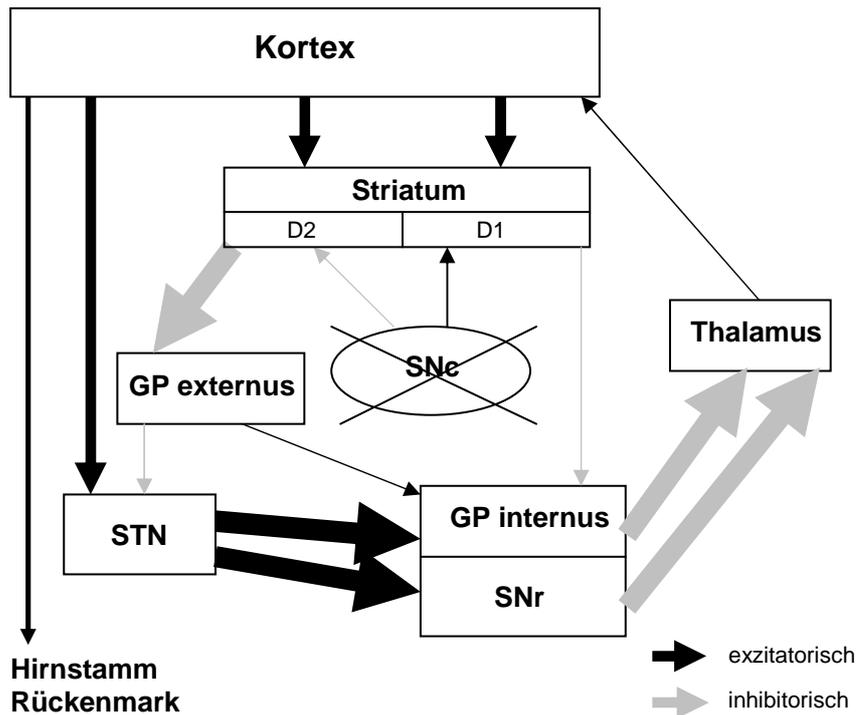


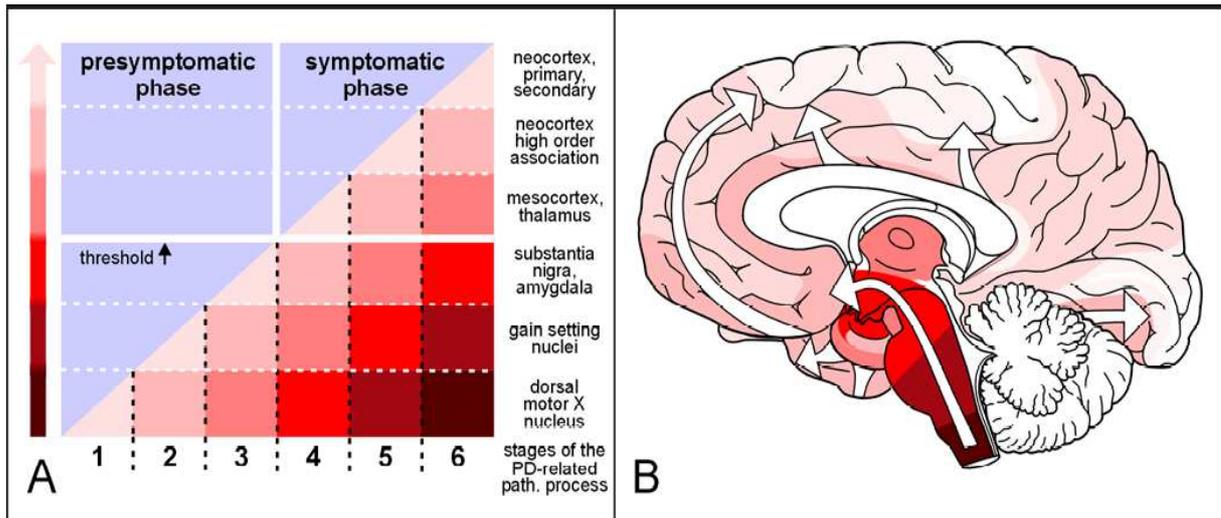
Abbildung 3: Basalganglienschaltkreis bei der Parkinson-Erkrankung modifiziert nach Alexander und Crutcher (Alexander and Crutcher 1990) (vgl. Abkürzungen mit Abbildung 2).

Symptomatisch wird die Krankheit erst, wenn etwa 60-70% der dopaminergen Neurone degeneriert sind (Bernheimer, Birkmayer et al. 1973; Riederer and Wuketich 1976), da durch umfangreiche Kompensationsmechanismen versucht wird, den Dopaminmangel auszugleichen. Dies geschieht beispielsweise durch eine gesteigerte Dopaminsynthese der verbleibenden Zellen (Agid, Javoy et al. 1973; LeWitt, Galloway et al. 1992). Die Degeneration von nigrostriatalen Neuronen ist ein natürlicher Alterungsprozess des menschlichen Gehirns, der auch bei Gesunden zu beobachten ist. Mittels Positronenemissionstomographie wurde beispielsweise gezeigt, dass die Umsatzrate von [ $^{18}\text{F}$ ]-Dopa im Striatum bei Gesunden jährlich um etwa 0,7% abnimmt, bei Parkinson-Kranken dagegen um 4-10% (Morrish, Rakshi et al. 1998; Nurmi, Ruottinen et al. 2001; Hilker, Schweitzer et al. 2005). Somit wird beim Parkinson-Syndrom ein übermäßiger Verlust an nigrostriatalen Verbindungen angenommen. Man vermutet, dass der Nervenzelltod Folge einer Kombination aus exogenen Einflüssen bzw. Noxen und einer genetischen Prädisposition ist (Abou-Sleiman, Muqit et al. 2006).

Daraus erwächst die Hypothese, dass die Parkinson-Erkrankung ein langsamer degenerativer Prozess ist, der sich über mehrere Dekaden erstreckt und über den physiologischen Alterungsprozess hinausgeht (Koller 1992).

In nahezu allen Gehirnen von Parkinson-Patienten sind post mortem histopathologisch Lewy-Körperchen nachweisbar. Ausnahmen bilden Patienten mit PARK2-Gen oder 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MPTP)-Exposition (Langston, Forno et al. 1999). Bei Lewy-Körperchen handelt es sich um eosinophile, zytoplasmatische Einschlusskörperchen in Neuronen. Der intracerebrale Befall von Lewy-Körperchen beginnt offensichtlich im Hirnstamm und im olfaktorischen System und breitet sich topographisch in voraussagbaren Stadien (Stadien 1-6 nach Braack, siehe Abbildung 4) in prädisponierte vulnerable Hirnregionen aus. Hierbei wird eine präsymptomatische von einer symptomatischen Phase unterschieden. In den ersten beiden präsymptomatischen Stadien sind die Lewy-Körperchen zunächst auf die Medulla oblongata/pontines Tegmentum und den Bulbus olfactorius/anteriorer Nucleus olfactorius begrenzt, können aber im weiteren präsymptomatischen Verlauf (Stadien 3 und 4) auch schon in der Substantia nigra und der grauen Substanz von Mittelhirn und basalem Vorderhirn nachgewiesen werden und zu Beginn leichtere, dann jedoch schwerwiegende pathologische Veränderungen hervorrufen. Hier findet sich in den meisten Fällen die Grenze zur symptomatischen Phase (Stadien 5 und 6) der Krankheit, in der zunehmend auch der ausgereifte Neocortex an den pathologischen Prozessen beteiligt ist (Braak, Ghebremedhin et al. 2004).

Dies verdeutlicht, dass ein zeitlich früherer Befall anderer Hirnstrukturen vor der Substantia nigra für die prämotorischen Symptome der Parkinson-Erkrankung verantwortlich ist. So prädisponiert zum Beispiel der frühe Befall des olfaktorischen Systems für eine mögliche Riechstörung bevor motorisch bedeutsame Areale betroffen sind.



**Abbildung 4: Parkinson - Präsymptomatische und symptomatische Phasen.** (A) Die präsymptomatische Phase ist durch das Auftreten von Lewy-Körperchen bei asymptomatischen Menschen gekennzeichnet. In der symptomatischen Phase ist die individuelle neuropathologische Grenze (schwarzer Pfeil) überschritten. Auf der rechten Seite sind die jeweils betroffenen vulnerablen Hirnregionen zu sehen. Schwerere pathologische Veränderungen entsprechen dunkleren Schattierungen. Die Abbildung (B) zeigt den aufsteigenden pathologischen Prozess (weiße Pfeile). Die Schattierungen stimmen mit denen in A überein (nach Braack, 2004).

### 1.3. Bildgebende Diagnostik und transkranieller Ultraschall

Während die cranielle Computertomographie (CCT) wegen des geringeren Weichteilkontrastes beim Morbus Parkinson nur eine untergeordnete Rolle spielt, können in der Magnetresonanztomographie (MRT) Veränderungen erkannt werden. Die Darstellung der SN gelingt beispielsweise in Protonendichte-gewichteten Bildern, allerdings konnten lange Zeit keine Unterschiede der SN beim Vergleich von Gesunden und Kranken festgestellt werden (Oikawa, Sasaki et al. 2002). Eine Gruppe aus Japan konnte 2006 mittels Magnetresonanz die Substantia nigra pars compacta bei Parkinson-Patienten als Signalabschwächung in der T1-gewichteten Aufnahme darstellen (Sasaki, Shibata et al. 2006). Geringere Signalintensitäten im MRT unterstützen die Vorstellung einer Eisenakkumulation in der betroffenen Substantia nigra, korrelieren aber nicht mit der Schwere oder Dauer der Erkrankung (Antonini, Leenders et al. 1993). Dennoch haben die Standardverfahren CCT und MRT

eine große Bedeutung bei der differentialdiagnostischen Abgrenzung zu atypischen (z.B. Multisystematrophie, progressive supranukleäre Blickparese) oder symptomatischen Parkinson-Syndromen (z.B. subkortikale artherosklerotische Enzephalopathie oder Normaldruckhydrozephalus) (Savoirdo, Girotti et al. 1994; Yagishita and Oda 1996; Csoti, Warmuth-Metz et al. 2004).

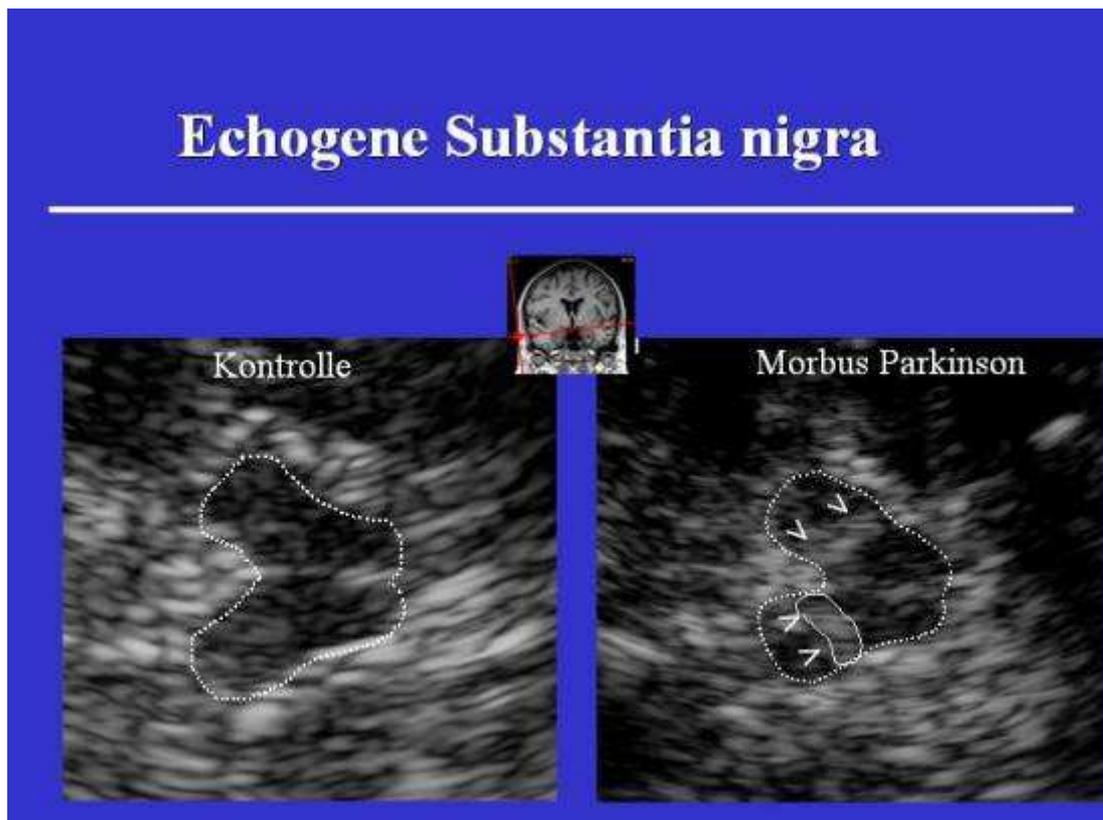
Andere bildgebende Verfahren wie zum Beispiel die Positronenemissionstomographie (PET) ermöglichen es, der Diagnose eines IPS näher zu kommen. Mit Hilfe des PET kann durch einen radioaktiv markierten Stoff ( $[^{18}\text{F}]$ -Dopa) die nigrostriatale Stoffwechselaktivität funktionell und quantitativ dargestellt werden. Beim Gesunden wird das L-Dopa-Analogon ( $[^{18}\text{F}]$ -Dopa) zu  $[^{18}\text{F}]$ -Dopamin verstoffwechselt und stellt so das Putamen leuchtend dar. Bei Parkinson-Patienten sieht man eine Verminderung der Stoffwechselaktivität bzw. eine verminderte  $[^{18}\text{F}]$ -Dopa-Aufnahme im Putamen (Otsuka, Ichiya et al. 1991), die durch verminderte Synthese- und Speicherkapazität erklärbar ist. Allerdings ist bei den ersten Symptomen die Aufnahmefähigkeit im Putamen schon um mindestens 35% vermindert (Brooks, Ibanez et al. 1990). Folglich ist die PET ein präklinischer Marker für eine Alteration des nigrostriatalen Systems (Shinotoh and Calne 1995). Für einen routinemäßigen Gebrauch mit der Fragestellung nach einem Parkinson-Syndrom ist die PET-Untersuchung allerdings nicht zugelassen.

Auch die Single-Photonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) bedient sich eines radioaktiv markierten Stoffes als Tracer und erstellt auf ähnliche Weise Bilder des Gehirnstoffwechsels. Beide nuklearmedizinischen Methoden sind bisher für ein präklinisches Screening aufgrund der Kosten und unzureichender Verfügbarkeit ungeeignet.

Als alternatives und zudem kostengünstiges Verfahren hat sich im Laufe der letzten 15 Jahre der transkranielle Ultraschall (TCS - transcranial ultrasound) entwickelt. TCS ist eine weitere diagnostische Möglichkeit, bei der das Gehirnparenchym zweidimensional dargestellt wird. Im Gegensatz zu CT und MRT erkennt man im TCS Veränderungen der Substantia nigra bei

Parkinsonpatienten (Berg, Siefker et al. 2001a). Schon Mitte der 90er-Jahre konnte festgestellt werden, dass IPS-Patienten in der Regel eine erhöhte Echogenität der Substantia nigra aufweisen (Becker, Seufert et al. 1995).

In Abbildung 5 sind Ausschnitte einer Sonographie bei einem Parkinson-Patienten und einer Kontrollperson zu sehen, vgl. auch Abbildungen 7 und 8.



**Abbildung 5:** Die hyperechogene Substantia nigra ist ein typisches Ultraschallmerkmal bei IPS-Patienten. Im kleineren Bild oben ist die Platzierung der Ultraschallsonde (rot) an der Schläfe eines Patienten dargestellt. Auf dem linken Bild sieht man den in dieser Ebene sichtbaren schmetterlingsförmigen Hirnstamm einer Kontrollperson, im rechten Bild den eines Patienten mit Morbus Parkinson. Beim Parkinsonpatienten fallen helle (echoreiche) Areale in beiden Hirnschenkeln auf (>), die als Hyperechogenität der Substantia nigra bezeichnet werden.

(Aus: [www.medizin.uni-tuebingen.de/uktmedia/Einrichtungen/Kliniken/Neurologie](http://www.medizin.uni-tuebingen.de/uktmedia/Einrichtungen/Kliniken/Neurologie))

Nach weiteren Studien stellte sich heraus, dass bei mehr als 90% der Parkinson-Patienten erhöhte SN-Werte entdeckt werden und die hyperechogene Fläche der zur stärker betroffenen Körperseite kontralateralen SN größer ist (Berg, Siefker et al. 2001a; Spiegel, Hellwig et al. 2006; Mijajlovic,

Petrovic et al. 2008). Das gleiche hyperechogene Ultraschall-Muster der SN wird auch bei ca. 9% gesunder, unauffälliger Probanden beobachtet. Allerdings entwickeln nur etwa 1,8% der über 65-Jährigen ein Parkinson-Syndrom (de Rijk, Launer et al. 2000). Diese Ergebnisse verbunden mit einer merklichen Verminderung der [<sup>18</sup>F]-Dopa-Akkumulation im Nucleus caudatus und im Putamen vieler dieser Probanden in der PET-Untersuchung führen zur Annahme, dass eine SN-Hyperechogenität auf eine funktionelle Schädigung des nigrostriatalen Systems hinweist (Berg, Becker et al. 1999a) und möglicherweise im Verlauf irgendwann zu einem Parkinson-Syndrom führt, wenn die auffälligen Testpersonen alt genug würden. Weitere Beobachtungen wurden mit SPECT-Untersuchungen gemacht, bei denen der Verdacht einer Korrelation von Hyperechogenität und dem Ausmaß der dopaminergen Nervenzelldegeneration widerlegt werden konnte (Spiegel, Hellwig et al. 2006; Doepp, Plotkin et al. 2008) und somit unterschiedliche Pathomechanismen für die jeweiligen Untersuchungsbefunde verantwortlich sein müssen. Bei der SPECT-Untersuchung handelt es sich um einen Progressionsmarker der Erkrankung, wohingegen der TCS ein Marker für die Veranlagung der Erkrankung zu sein scheint. Das bedeutet, dass Patienten mit auffälligem SPECT-Befund auch ohne motorische Symptome bereits ein Parkinson-Syndrom haben, Menschen mit hyperechogener SN dagegen nicht obligat krank werden müssen. Desweiteren scheint die SN-Auffälligkeit bei jüngeren Probanden (<60 Jahre) subklinisch zu sein, da keine motorischen Defizite gegenüber einer Kontrollgruppe nachzuweisen sind. Im Vergleich hierzu sind ältere Probanden (>60 Jahre) mit SN-Hyperechogenität stärker von motorischer Verlangsamung und häufiger von parkinson-ähnlichen Symptomen wie Rigor, Tremor oder Bradykinese oder von Gedächtnisstörungen betroffen (Berg, Siefker et al. 2001b; Liepelt, Wendt et al. 2008). Prädisponierende Faktoren für eine Hyperechogenität der SN sind im Rahmen einer groß angelegten Studie untersucht worden. Das Ergebnis zeigt ein häufigeres Vorkommen von SN-auffälligen Echogenitätsmustern bei männlichen Probanden und bei Personen mit positiver Familienanamnese (Schweitzer, Behnke et al. 2007).

Interessanterweise steigt die Prävalenz der SN-Hyperechogenität nur ganz leicht mit zunehmendem Alter, was darauf hindeutet, dass sich dieser sonographische Befund früh im Laufe des Lebens entwickelt und sich während des Alterns fast nicht verändert (Berg, Becker et al. 1999a). Weitere Untersuchungen ergaben für den TCS eine Sensitivität (richtig positive Testergebnisse) von 78-90% und eine Spezifität (richtig negative Testergebnisse) von 82-95% für die Differentialdiagnose Parkinson (Ressner, Skoloudik et al. 2007; Doepp, Plotkin et al. 2008; Gaenslen, Unmuth et al. 2008).

Auf der Suche nach dem morphologischen Korrelat des erhöhten Signals und die mögliche Bedeutung dieses Korrelats in der Pathogenese der Erkrankung bleiben immernoch Fragen offen. Zunächst festigte sich die Hypothese, dass die erhöhten Echogenitäten im Zusammenhang mit einer erhöhten Eisenkonzentration stehen würden. Dies konnte in einem Versuch mit Ratten bestätigt werden (Berg, Grote et al. 1999b). Neuere Untersuchungen zeigen eine positive Korrelation zwischen Echogenität und Eisen- und Ferritingehalt bzw. eine negative Korrelation zwischen Echogenität und Neuromelaningehalt der SN (Berg 2006). Ob jedoch eine erhöhte Eisenakkumulation in der Pathogenese der Parkinsonkrankheit eine entscheidende Rolle spielt ist derzeit noch Gegenstand der Forschung. Sicher ist, dass Eisen durch die Förderung der Superoxid- und Hydroxyl-Radikalbildung den oxidativen Stress begünstigt. (Youdim, Ben-Shachar et al. 1993). Möglicherweise ist aber auch die Kombination aus erhöhtem Eisen, veränderten L-Ferritin und H-Ferritin-Werten und eine verringerte Neuromelaninkonzentration der Grund für den Zelluntergang (Zecca, Berg et al. 2005).

#### 1.4. Fragestellung

In der frühen klinischen Phase des IPS entstehen viele motorische (und nicht-motorische) Zeichen, die von Patienten, Angehörigen oder Ärzten bemerkt werden, jedoch noch nicht zur endgültigen Diagnose eines IPS ausreichen.

Diese frühen Zeichen, wie z.B. olfaktorische Störungen, Depressionen, ein verändertes Schriftbild oder der verminderte Armschwung, können durch kostengünstige, leicht zu handhabende Tests entdeckt werden. Da eine Maßnahme zur Diagnose nicht sensitiv genug ist, muss eine Testreihe erstellt werden, die voneinander unabhängige Werte bestimmt. Einem Patient mit zweifelhaften Befunden sollte dann eine nuklearmedizinische Bildgebung vorgeschlagen werden um das nigrostriatale Defizit zu quantifizieren und damit das Ziel einer verlässlichen, frühen Diagnose zu erreichen (Becker, Muller et al. 2002).

Ein neuer Durchbruch in der Früherkennung könnte der TCS sein, wenn sich von der gesunden SN-auffälligen Gruppe der Normalbevölkerung (etwa 9%) durch zusätzliche andere Methoden (z.B. der Bewegungsanalyse) eine Subgruppe abgrenzen lässt, die im Verlauf mit hoher Wahrscheinlichkeit ein IPS entwickelt. Geht man von der Hypothese aus, dass subtile motorische Störungen schon sehr früh mit der Bewegungsanalyse erkannt werden können, so müsste, in Anlehnung an die Tatsache, dass nur ein gewisser Prozentsatz der SN-auffälligen (SN+) Probanden später ein IPS entwickelt, auch ein Teil der SN+ Probanden motorische Frühzeichen zeigen. Hiermit ergeben sich für diese Arbeit folgende Fragestellungen:

- (1) Kann man mit der quantitativen Bewegungsanalyse Bewegungsmerkmale identifizieren, die bei Parkinson-Patienten im Frühstadium gegenüber gesunden, SN-unauffälligen Kontrollen verändert sind?
- (2) Können bei der Gruppe der gesunden SN-auffälligen bereits subtile Veränderungen aufgezeigt werden?
- (3) Wie verhalten sich diese Parameter in Bezug auf andere bekannte präklinische Marker und Risikofaktoren?
- (4) Ist möglicherweise eine Subgruppe der SN-auffälligen Probanden abzugrenzen, die in mehreren präklinischen Merkmalen auffällig ist und damit zu einer Risikogruppe zählt?

## 2. Methoden

Diese Studie gründet auf den Befunden des transkraniellen Ultraschalls, die im Rahmen einer groß angelegten epidemiologischen Studie mit etwa 700 Probanden erhoben wurden (Schweitzer, Behnke et al. 2007). Die Probanden wurden aus dieser Population anhand der Größe der hyperechogenen Fläche bei den TCS-Messungen und den zum gleichen Zeitpunkt erhobenen neurologischen Befunden ausgewählt. Nach einer schriftlichen Einladung wurde mit den Probanden telefonisch Kontakt aufgenommen um sie zu einer Studienteilnahme zu animieren, Ausschlusskriterien zu evaluieren, die Teilnahme zu definieren und gegebenenfalls bei Interesse zu terminieren. Die teilnehmenden Probanden wurden in der Bewegungsanalyse untersucht. Außerdem wurden weitere spezielle neurologische Tests durchgeführt, die weitere Hinweise auf ein erhöhtes Parkinson-Risiko liefern könnten.

Alle Studienteilnehmer gaben nach ausführlicher Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis. Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen genehmigt.

Im Folgenden werden die einzelnen methodischen Bereiche ausführlich beschrieben. Der Schwerpunkt dieser Promotionsarbeit betrifft die Erhebung, Aufarbeitung und Auswertung der Bewegungsanalysedaten. Außerdem erfolgte auch eine Beteiligung an der Rekrutierung der Probanden, insbesondere der Parkinson-Patienten, sowie an der Erhebung der neurologischen Daten (Ermittlung der Händigkeit, Erhebung des Becks Depressions-Inventars und der Familienanamnese). Der erforderliche andere Teil der neurologischen Datenerhebung und die Ultraschalluntersuchung wurden von erfahrenen Ärztinnen der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen durchgeführt.

## 2.1. Probanden und Patienten – Einschlusskriterien

Die Einteilung der Probanden in die unterschiedlichen Gruppen erfolgte anhand der TCS-Befunde. Die SN gilt definitionsgemäß als auffällig, wenn die hyperechogene Fläche größer als die 90. Perzentile der gesamten untersuchten Population ist (Berg, Becker et al. 1999a). Bei dem in dieser Studie verwendeten Ultraschallgerät liegt die Grenze bei  $0,20\text{cm}^2$ . Probanden, die Befunde unter dieser Grenze haben, werden demzufolge als SN-unauffällig (Gruppe SN-) bezeichnet, Probanden mit einer  $\text{SN} \geq 0,20\text{cm}^2$  als SN-auffällig (Gruppe SN+). Probanden mit auffälliger SN und neurologischen Symptomen wie Bradykinese, Rigor oder Tremor wurden in eine eigene Gruppe eingeteilt, die als SN++ bezeichnet wird. Es wurden insgesamt 26 SN-, 25 SN+ und 9 SN++ Probanden in die Studie eingeschlossen.

Die Parkinson-Patienten im Frühstadium wurden aus dem Patientenstamm der neurologischen Ambulanz der Universitätsklinik Tübingen ausgewählt. Sie erhielten die Gruppenbezeichnung PD. 10 der 19 Patienten wurden aus der plazebokontrollierten „TEVA“-Studie rekrutiert. In dieser Studie werden Patienten täglich mit 1-2 mg Rasagilin oder Plazebo behandelt (ob ein Patient zur Verum- oder Plazebogruppe gehörte, war bis zum Zeitpunkt der Berechnungen noch nicht bekannt). Rasagilin ist ein Monoaminoxidase-B-Inhibitor, der durch den verminderten Abbau von Dopamin dem Dopaminmangel entgegenwirkt und zudem vermutlich neuroprotektive Wirkungen (Schutz vor Hypoxie und oxidativem Stress) zeigt (Abu-Raya, Blaugrund et al. 1999; Maruyama, Yamamoto et al. 2000). Die Rasagilin-Patienten wurden studienbedingt im on-Zustand untersucht, d.h. die Medikation wurde für die kinematische Untersuchung nicht unterbrochen. Obwohl Rasagilin eine signifikante Besserung der Symptomatik bewirkt (TEMPO 2002), ist diese jedoch verglichen mit Dopamin-Agonisten als mäßig einzustufen. Eine Verbesserung im UPDRS-III (Unified Parkinson's Disease Rating Scale – Motorische Untersuchung) um 2,7 Punkte konnte in der Tempo-Studie (1mg Rasagilin über 26 Wochen) bei Parkinson-Patienten im Frühstadium im Vergleich zu Placebo erreicht werden. Da jedoch im Vergleich zu den anderen

Probandengruppen deutlichere Unterschiede im UPDRS gemessen wurden, konnten diese Patienten trotzdem eingeschlossen werden, ohne die Ergebnisse erheblich zu verzerren. Bei allen anderen Patienten wurde die Medikation, falls vorhanden, mindestens 12 Stunden vor der Kinematik ausgesetzt, so dass diese Patienten in der off-Phase untersucht werden konnten. Eine orale Therapie mit L-Dopa verbessert kinematische Parameter beispielsweise nur in den ersten Stunden nach Einnahme (Camarda, Camarda et al. 2005). Es kann deshalb angenommen werden, dass die symptomatische Besserung durch eine medikamentöse Therapie nach 12 Stunden nahezu aufgehoben ist. 2 der 19 Patienten stammen aus der Pramipexol-Studie und erhielten je nach Studiengruppe täglich 1-2 mg Pramipexol. Pramipexol ist ein Dopaminagonist, der sich in klinischen Studien unter anderem als gutes Monotherapeutikum in der Frühphase der Parkinson-Erkrankung erwiesen hat. Zusätzlich zur Verbesserung der Kernsymptome Akinese und Rigor, bessert sich unter der Pramipexol-Therapie auch der Tremor und eine eventuell bestehende depressive Symptomatik (Reichmann, Brecht et al. 2003). 5 Patienten bekamen eine individuell angepasste Medikation, 2 Patienten erhielten bis zum Untersuchungszeitpunkt noch keine Antiparkinson-Präparate (vergleiche auch Tabelle 5 am Ende von Kapitel 2.3.).

Kriterien für den Ausschluss aus der Studie waren vordiagnostizierte neurologische Erkrankungen (z.B. Schädel-Hirn-Trauma, Apoplex), neurologische Auffälligkeiten wie Hypokinese, Rigor oder Tremor bei SN-unauffälligen Personen, Erkrankungen des Stütz- und Bewegungsapparates mit einhergehenden motorischen Einschränkungen (z.B. schwere rheumatische Erkrankungen, Schonhaltungen durch Schmerzsymptomatik) oder nicht auswertbare Bewegungsanalyse-Daten. Von den 121 untersuchten Probanden konnten 79 Probanden eingeschlossen werden.

Alle Probanden wurden spätestens 22 Monate nach der im Rahmen der Erstuntersuchung der epidemiologischen Studie durchgeführten transkraniellen Ultraschalluntersuchung in der Bewegungsanalyse getestet. Da angenommen wird, dass die Echogenität der SN im Verlauf des Lebens nahezu konstant bleibt (Berg, Becker et al. 1999a), konnten TCS-Untersuchung und Kinematik

problemlos im Abstand von höchstens 2 Jahren durchgeführt werden. Viele der Probanden wurden im Rahmen der epidemiologischen Studie bei einer Nachkontrolle erneut neurologisch und sonographisch untersucht. Eventuelle Abweichungen wurden überprüft und gegebenenfalls korrigiert und der zur Kinematik zeitnähere Termin wurde für die Analyse der Daten ausgewählt.

## 2.2. Neurologische Datenerhebung

Die neurologische Datenerhebung wurde bei allen Probanden aus der epidemiologischen Studie in gleicher Weise von erfahrenen Untersucherinnen der neurologischen Ambulanz der Universitätsklinik Tübingen durchgeführt.

Die Untersuchung der Parkinson-Patienten erfolgte meist ausführlich im Rahmen der oben genannten Studien. Bei Patienten, die in keiner Studie eingeschlossen waren, wurde die Untersuchung in die reguläre Vorstellung des Patienten in der Parkinson-Ambulanz miteingebunden, so dass immer ein zur kinematischen Untersuchung zeitnaher Befund vorlag. Zur allgemeinen neurologischen Untersuchung gehörte zusätzlich die Beobachtung des seitengleichen Mitschwingens der Arme sowie eines möglicherweise vorhandenen Aktionstremors. Mit letzterem sollten interferierende Erkrankungen bei Gesunden, wie zum Beispiel ein juveniler oder essentieller Tremor ausgeschlossen werden.

Im Folgenden werden die einzelnen Teile der speziellen klinisch-neurologischen Datenerhebung näher beschrieben. Die nähere Charakterisierung der einzelnen Probanden und Patienten erfolgt im Anschluss an Kapitel 2.3. in den Tabellen 2-5.

### 2.2.1. Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Die Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS) ist die am weitesten verbreitete klinische Skala um die Ausprägung der Parkinson-Symptomatik zu messen (Fahn S 1987). Die Skala besteht aus 4 Teilen: mit Teil I werden

kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung überprüft, mit Teil II werden Aktivitäten des täglichen Lebens untersucht, Teil III ist die motorische Untersuchung und mit Teil IV können Komplikationen der Behandlung beurteilt werden. Für unsere Studie wurde zur motorischen Beurteilung ausschließlich Teil III des UPDRS ausgewertet. Zu den beobachteten Parametern gehören folgende Bereiche: Sprache, Gesichtsausdruck, Ruhetremor, Funktions- oder Haltetremor der Hände, Rigor, Fingergeschicklichkeit, Handbewegungen, schnelle alternierende Handbewegungen, Beinbeweglichkeit, Aufstehen von einem Stuhl, Körperhaltung, Gang, Lagestabilität und Brady- und Hypokinese (siehe Anhang). Studien zeigen, dass durch den UPDRS eine zufriedenstellende inter-rater und intra-rater Reliabilität erreicht werden kann (Richards, Marder et al. 1994; Siderowf, McDermott et al. 2002).

Im Rahmen der Eingangsuntersuchung der epidemiologischen Studie wurde die Motorik der Probanden ausführlich nach den Kriterien der Unified Parkinson's disease rating scale, Teil III (UPDRS III), getestet. Die analoge Untersuchung der rekrutierten Parkinson-Patienten erfolgte während der ambulanten Untersuchungen in der Parkinson-Sprechstunde des Universitätsklinikums Tübingen.

#### 2.2.2. Becks Depressions-Inventar

Das Becks Depressions-Inventar (BDI) ist ein national und international weit verbreitetes Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung des Schweregrades einer depressiven Symptomatik. Der hier verwendeten deutschen Version liegt die Ausgabe des BDI von Beck & Steer zugrunde (Beck 1987) (siehe Anhang). Es umfasst 21 Punkte, die jeweils vier Aussagen enthalten. Eine Aussage muss vom Probanden angekreuzt werden. Die Punkte betreffen im einzelnen folgende Bereiche: Traurigkeit, soziale Isolation, Pessimismus, Entschlussunfähigkeit, Versagen, negatives Körperbild, Unzufriedenheit, Arbeitsunfähigkeit, Schuldgefühle, Schlafstörungen, Strafwünsche, Ermüdbarkeit, Selbsthass, Appetitverlust, Selbstanklagen, Gewichtsverlust, Suizidimpulse, Hypochondrie, Weinen, Libidoverlust und Reizbarkeit. Ein

Summenwert ab 18 zeigt eine depressive Symptomatik an, die aufgrund ihrer Schwere eine weitere klinische Abklärung erforderlich macht (Hautzinger 1991). Auch schon niedrigere Summenwerte ( $\geq 11$ ) können Zeichen einer Depression sein.

Das BDI ist eine Kombination und Auswahl von Bereichen, die verschiedene Facetten der Depression beständig widerspiegeln (Steinmeyer 1993).

### 2.2.3. Riechprüfung

Die Riechprüfung aller Probanden erfolgte mit dem Sniffin'Sticks-Test (Hummel, Sekinger et al. 1997). Dafür wurden 12 Riechstifte mit unterschiedlichen Duftstoffen etwa 2cm unter die Nase des Probanden gehalten. Der Proband riecht mit beiden Nasenlöchern am Stift und muss anschließend aus vier vorgegebenen Lösungsvorschlägen den richtigen Duft auswählen. Der Test gilt als pathologisch, wenn weniger als 75% der Stifte richtig erkannt werden. Der Sniffin'Sticks-Test hat eine Sensitivität und Spezifität von jeweils 90% (Daum, Sekinger et al. 2000).

### 2.2.4. Händigkeit

Die Händigkeit wurde mit dem Edinburgh Handedness Inventory (EHI) bestimmt. Der EHI ist ein Fragebogen zur Bestimmung der individuell bevorzugten Hand bei zehn Alltagstätigkeiten (schreiben, malen, werfen, eine Schere benutzen, Zähne putzen, ein Messer (ohne Gabel) benutzen, einen Löffel benutzen, einen Besen benutzen (obere Hand am Stiel), ein Streichholz anzünden, eine Schachtel öffnen). Er wurde von Oldfield 1971 entwickelt (Oldfield 1971). Aus den Antworten wird ein Lateralitätsquotient (LQ) berechnet, der zwischen -100 (absolute Linkshändigkeit) und +100 (absolute Rechtshändigkeit) variiert. Personen, deren LQ zwischen -40 und +40 liegt, werden als beidhändig eingestuft.

#### 2.2.5. Hoehn&Yahr-Skala

Eine im Klinikalltag gängige Stadieneinteilung des IPS ist jene nach Hoehn und Yahr (Hoehn and Yahr 1967) (siehe Anhang). Sie dient wegen modernen umfangreichen Forschungen heutzutage nur noch zur groben Orientierung der Krankheitsausprägung, wird aber häufig zur Charakterisierung der Patienten in Studien verwendet. Es wurden nur Patienten der ersten beiden Stadien nach Hoehn&Yahr rekrutiert.

#### 2.2.6. Familienanamnese

Studien zeigen bei Verwandten ersten Grades von Parkinson-Patienten ein 2-4-fach höheres Risiko an einem Parkinson-Syndrom zu erkranken (Marder, Levy et al. 2003; Rocca, McDonnell et al. 2004).

Fast 45% der Verwandten von Parkinson-Patienten weisen erhöhte SN-Werte auf (Ruprecht-Dorfler, Berg et al. 2003), dies zeigt den großen Einfluss einer positiven Familienanamnese auf die SN-Echogenität.

**Tabelle 1: Krankheitsmerkmale der Parkinson-Patienten (pp-Nr.=Probandennummer; PD-Typ: 0=tremordominant, 1=akinetisch-rigide, 2=äquivalent; H&Y=Hoehn&Yahr-Stadium; ED=Erstdiagnose: Monat/Jahr)**

pp-Nr.	Seitenbetonung	PD-Typ	H&Y	Aktionstremor	ED	Medikation
22	links	1	2	ja	11/05	TEVA-Studie
78	rechts	2	1,5	ja	10/05	Pramipexol 0,35 g 1-1-1
33	links	1	2	ja	07/06	Cabaseril 2mg 1-0-0, Azilect 1mg 1-0-0
82	rechts	2	1,5	nein	09/06	TEVA-Studie
83	rechts	2	1	ja	02/06	TEVA-Studie
92	rechts	2	1,5	nein	04/06	TEVA-Studie
93	rechts	2	1	nein	01/06	TEVA-Studie
95	rechts	2	1,5	nein	10/06	TEVA-Studie
96	rechts	1	1	nein	06/06	TEVA-Studie
97	rechts	1	2	nein	12/05	Requip 3mg 1-1-1
107	links	1	2	nein	10/05	TEVA-Studie
113	rechts	0	1	ja	03/07	Keine
114	rechts	0	1	nein	03/07	Pramipexol-Studie
116	rechts	2	1	ja	05/06	TEVA-Studie
122	rechts	2	2	nein	05/07	Keine
123	rechts	2	1	nein	10/06	TEVA-Studie
125	links	0	2	nein	02/06	Requip 2,25mg 1-1-1
126	links	0	2	nein	04/07	Pramipexol-Studie
127	rechts	1	1	ja	07/05	Cabaseril 4mg 1-0-0, Azilect 1mg 1-0-0

### 2.3. Transkranielle Ultraschalluntersuchung

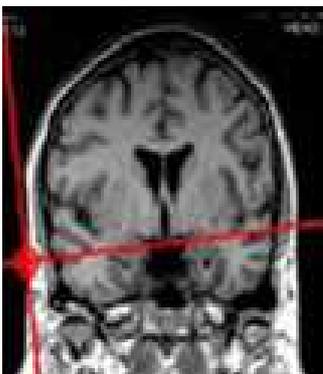
Beim transkraniellen Ultraschall wird ein Farbdopplersonographiegerät mit einem 2,5 MHz Schallkopf, einer Eindringtiefe von 16cm und einer Messempfindlichkeit von 45 dB verwendet (Elegra, Firma Siemens, Erlangen). Der Schallkopf wird vor dem Ohr oberhalb des Jochbeins auf die Pars

squamosa des Temporalknochens aufgesetzt (siehe Abbildung 6). In der Regel erhält man dort ein geeignetes Schallfenster und kann das Ventrikelsystem, den Hirnstamm und die Basalganglien beurteilen.

Als mesenzephaler Hirnstamm kann in der transversalen Schnittebene eine schmetterlingsförmige Struktur, umgeben von der hyperechogenen basalen Cisterne, abgegrenzt werden. Darin findet sich bei IPS-Patienten und ca. 9% der Normalbevölkerung eine hyperechogene Struktur im Bereich der SN, bei gesunden Kontrollen findet man kein vergleichbares Muster in diesem Areal (siehe Abbildungen 7 und 8).

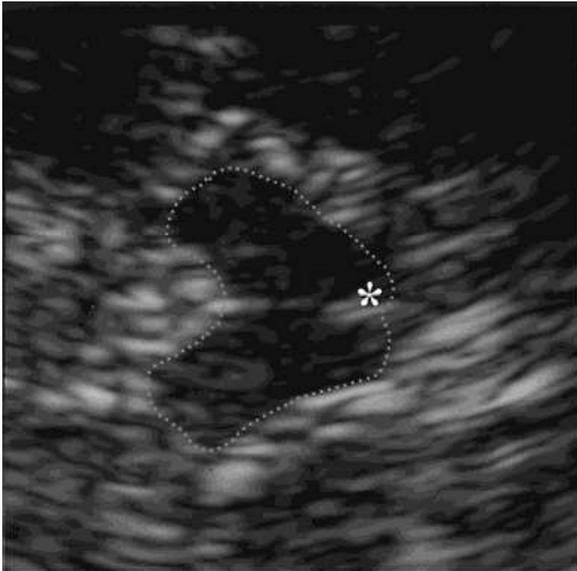
Da die Signalintensität der SN nicht quantifizierbar ist, wurden zum besseren Vergleich der Befunde die hyperechogenen Areale umrandet und die Fläche der umschriebenen Gebiete planimetrisch berechnet. Die Reliabilität zwischen zwei unabhängigen Untersuchern ist dabei hoch (Cohen's kappa 0.83,  $p < 0.001$ ), es kann also von einer guten Reproduzierbarkeit der Ergebnisse ausgegangen werden (Berg, Becker et al. 1999a).

Die Befunde der TCS-Untersuchung wurden als Basis dieser Studie genutzt. Die Parkinson-Patienten wurden im Rahmen der oben genannten Studien oder im Verlauf der ambulanten Vorstellungen sonographisch untersucht, die Probanden dagegen bei der Eingangsuntersuchung der epidemiologischen Studie.



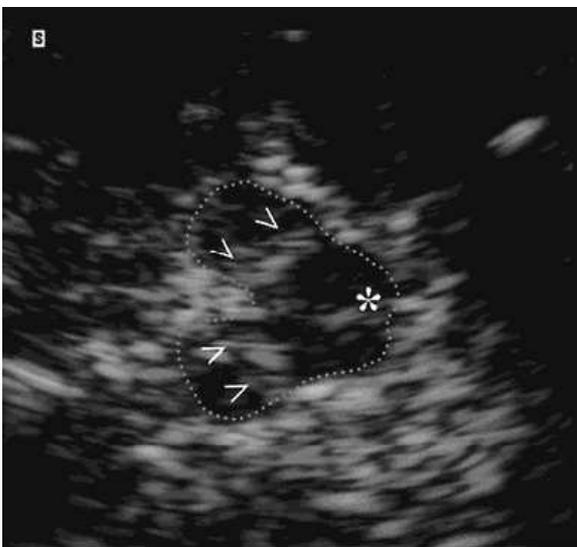
**Abbildung 6:** Schnittebene beim transkranialen Ultraschall: die Ultraschallsonde wird auf die Schläfe aufgesetzt (roter Punkt).

(Aus: [www.medizin.uni-tuebingen.de/uktmedia/Einrichtungen/Kliniken/Neurologie](http://www.medizin.uni-tuebingen.de/uktmedia/Einrichtungen/Kliniken/Neurologie))



**Abbildung 7:** Ultraschallbild des mesenzephalen Hirnstammes eines Gesunden. Der schmetterlingsförmige mesenzephaler Hirnstamm ist durch die gepunktete Linie umrandet und umgeben von der hyperechogenen basalen Cisterne. \* Aquädukt.

(Mit freundlicher Genehmigung der Arbeitsgruppe Prof. Dr. Berg aus dem Zentrum für Neurologie der Universität Tübingen)



**Abbildung 8:** Ultraschallbild des mesenzephalen Hirnstammes eines Parkinson-Patienten. Beim IPS-Patient zeigen sich vgl. mit Abbildung 7 auf beiden Seiten lineare hyperechogene Signale der Substantia nigra (>), die bei der gesunden Kontrolle nicht zu sehen sind. \* Aquädukt. (Mit freundlicher Genehmigung der Arbeitsgruppe Prof. Dr. Berg aus dem Zentrum für Neurologie der Universität Tübingen)

**Tabelle 2:** Charakterisierung Probanden SN- (pp-Nr. = Probanden-Nummer; SN re/li = SN-Fläche rechts und links in cm<sup>2</sup>; Geschlecht: w=weiblich, m=männlich; UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale; FA = Familienanamnese: 0=negativ, 1=positiv; BDI = Becks Depressions-Inventar; n.b. = nicht bekannt)

pp-Nr.	SN re	SN li	Geschlecht	Alter TCS	Alter Kinematik	UPDRS	Sniffin Sticks(%)	FA	BDI	Händigkeit
1	0,09	0,09	m	60	61	0	91,6	0	n.b.	rechts
6	0,16	0,17	w	59	59	0	91,6	0	1	rechts
10	0,09	0,14	w	67	66	0	83,3	0	2	rechts
11	0,16	0,16	w	61	60	0	83,3	0	1	rechts
12	0,13	0,14	m	57	57	0	100	0	6	links
18	0,09	0,08	m	52	54	0	75	0	n.b.	rechts
23	0,1	0,1	w	53	54	0	91,6	0	4	rechts
24	0,1	0,09	m	50	51	0	83,3	0	n.b.	rechts
25	0,09	0,13	w	52	54	0	91,6	0	n.b.	rechts
36	0,13	0,16	w	52	53	1	91,6	0	7	beidhändig
38	0,13	0,09	w	52	53	0	75	0	0	rechts
40	0,1	0,1	w	56	55	0	100	0	0	rechts
45	0,13	0,11	m	59	59	0	91,6	0	7	rechts
46	0,19	0,19	w	55	54	0	100	0	7	rechts
49	0,12	0,1	m	57	57	0	83,3	1	3	rechts
60	0,18	0,15	m	61	60	0	100	0	2	rechts
61	0,14	0,13	m	63	63	0	83,3	0	0	beidhändig
77	0,12	0,1	m	63	63	0	75	0	0	beidhändig
86	0,16	0,13	m	61	60	0	91,6	0	1	rechts
89	0,13	0,14	w	51	53	0	100	0	5	rechts
91	0,11	0,14	w	53	54	2	91,6	0	n.b.	rechts
98	0,16	0,12	m	62	61	0	91,6	0	3	rechts
99	0,09	0,11	w	59	59	0	100	0	7	rechts
106	0,12	0,12	w	58	58	0	100	0	9	rechts
108	0,17	0,13	w	64	65	0	100	0	n.b.	rechts
109	0,11	0,11	m	60	60	1	91,6	0	7	beidhändig

Tabelle 3: Charakterisierung Probanden SN+, vgl. Abkürzungen mit Tabelle 2

pp-Nr.	SN re	SN li	Geschlecht	Alter TCS	Alter Kinematik	UPDRS	Sniffin Sticks(%)	FA	BDI	Händigkeit
3	0,25	0,25	w	58	58	0	100	1	10	rechts
4	0,26	0,24	m	52	51	1	75	0	5	rechts
5	0,22	0,26	w	58	57	0	91,6	1	4	rechts
14	0,22	0,14	m	55	54	1	100	0	n.b.	rechts
26	0,2	0,2	w	57	58	0	91,6	1	10	rechts
28	0,26	0,26	m	59	58	0	91,6	1	5	rechts
32	0,2	0,24	m	56	57	2	75	0	n.b.	rechts
42	0,24	0,23	w	67	67	0	100	0	4	rechts
44	0,22	0,17	m	57	56	1	100	0	2	links
50	0,25	0,22	m	57	56	1	91,6	0	6	rechts
53	0,24	0,26	m	62	61	1	83,3	1	0	rechts
54	0,17	0,23	m	59	58	0	100	0	0	rechts
55	0,21	0,22	m	54	54	2	75	0	0	rechts
56	0,22	0,21	m	58	57	0	66,6	0	4	rechts
63	0,23	0,2	w	69	69	0	91,6	0	2	rechts
64	0,28	0,22	m	58	58	1	83,3	0	3	rechts
67	0,26	0,22	w	59	59	1	100	0	3	rechts
69	0,23	0,32	m	61	60	0	91,6	0	1	rechts
70	0,21	0,25	m	69	71	3	83,3	0	8	rechts
71	0,22	0,26	m	54	56	1	66,6	1	5	rechts
73	0,28	0,25	w	67	66	1	91,6	1	5	rechts
74	0,22	0,25	m	55	54	1	100	1	1	rechts
76	0,15	0,22	m	51	52	0	100	1	n.b.	rechts
84	0,21	0,16	m	69	68	0	100	1	0	rechts
88	0,21	0,21	m	57	59	0	100	0	3	rechts

**Tabelle 4: Charakterisierung Probanden SN++, vgl. Abkürzungen mit Tabelle 2**

pp-Nr.	SN re	SN li	Geschlecht	Alter TCS	Alter Kinematik	UPDRS	Sniffin Sticks(%)	FA	BDI	Händigkeit
7	0,22	0,2	w	59	58	1	50	0	10	rechts
15	0,15	0,23	m	60	59	5	83,3	0	8	rechts
17	0,18	0,2	m	62	61	3	100	1	3	links
21	0,17	0,24	m	58	60	1	100	0	0	rechts
31	0,21	0,19	m	61	62	2	75	0	0	rechts
43	0,22	0,21	m	64	64	3	33,3	0	4	rechts
47	0,19	0,24	m	63	63	4	91,6	1	9	rechts
62	0,15	0,22	m	53	52	2	91,6	1	3	rechts
75	0,22	0,2	m	61	61	4	75	1	1	rechts

Tabelle 5: Charakterisierung Parkinson-Patienten, vgl. Abkürzungen mit Tabelle 2

pp-Nr.	SN re	SN li	Geschlecht	Alter TCS	Alter Kinematik	UPDRS	Sniffin Sticks (%)	FA	BDI	Händigkeit
22	0,22	0,21	m	61	61	9	66,6	1	1	rechts
78	0,23	0,24	m	75	77	15	83,3	1	5	rechts
33	0,27	0,17	w	54	54	23	66,6	0	16	rechts
82	0,19	0,22	m	68	69	7	41,6	1	2	rechts
83	0,31	0,28	m	46	47	8	58,3	0	2	rechts
92	k.S.	0,25	w	62	63	10	83,3	0	13	rechts
93	0,24	0,23	m	69	70	11	100	1	10	rechts
95	0,18	0,2	m	62	63	19	41,6	1	4	rechts
96	0,15	0,21	m	64	65	5	91,6	0	0	rechts
97	0,25	0,28	w	62	63	24	50	0	22	rechts
107	0,38	0,23	m	76	77	14	50	0	6	rechts
113	0,2	0,22	w	67	67	10	83,3	0	22	rechts
114	0,23	k.S.	w	63	63	12	16,6	0	14	rechts
116	0,2	0,23	w	67	68	14	66,6	0	12	rechts
122	0,25	0,26	m	55	55	22	25	0	2	rechts
123	0,17	0,21	w	78	79	12	75	0	5	rechts
125	0,2	0,22	w	54	56	5	50	0	9	rechts
126	0,24	0,2	w	62	62	6	100	1	0	rechts
127	0,27	0,32	w	61	63	6	75	0	3	rechts

## 2.4. Bewegungsanalyse

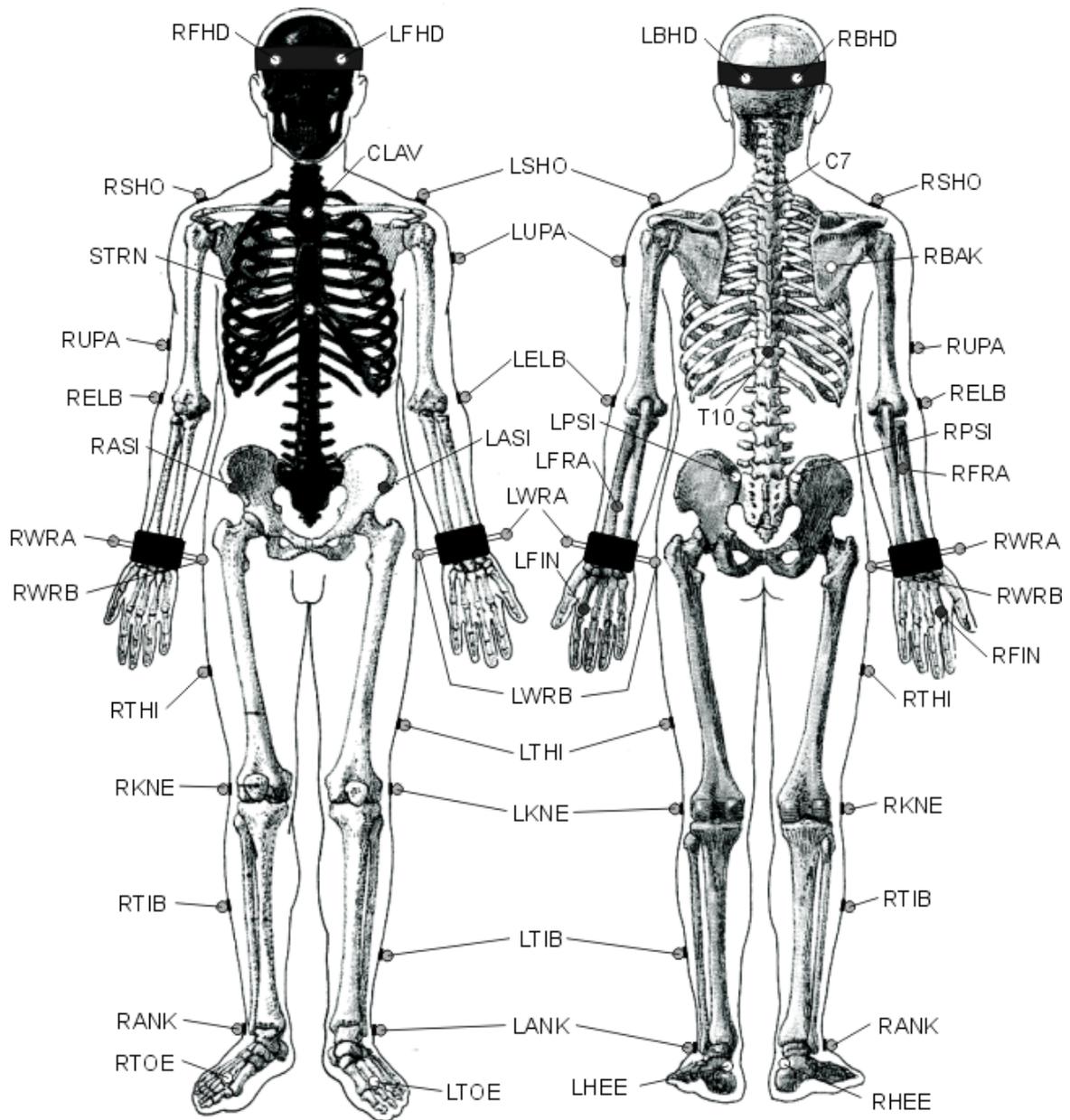
Mit der Bewegungsanalyse wurden alle Probanden dieser Studie untersucht. Mithilfe des verwendeten Systems lassen sich subtile Bewegungsveränderungen präzise quantifizieren und in der Folge diagnoserelevante Parameter bestimmen.

### 2.4.1. Methodik der Bewegungsanalyse

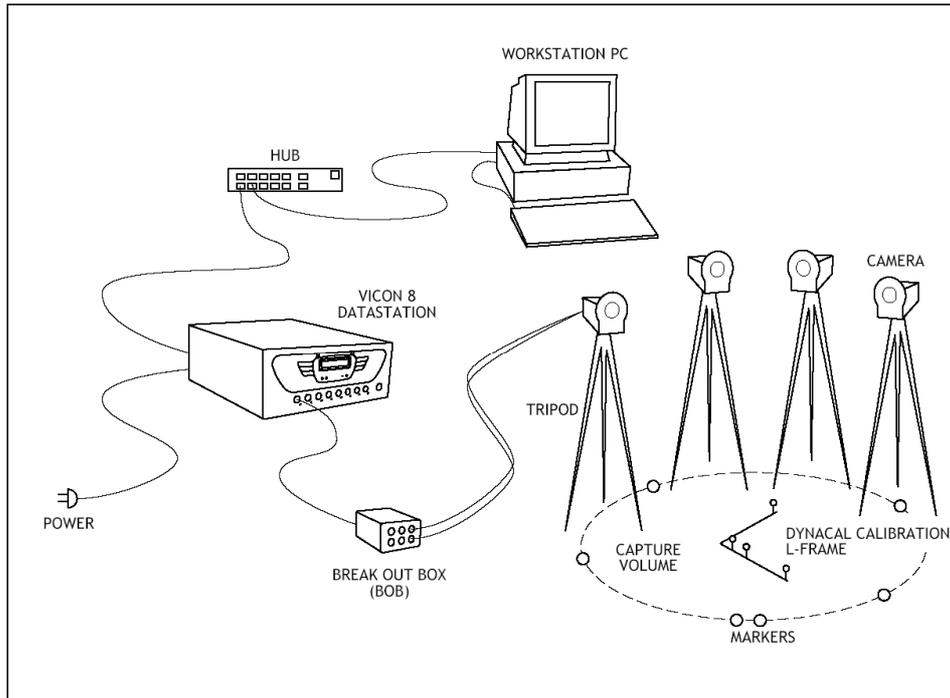
Die Untersuchung fand in einem Labor der kognitiven Neurologie mit Vicon-3D-Infrarotsystem statt. Der Aufnahmeprozess einer Bewegung ist aufwendig und muss nach einem vorgegebenen Schema erfolgen, damit Fehler bei der Datengewinnung minimiert werden.

Das Labor ist mit acht Infrarotkameras der Firma Vicon ausgestattet. Die relative Position der Kameras zueinander wird vor jeder Untersuchung durch ein dreidimensionales Kalibrationssystem bestimmt und ist für eine optimale Datengewinnung unerlässlich.

Zu Beginn der Untersuchung werden den Probanden 45 Marker mit Hilfe von Klebebandstreifen auf definierte Körperpunkte aufgebracht (siehe Abbildung 9). Diese kugelförmigen Marker haben eine lichtreflektorische Oberfläche mit einem Durchmesser von 25 mm. Das vom Kamerablitz (Strobe) entsendete Infrarotlicht wird von den Markern reflektiert. Jede Kamera empfängt per Chip (1 Megapixel) ein zweidimensionales Bild, das als elektrisches Signal an einen zentralen Computer gesendet wird (vgl. Abbildung 10).

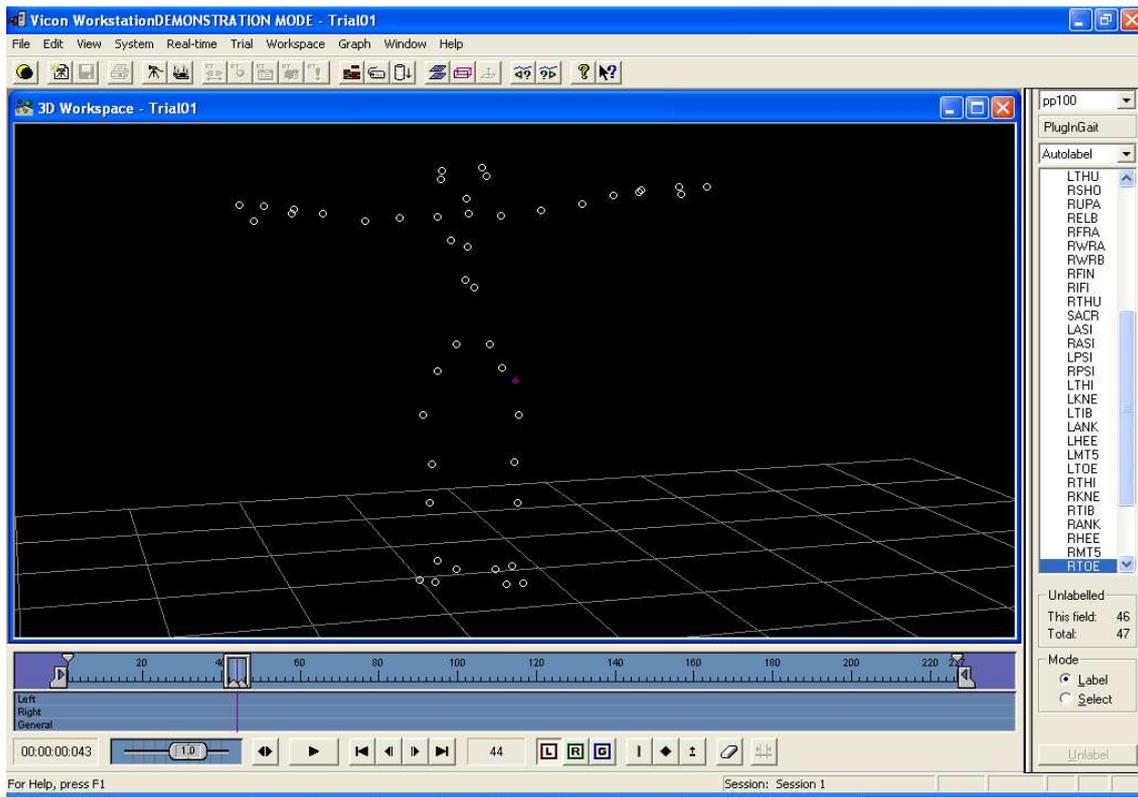


**Abbildung 9:** Markerpositionen bei der Bewegungserfassung (VICON Plug-in-Gait Modell, (Wooland))



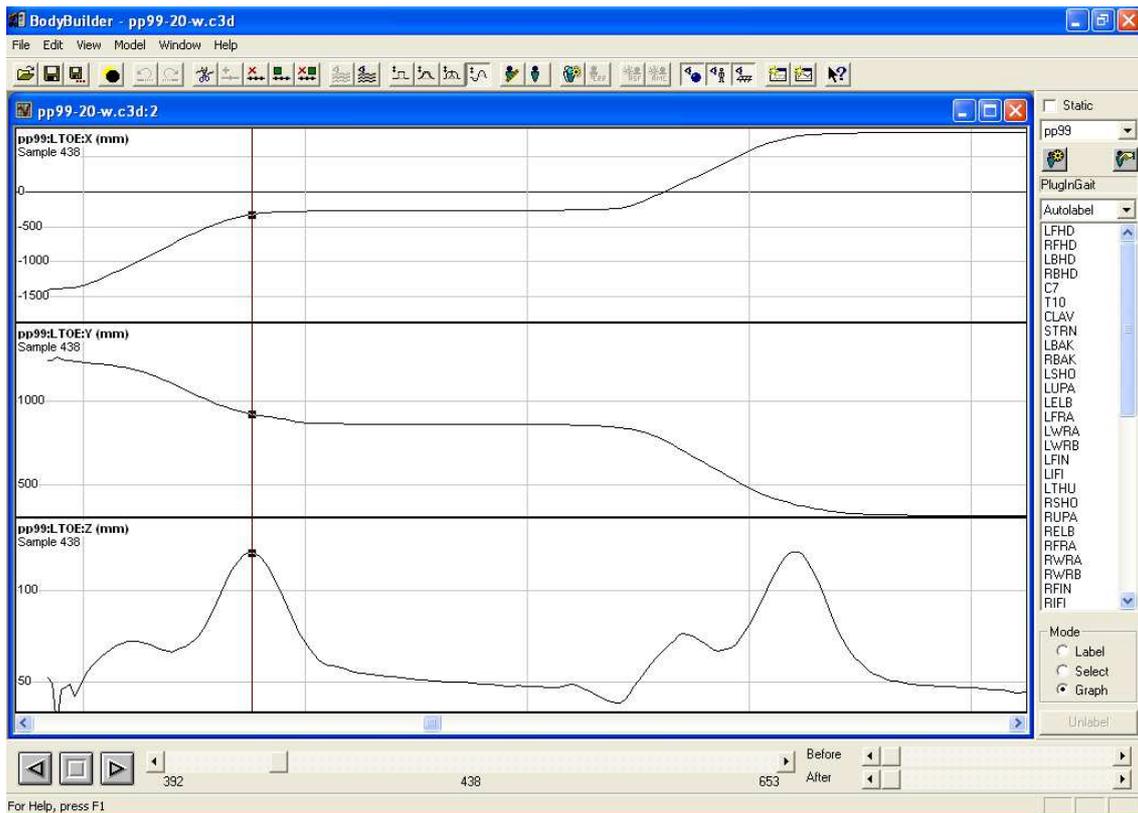
**Abbildung 10: Schematischer Aufbau des Vicon-3-D-Infrarot-Bewegungsanalyse-Systems (Wooland)**

Es sind mindestens zwei Kameras notwendig um die Position eines Markers exakt im Raum festzulegen. Die von den Kameras aufgenommenen Daten werden unter Anwendung einer speziellen Hard- und Software zu einem dreidimensionalen „Punktmännchen“ aus Centroiden errechnet und können anschließend im Computer bearbeitet werden (siehe Abbildung 11). Das Centroid bezeichnet dabei den Mittelpunkt jedes einzelnen Markers. Unter Verwendung von 8 Kameras können Fehlinformationen oder Unterbrechungen (z.B. von Körperteilen verdeckte Marker bei einer Bewegung) minimiert werden.



**Abbildung 11: Benutzeroberfläche der Software: Centroide eines Probanden („Punktmännchen“), vgl. auch Abbildung 13.**

Das Ergebnis der Kameraaufnahmen sind dreidimensionale Bahnen aller am Körper des Probanden befestigten Marker (Trajektorien), die mit einer Abtastrate von 120 Hz und einer Genauigkeit von unter 1 mm aufgezeichnet werden. Unter Trajektorien werden demnach Ortsraumkurven verstanden, entlang derer sich ein durch einen Marker festgelegtes Körperteil (z.B. die Spina iliaca anterior superior oder das dorsale Grosszehengrundgelenk) bewegt (siehe Abbildung 12).



**Abbildung 12: Trajektorie des linken Großzehengrundgelenks beim Gehen. Software: Vicon BodyBuilder**

Diese Daten werden mithilfe von spezieller Software (Vicon Workstation und Vicon BodyBuilder) bearbeitet, so dass eine lückenlose, exakte Aufnahme eines jeden Probanden vorliegt und die zur Auswertung nötigen Parameter einer jeweiligen Übung (Geschwindigkeit, Frequenz, Amplitude, Winkel und Länge) berechnet und verglichen werden können (siehe Tabellen 6-9). Hierzu sind mehrere Arbeitsschritte nötig. Zunächst muss jedem Marker ein Name zugeordnet werden (siehe Abbildung 9) um anschließend Lücken in den Markerbahnen ausfindig machen zu können. Lücken entstehen beispielsweise durch verdeckte Körperteile und werden mit Modellrechnungen versucht zu rekonstruieren. Gelingt das in seltenen Fällen nicht, so müssen die fehlenden Signale interpoliert werden. Das Endprodukt ist vergleichbar mit einem „Drahtgitterskelett“ der Bewegungen. Ein Beispiel für das Ergebnis der Softwarebearbeitung wird in Abbildung 13 dargestellt.

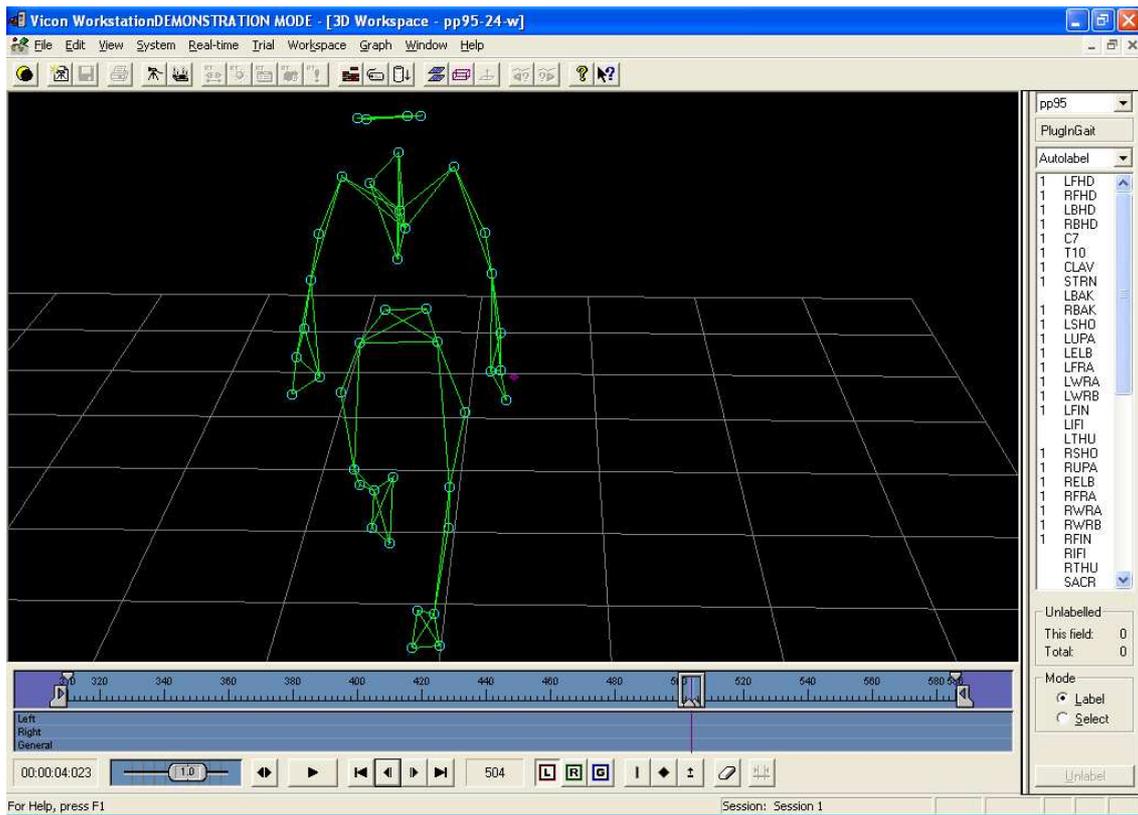


Abbildung 13: Software-Endprodukt bei der Ganganalyse

#### 2.4.2. Untersuchungsablauf

Nach kurzer Einweisung wird dem Patient bzw. Proband jeweils eine Übung vorgeführt, die er kurze Zeit später nach einem Startsignal beginnt und je nach Übung mehrmals wiederholt bis vom Untersucher ein Stoppsignal gegeben wird. Zwischen Start- und Stoppsignal sind die Kameras eingeschaltet und die Bewegung wird über das Vicon-Bewegungsanalysesystem aufgezeichnet.

Es wurden drei verschiedene Bewegungen für die Analyse ausgewertet, die alle Teil der klinisch-neurologischen Routineuntersuchung sind und deren Bewertungen in den UPDRS-Wert eingehen. Die drei Übungen lieferten insgesamt 17 Bewegungsparameter (vgl. Tabellen 6-9) und werden im Folgenden näher beschrieben.

### 2.4.3. Finger-Tapping

Bei der Übung sitzt der Patient bzw. Proband auf einem Stuhl und hat die Unterarme angewinkelt, die Hände sind etwa auf Schulterhöhe. Zeigefinger und Daumen sind zu Beginn maximal weit auseinander gespreizt und werden nach dem Startsignal mit größtmöglicher Amplitude und so schnell wie möglich gegeneinander bewegt und wieder gespreizt. Nach ca. 25 Wiederholungen wird die Messung mit einem Stoppsignal abgebrochen. Die Übung wird zunächst mit der rechten (siehe Abbildung 14) und linken Hand getrennt ausgeführt, danach mit beiden Händen gleichzeitig. Die beidhändige Übung wurde wegen des Aspekts der durch identische bimanuelle Bewegungen erleichterten Bewegungsausführung für die stärker betroffene Seite bei Parkinson-Patienten miteinbezogen (Kishore, Espay et al. 2007). Vor dem Hintergrund, dass Finger-Tapping hauptsächlich durch Bradykinese und Rigor beeinflusst wird (Quencer, Okun et al. 2007), wird bei den Übungen auf eine Bewegungsverlangsamung (Messung der Frequenz) und auf die Bewegungsamplitude und deren Größenzu- oder abnahme (Steigung der Amplitude) geachtet. Die gemessenen Parameter werden im weiteren Text folgendermaßen bezeichnet: Finger-Tapping Frequenz rechts und links, Finger-Tapping mittlere Amplitude rechts und links, Finger-Tapping mittlere Steigung der Amplitude rechts und links.



**Abbildung 14: Finger-Tapping**

#### 2.4.4. alternierende Hand-Armbewegung

Der Patient bzw. Proband sitzt auf einem Stuhl und hat die Unterarme angewinkelt, die Hände umfassen eine unsichtbare Glühbirne und sind auf Schulterhöhe. Nach dem Startsignal wird eine größt- und schnellstmögliche Supinations-Pronationsbewegung („Einschrauben einer Glühbirne“) ausgeführt. Nach etwa 25 Wiederholungen wird die Messung abgebrochen. Die Übung wird zunächst mit dem rechten und linken Arm getrennt ausgeführt, anschließend mit beiden Armen gleichzeitig (siehe Abbildung 15). Dabei werden die gleichen Bewegungsparameter beobachtet wie beim Finger-Tapping. Die gemessenen Parameter werden im weiteren Text folgendermaßen bezeichnet: Bradykinese Frequenz rechts und links, Bradykinese mittlere Amplitude rechts und links, Bradykinese mittlere Steigung der Amplitude rechts und links.



**Abbildung 15: alternierende Hand-Armbewegung**

#### 2.4.5. Ganganalyse

Der Patient bzw. Proband geht eine definierte Strecke zwischen zwei schwarzen Markierungstreifen. Die Strecke zwischen den Markierungen beträgt etwa 8 Meter. Dabei durchquert er das Aufnahmefeld, die Markierungen liegen außerhalb des Aufnahmefeldes. Der Patient/Proband legt die gleiche Strecke 5 mal zurück (siehe Abbildung 16).

Der Beobachtungsschwerpunkt liegt dabei auf einem symmetrischen Mitschwingen beider Arme, der Gehgeschwindigkeit und der Schrittlänge. Die Parameter werden in der Auswertung wie folgt bezeichnet: Armschwung rechts und links, Differenz Armschwung (Differenz aus rechtem und linken Armschwung), Schrittlänge, Gehgeschwindigkeit.



Abbildung 16: Ganganalyse

**Tabelle 6: Bewegungsparameter der Probandengruppe SN-; pp.-Nr.=Probandennummer, FT f re/li=Finger-Tapping Frequenz rechts/links [Hz], FT mA re/li=Finger-Tapping mittlere Amplitude rechts/Links [mm], FT mdA re/li=Finger-Tapping mittlere Steigung der Amplitude rechts/links [mm], BD f re/li=Frequenz der alternierenden Hand-Armbewegung rechts/links [Hz], BD mA re/li=mittlere Amplitude der alternierenden Hand-Armbewegung rechts/links [mm], BD mdA re/li=mittlere Steigung der Amplitude rechts/links bei der alternierenden Hand-Armbewegung [mm], Arm re/li=Armschwung rechts/links [°], GG=Gehgeschwindigkeit [m/s], Diff Arm=Armschwungdifferenz [°].**

pp.- Nr.	Gruppe	FT f re	FT f li	FT mA re	FT mA li	FT mdA re	FT mdA li	BD f re	BD f li	BD mA re	BD mA li	BD mdA re	BD mdA li	Arm re	Arm li	Schritt- länge	GG	Diff Arm
1	SN-	3	3,5	140	160	-1,2	-0,1	5,2	4,6	140	150	0,43	-0,62	38	34	610	1,2	11
6	SN-	1,6	1,8	150	160	-0,2	-0,1	2,3	2,2	160	150	-0,36	-2	22	28	640	1,2	9
10	SN-	1,1	1,1	150	160	-0,1	0,13	1,2	1,3	130	160	0,6	1,1	27	31	610	1,2	5
11	SN-	2	2,2	140	160	-0	0,01	1,9	1,9	140	170	0,28	-0,14	19	27	660	1,2	3
12	SN-	1,5	1,9	180	160	0,13	0,25	2,1	2,2	130	110	0,02	1	28	41	740	1,5	6
18	SN-	3,6	4,4	130	110	-0,8	-0,4	3,7	2,2	100	130	0,54	-1	39	27	730	1,4	2
23	SN-	2,3	2,4	150	150	-0,1	0,16	2,8	2	120	140	-1,3	-1	35	25	690	1,4	2
24	SN-	3,2	3,2	170	170	-0,3	-0,8	2,6	2,4	170	170	-0,24	-0,34	28	36	710	1,4	12
25	SN-	3,1	3,1	140	150	0,49	-0,2	3,1	3,1	150	170	-0,39	-1,1	34	43	680	1,4	6
36	SN-	2,5	2,6	160	160	-0,3	0,16	3	3,2	110	120	1,1	0,16	26	35	670	1,4	3
38	SN-	1,8	2,1	160	140	-0,2	-0	2,3	2	150	130	-0,82	0,1	17	26	680	1,1	7
40	SN-	3,7	3,5	130	130	0,98	1,7	2,6	2,5	180	160	-1,1	-0,31	36	33	690	1,4	0
45	SN-	2,7	3,3	180	160	-2,3	-1,1	3,7	3,1	110	140	-1,5	0,25	40	37	730	1,3	4
46	SN-	3,1	2,7	150	150	-0,9	-0,7	2,3	1,8	140	190	1,1	-0,17	47	50	820	1,6	12
49	SN-	2,4	2,4	170	170	-0,1	0,1	3,4	2,9	130	140	1,7	-1,3	20	22	620	1,2	6
60	SN-	2,3	2,9	150	150	-0,4	-0,8	3	2,9	110	140	0,04	0,42	23	23	670	1,3	8
61	SN-	3,5	3,6	140	130	-0,9	-0,8	3,4	3,1	140	150	-0,74	-0,47	21	33	680	1,3	10
77	SN-	2,5	2,7	140	150	-0,5	-0,2	3	2,9	120	120	-0,15	-0,03	42	37	700	1,4	4
86	SN-	2,1	2,4	150	140	0,5	-0,3	2,4	2,5	120	110	-0,1	-0,1	34	43	750	1,5	16
89	SN-	2,8	3	140	150	-0,3	-0,2	3	2,9	140	140	0,02	0	34	26	670	1,4	5
91	SN-	1,4	1,3	130	150	-0,2	-0	2,2	1,8	140	140	-0,46	-1,3	22	28	710	1,2	1
98	SN-	2,9	2,7	170	180	-0,3	0,27	3,5	2,3	84	110	-3,2	-0,06	30	34	840	1,7	6
99	SN-	3,4	3,4	150	150	-0,5	-0,1	2,7	2,5	180	160	-1,2	-0,25	31	34	660	1,3	9
106	SN-	2,1	2,2	160	150	0,38	-0	2,1	2	170	190	-1,1	-3,6	50	50	820	1,6	21
108	SN-	2,4	2,7	140	140	-0,1	0,46	2,2	2	180	180	0,99	0,54	27	25	660	1,3	2
109	SN-	3,5	3,8	140	150	-0,5	-0,8	3,7	3,2	140	110	0,73	-0,53	38	26	720	1,4	12

Tabelle 7: Bewegungsparameter der Probandengruppe SN+, vgl. Abkürzungen mit Tabelle 6

pp.- Nr.	Gruppe	FT f re	FT f li	FT mA re	FT mA li	FT mdA re	FT mdA li	BD f re	BD f li	BD mA re	BD mA li	BD mdA re	BD mdA li	Arm re	Arm li	Schritt- länge	GG	Diff Arm
3	SN+	4,5	4,1	120	130	-0,4	0,03	3,2	3,1	170	200	-0,15	1,2	23	28	770	1,5	20
4	SN+	2,8	2,9	180	190	-0,1	0,24	2,8	3,1	170	170	-0,19	1	38	11	700	1,4	9
5	SN+	1,5	1,6	150	140	-0,6	-0,7	2,4	2,5	150	160	0,04	-0,19	37	30	730	1,5	17
14	SN+	1,3	1,4	180	170	-0,2	0,64	1,9	2	140	150	-0,22	-0,22	26	19	650	1,1	2
26	SN+	1,5	1,8	180	170	-0,1	-0	2,5	2,2	98	140	0,43	-0,78	21	27	630	1,2	9
28	SN+	2,3	2,2	170	180	-0,7	-0,2	2,7	2,5	130	130	-0,95	-0,4	32	43	760	1,5	11
32	SN+	2,4	2,8	170	170	-0,5	-0,1	2,7	2,7	110	120	0,88	0,43	28	27	680	1,3	1
42	SN+	2,3	2,2	120	130	-0,6	0,92	3,7	3,3	170	180	-0,47	1,5	25	31	650	1,2	4
44	SN+	4,6	4,6	140	150	0,22	0,65	4,5	4,5	130	130	-0,87	-0,16	34	22	810	1,5	12
50	SN+	3,8	4,4	130	130	1,3	0,74	4,8	4,4	63	100	-0,14	0,96	46	49	690	1,5	3
53	SN+	2,9	2,8	150	150	-0,9	-0,6	3,6	3	120	110	-0,27	2,3	18	23	720	1,5	28
54	SN+	3,6	3,5	170	180	-1,6	-0,5	3,7	3,7	140	140	0,77	-0,2	14	24	660	1,2	5
55	SN+	2,6	2,7	180	170	-0,4	-0,2	2,8	2,4	150	150	-0,33	-0,57	34	45	620	1,4	0
56	SN+	3,7	3,6	160	160	-0,7	-0,6	4,2	3,8	110	140	0,57	0,62	13	25	650	1,3	27
63	SN+	2,6	4,2	150	130	-1,1	-0,8	3,4	3,5	130	150	-0,98	3	32	18	640	1,3	2
64	SN+	3,9	3,7	160	160	-1,1	-0,6	4,5	5	97	85	-1,4	-0,24	8	28	610	1,2	17
67	SN+	3	3,2	160	150	0,04	-0,4	4,1	3,6	100	110	0,26	-0,39	29	30	680	1,2	5
69	SN+	4,4	4,2	150	150	1,4	0,12	2,9	2,6	130	140	-1,2	-1,7	33	28	680	1,2	15
70	SN+	3,4	4,2	150	130	-1,3	-0,6	4	3,2	120	170	1,2	1,5	37	53	710	1,3	3
71	SN+	3,2	3,3	140	160	-0,9	-0,4	2,9	3	98	120	0,67	-0,35	17	45	680	1,3	10
73	SN+	2,4	2,7	150	160	-0	-0	4,1	3,3	82	70	0,76	-1,4	29	23	670	1,2	30
74	SN+	3,6	3,3	150	140	0,02	-0,7	3,9	3,5	120	120	1	0,4	39	36	700	1,3	14
76	SN+	3,2	3,1	170	160	-0,4	-0,2	5,2	4,3	110	150	-0,21	-0,33	28	29	740	1,4	13
84	SN+	1,8	1,8	160	160	-0,5	-0,3	2,4	2,2	79	97	0,21	0,24	21	23	650	1,3	10
88	SN+	3,4	2,9	140	140	-1	-0,3	3	3	120	93	-0,17	0,99	41	39	670	1,4	8

Tabelle 8: Bewegungsparameter der Probandengruppe SN++, vgl. Abkürzungen mit Tabelle 6

pp.- Nr.	Gruppe	FT f re	FT f li	FT mA re	FT mA li	FT mdA re	FT mdA li	BD f re	BD f li	BD mA re	BD mA li	BD mdA re	BD mdA li	Arm re	Arm li	Schritt- länge	GG	Diff Arm
7	SN++	1,8	1,9	160	150	-0,1	-0,7	2,5	2,3	140	150	0,09	0,19	27	36	730	1,3	5
15	SN++	1,1	1,3	170	170	-0,2	0	2,8	2,4	95	120	-0,17	0,43	14	35	760	1,5	1
17	SN++	1,2	1,3	160	160	-0	-0,2	2,2	1,8	140	140	0,06	-0,1	21	23	640	1,2	17
21	SN++	2,3	2,4	160	160	-0,1	-0,1	2,2	1,2	140	140	-0,49	0,32	33	35	730	1,4	11
31	SN++	1,1	1,3	170	160	-0	-0,4	2,3	1,8	130	130	0,68	0,51	14	19	620	1,1	16
43	SN++	2,2	2,8	160	150	-0,5	-0,2	3,9	3	110	140	1,2	0,43	15	19	670	1,1	12
47	SN++	1,7	1,9	160	160	0,12	-0,2	2,3	2,3	100	120	0	0,09	38	34	800	1,6	19
62	SN++	3,1	3	160	170	-0,3	-0,1	3,2	2,9	150	150	-0,22	0,47	28	45	690	1,5	5
75	SN++	2,2	2,2	160	150	-0,9	-0,1	2,8	2,7	130	120	-0,04	0,41	34	28	640	1,1	8

Tabelle 9: Bewegungsparameter der Probandengruppe PD; vgl. Abkürzungen mit Tabelle 6

pp.- Nr.	Gruppe	FT f re	FT f li	FT mA re	FT mA li	FT mdA re	FT mdA li	BD f re	BD f li	BD mA re	BD mA li	BD mdA re	BD mdA li	Arm re	Arm li	Schritt- länge	GG	Diff Arm
22	PD	1,4	1,2	160	140	0,12	-0,6	2,3	1,9	140	110	-0,01	0,35	30	13	630	1,1	7
33	PD	1,8	1,6	150	140	-0,2	-0,1	1,2	1,2	150	140	-0,24	0,56	22	7	680	1,4	13
78	PD	1,6	1,5	170	160	-0,2	0,47	1,7	1,7	110	100	-0,06	-0,2	21	26	590	1,1	8
82	PD	1,7	1,8	170	170	-0,9	-3,1	3,7	3,2	82	95	-1,7	-0,2	21	18	740	1,3	3
83	PD	5,2	4,3	94	140	-1,1	0,41	3,1	3,8	66	82	-1,7	0,36	11	21	700	1,4	5
92	PD	1,3	1,6	150	140	-0,4	0,54	1,1	1,3	160	150	-0,03	0,05	8	38	580	1	14
93	PD	3,9	4,6	140	130	-0,9	0,26	2	1,9	50	79	-0,29	-1,6	22	36	630	1,3	1
95	PD	2,8	2,8	120	170	-0,7	-0,7	3,1	2,7	130	150	-3,1	0,29	31	18	690	1,4	6
96	PD	5,6	6	130	120	-0,4	0,9	4	4,2	130	130	0,28	0,82	27	37	820	1	6
97	PD	2,3	2,6	120	130	0,13	0,32	3,8	2,7	64	100	-0,59	0,9	11	19	640	1,4	4
107	PD	4,9	5,1	120	250	-2	-0,2	4,5	3,3	120	97	0	0,57	26	21	660	1,3	9
113	PD	2,8	2	160	160	0,04	-0	2,3	1,6	130	160	-0,12	0,31	23	24	620	1,2	5
114	PD	3,7	3,2	120	140	7,46	-0,9	2,9	2,3	120	120	-2,5	0,06	4	21	610	1,2	4
116	PD	3,3	3,3	130	130	-0,3	-0,1	3,1	2,4	120	140	0,33	0,53	17	28	630	1,3	3
122	PD	2,3	2,8	150	160	-0,7	-0,2	2,6	2,5	91	120	-0,51	0,15	5	20	610	1,2	3
123	PD	2,4	2,1	110	120	-1,3	-0,5	2,8	2,2	100	93	-0,51	2,7	12	24	650	1,2	8
125	PD	2,9	2,6	150	150	0,17	0,4	2,8	2,1	200	160	0,47	0,98	38	19	630	1,1	10
126	PD	2,9	3,1	140	160	1,2	-0,1	3,8	2,6	160	170	0,59	0,72	36	31	740	1,6	2
127	PD	3,6	2,9	120	130	0,08	-0,1	1,9	2,2	150	150	-0,13	0,16	31	39	730	1,5	12

## 2.5. Statistik

Die erhaltenen Daten wurden mit der Statistiksoftware SPSS für Windows (Version 15.0) bearbeitet. Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe von T-Tests (t), mit welchem die Mittelwerte von zwei Fallgruppen verglichen werden können. Der T-Test kam für die Gruppenvergleiche bei den Bewegungsparametern und bei den neurologischen Untersuchungsergebnissen zur Anwendung (die Indizes der t-Werte stehen hierbei für die Freiheitsgrade der T-Verteilung). Deskriptive Statistiken der demographischen und neurologischen Daten werden als Mittelwerte und deren Standardabweichungen sowie mit Minimum/Maximum angegeben. Für die Korrelationsanalysen wurde der Pearson-Korrelationskoeffizient (r) verwendet. Er berechnet den Grad eines linearen Zusammenhangs zwischen zwei metrisch skalierten Parametern und kann Werte zwischen -1 und 1 annehmen. Positive Werte entsprechen einer Proportionalität, negative Werte einer umgekehrten Proportionalität in der Streuung.

Wie in medizinischen Arbeiten üblich, wurden auch bei dieser Studiauswertung Ergebnisse mit einem p-Wert kleiner oder gleich 0,05 als signifikant gewertet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Demographische Daten

##### 3.1.1. Probanden der Gruppe SN-

Die 26 Probanden mit unauffälliger SN (SN-) (14 Frauen und 12 Männer) wiesen zum Zeitpunkt der Bewegungsanalyse ein mittleres Alter von 58 Jahren auf (mittleres Alter  $\pm$  Standardabweichung:  $57,8 \pm 4,1$ ; Bereich (Minimum-Maximum): 51-66 Jahre), zum Zeitpunkt der TCS-Untersuchung waren die Probanden im Mittel etwas jünger (mittleres Alter  $\pm$  Standardabweichung:  $57,6 \pm 4,6$ ; Bereich: 50-67 Jahre).

##### 3.1.2. Probanden der Gruppe SN+

Die 25 Probanden mit auffälliger SN (SN+) (7 Frauen und 18 Männer) waren im Mittel bei der Bewegungsanalyse 59 Jahre alt (mittleres Alter  $\pm$  Standardabweichung:  $59,0 \pm 5,3$ ; Bereich: 51-71 Jahre), beim TCS 59,1 Jahre (mittleres Alter  $\pm$  Standardabweichung:  $59,1 \pm 5,2$ ; Bereich: 51-69 Jahre).

##### 3.1.3. Probanden der Gruppe SN++

Die 9 neurologisch und SN-auffällige Probanden (SN++) (1 Frau und 8 Männer) waren bei der Bewegungsanalyse durchschnittlich 60 Jahre (mittleres Alter  $\pm$  Standardabweichung:  $60,0 \pm 3,5$ ; Bereich: 52-64 Jahre), bei der Ultraschalluntersuchung ebenfalls 60 Jahre alt (mittleres Alter  $\pm$  Standardabweichung:  $60,1 \pm 3,3$ ; Bereich: 53-64 Jahre).

### 3.1.4. Parkinson-Patienten PD

Die 19 Parkinson-Patienten (9 Frauen und 10 Männer) waren zum Zeitpunkt der Bewegungsanalyse im Mittel 64 Jahre (mittleres Alter  $\pm$  Standardabweichung:  $64,3 \pm 8,2$ ; Bereich: 47-79 Jahre), beim TCS durchschnittlich ein Jahr jünger (mittleres Alter  $\pm$  Standardabweichung:  $63,5 \pm 8,0$ ; Bereich: 46-78 Jahre). Der Mittelwert des Abstands von der Erstdiagnose zur kinematischen Untersuchung betrug 10,0 Monate mit einer Standardabweichung von  $\pm 7,0$ , die längste Differenz lag bei 24 Monaten.

## 3.2. Neurologische Untersuchung

### 3.2.1. Körperliche Untersuchung

Bei allen Probanden der Gruppe SN- waren definitionsgemäß keine parkinsonspezifischen neurologischen Defizite vorhanden. In 4 Fällen wurden Probanden aufgrund ihres Lateralitätsquotienten im EHI als beidhändig eingestuft, einer der Probanden war Linkshänder (vgl. Tabelle 1).

Probanden der Gruppe SN+ zeigten keine parkinsonspezifischen Kardinalsymptome (Tremor, Rigor, Akinese). Es konnte auch kein Aktionstremor festgestellt werden. 10 der 25 Probanden fielen durch einen verminderten Armschwung auf. Unter den SN+ Probanden findet sich ein Linkshänder.

Bei Probanden der SN++ - Gruppe wurde definitionsgemäß ein neurologisches Defizit gefunden, das als Kardinalsymptom des IPS anerkannt wird. 1 Proband fiel durch einen Rigor auf, bei 4 wurde ein Ruhetremor festgestellt und bei weiteren 5 fand sich eine Bradykinese. Im Armschwung waren 4 der 9 Probanden augenscheinlich auffällig. Kein Proband dieser Gruppe hatte einen nachweisbaren Aktionstremor. Auch in dieser Gruppe findet sich ein Linkshänder.

Alle Parkinson-Patienten wurden in der Hoehn&Yahr-Scala zwischen 1 und 2 eingestuft. 13 Patienten gaben Tremor als Erstmanifestationssymptomatik an, bei jeweils 3 anderen waren Hypokinese und Rigor die ersten Manifestationsmerkmale. Anhand der Symptomatik können 4 Patienten dem tremordominanten Typ, 6 dem akinetisch-rigiden Typ und 9 dem Äquivalenztyp zugeordnet werden. Bei 7 Patienten wurde zusätzlich ein Aktionstremor nachgewiesen. Die Seitenbetonung ist bei 5 Patienten linksseitig, bei 14 Patienten rechtsseitig; alle Patienten sind Rechtshänder.

### 3.2.2. Unified Parkinson's Disease Rating Scale - Teil III

Der UPDRS-III-Wert stellte sich als zuverlässiger Marker zur Trennung der Gruppen in dieser Studie heraus. Wie Abbildung 17 erkennen lässt, können die Mittelwerte des UPDRS eindeutig den verschiedenen Gruppen zugeordnet werden. Im Einzelnen ergaben sich folgende Mittelwerte ( $\pm$ Standardabweichung; Bereich: Minimum-Maximum) für die verschiedenen Gruppen: SN-:  $0,2 \pm 0,5$ ; 0-2. SN+:  $0,7 \pm 0,8$ ; 0-3. SN++:  $2,8 \pm 1,4$ ; 1-5. PD:  $12,2 \pm 6,1$ ; 5-24.

Für den Gruppenvergleich der jeweils laut Einteilungskriterien benachbarten Gruppe ergaben sich hoch signifikante Ergebnisse. So wurden im T-Test für die Gruppen SN- und SN+ ein p-Wert von 0,003 (T-Test:  $t_{49} = -2,9$ ,  $p = 0,003$ ), für die Gruppen SN+ und SN++ (T-Test:  $t_{32} = -5,5$ ,  $p < 0,001$ ) und SN++ und PD (T-Test:  $t_{26} = -4,6$ ,  $p < 0,001$ ) jeweils p-Werte unter 0,001 ermittelt.

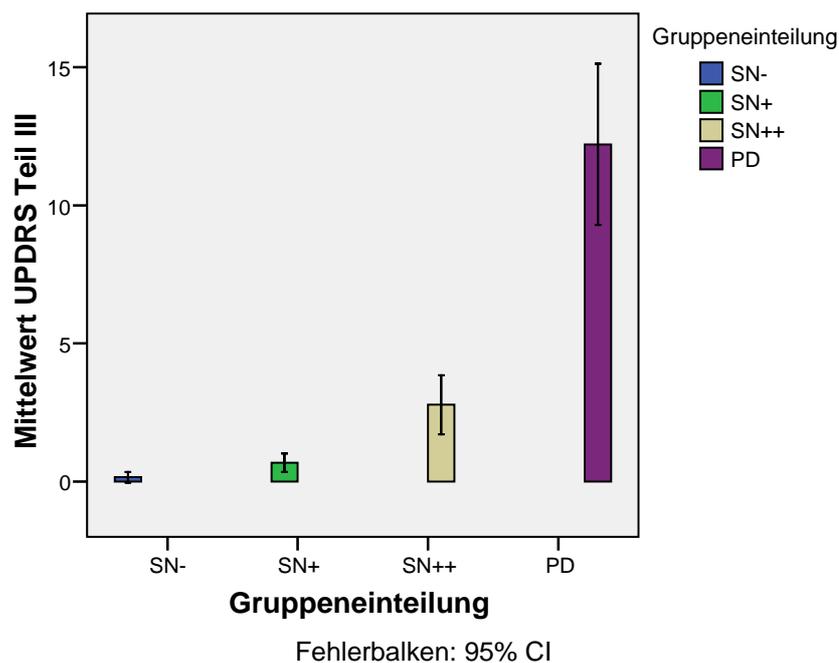


Abbildung 17: UPDRS III - Gruppenvergleich

### 3.2.3. Becks Depressions-Inventar

Das BDI konnte im Gegensatz zum UPDRS-III nur zwischen SN-Unauffälligen und kranken (PD) Probanden unterscheiden (T-Test:  $t_{37}=-2,4$ ,  $p=0,01$ ). Mit Ausnahme vom Gruppenvergleich SN++/PD, der bei ungleichen Varianzen ein signifikantes Ergebnis lieferte (T-Test:  $t_{25}=-1,7$ ,  $p=0,048$ ), konnten alle anderen benachbarten Gruppen nicht unterschieden werden (T-Test:  $p>0,05$ ). Allerdings nahmen die Mittelwerte von Gruppe zu Gruppe zu (vgl. Abbildung 18). Für SN- errechnete sich ein Mittelwert von 3,6 ( $3,6\pm 3,0$ ; 0-9), für SN+ 3,7 ( $3,7\pm 3,0$ ; 0-10), für SN++ 4,2 ( $4,2\pm 3,9$ ; 0-10) und für PD 7,8 ( $7,8\pm 7,0$ ; 0-22).

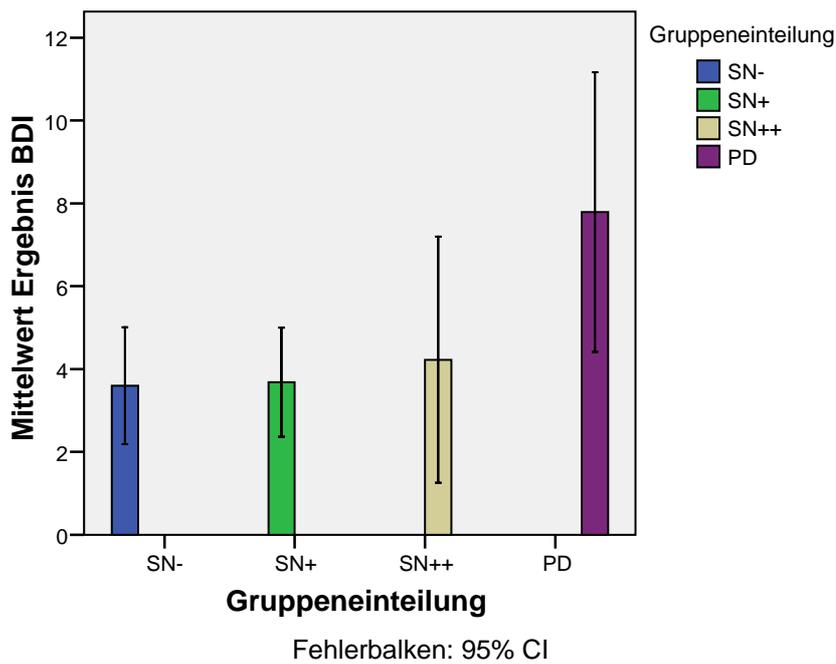


Abbildung 18: BDI - Gruppenvergleich

### 3.2.4. Riechprüfung - Sniffin-Sticks

Der Sniffin-Sticks-Test wurde mit den prozentual richtig erkannten Geruchsstoffen gewertet, d.h. die maximal mögliche Punktzahl 100 erreicht derjenige, der alle Stoffe richtig erkannt hatte. Wenn z.B. 3 der 12 Geruchsstoffe nicht richtig zugeordnet wurden, so erhielt der Proband eine Punktzahl von 75.

Die Ergebnisse des Sniffin-Sticks-Test sind ähnlich wie die des BDI. Gesunde und Kranke konnten wieder deutlich voneinander unterschieden werden (T-Test:  $t_{43}=-5,9$ ,  $p<0,001$ ). Außerdem waren die Gruppenunterschiede SN++/PD (T-Test:  $t_{26}=-1,8$ ,  $p=0,041$ ) und interessanterweise auch SN-/SN++ (T-Test:  $t_{33}=-2,6$ ,  $p=0,006$ ) signifikant. Die Mittelwerte der prozentual richtig erkannten Geruchsstoffe nahmen von Gruppe SN- über SN+ und SN++ zu PD kontinuierlich ab, wenn auch manchmal nur geringfügig (SN-:  $90,7\pm 8,3$ ; 75-100; SN+:  $90,0\pm 11,0$ ; 66,6-100; SN++:  $77,8\pm 22,8$ ; 33,3-100; PD:  $64,4\pm 23,7$ ; 16,6-100).

Unter den SN-unauffälligen Personen war trotz zufälliger Auswahl kein Proband mit pathologischer Riechfunktion (SniffinSticks-Test < 75%).

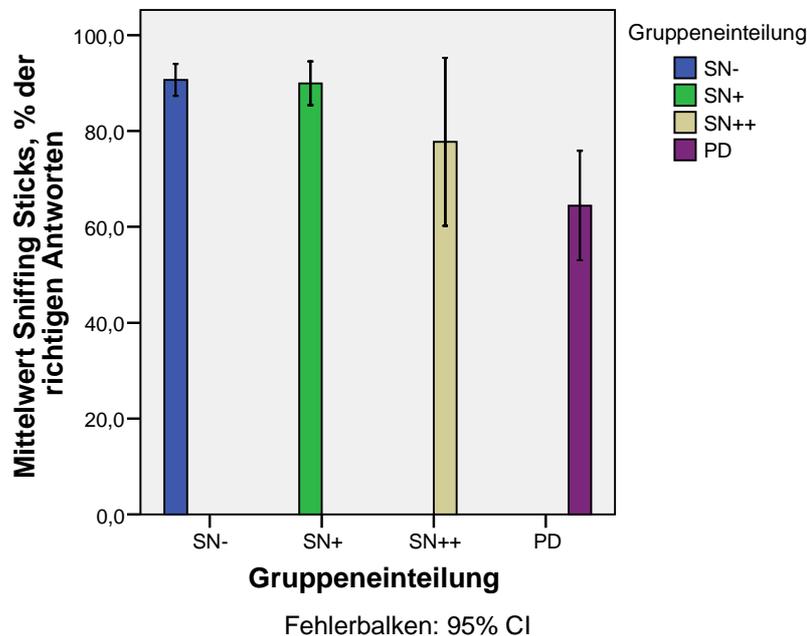


Abbildung 19: Sniffin-Sticks – Gruppenvergleich

### 3.2.5. Familienanamnese

Der Anteil der Probanden mit positiver Familienanamnese in den jeweiligen Gruppen konnte die Ergebnisse bisheriger Studien weitgehend widerspiegeln. So befand sich unter den SN-unauffälligen Probanden lediglich einer mit positiver Familienanamnese, das entspricht 3,8%. In der Gruppe SN+ waren 10 Probanden (40%) erblich vorbelastet, von den SN++ Probanden gaben 4 (44,4%) eine positive Familienanamnese an und bei den PD-Patienten litten in 6 Fällen (31,6%) Angehörige unter der Parkinson-Erkrankung. Mit dem T-Test für zwei unabhängige Stichproben konnte die Gruppe SN- jeweils signifikant von den anderen Gruppen differenziert werden. SN+ konnte mit einer Signifikanz von unter 0,001 (T-Test:  $t_{49}=-3,4$ ,  $p<0,001$ ), SN++ mit einer Signifikanz von 0,001 (T-Test:  $t_{33}=-3,4$ ,  $p=0,001$ ) und PD mit einer Signifikanz von 0,005 (T-Test:  $t_{43}=-2,7$ ,  $p=0,005$ ) unterschieden werden.

### 3.3. Transkranielle Ultraschalluntersuchung

Bei der Ultraschalluntersuchung wurden nur die Werte der SN in die Auswertung miteinbezogen. Alle anderen Werte, die im Rahmen einer routinemäßigen transkraniellen Sonographie erfasst werden, wie beispielsweise die Ventrikelweite, wurden aufgrund der Fragestellung nicht ausgewertet.

Die mittlere echogene Fläche aller Teilnehmer betrug sowohl rechts (Fläche rechts  $\pm$  Standardabweichung:  $0,19\text{cm}^2 \pm 0,059\text{cm}^2$ ) als auch links  $0,19\text{cm}^2$  (Fläche links  $\pm$  Standardabweichung:  $0,19\text{cm}^2 \pm 0,058\text{cm}^2$ ). Bei Probanden der SN- - Gruppe konnte rechts eine mittlere Fläche von  $0,13\text{cm}^2$  ( $\pm 0,030\text{cm}^2$ ) berechnet werden, links betrug die Fläche  $0,12\text{cm}^2$  ( $\pm 0,027\text{cm}^2$ ). Die SN+ - Gruppe hatte mittlere SN-Werte von  $0,23\text{cm}^2$  ( $\pm 0,030\text{cm}^2$ ) rechts und  $0,23\text{cm}^2$  ( $\pm 0,037\text{cm}^2$ ) links. Von den 25 Probanden waren rechts 22 und links 23 SN-Werte auffällig. Probanden der Gruppe SN++ zeigten rechts mittlere echogene Flächen von  $0,19\text{cm}^2$  ( $\pm 0,029\text{cm}^2$ ) und links von  $0,21\text{cm}^2$  ( $\pm 0,019\text{cm}^2$ ). In 4 Fällen war die rechte Seite auffällig, in 8 Fällen die linke. Die Parkinsonpatienten zeigten erwartungsgemäß große SN-Areale: rechts  $0,23\text{cm}^2$  ( $\pm 0,054\text{cm}^2$ ) und links  $0,23\text{cm}^2$  ( $\pm 0,035\text{cm}^2$ ). In 14 Fällen war die SN rechts auffällig, in 17 Fällen die SN links. Bei 6 Patienten war die SN-Fläche rechts größer als links, bei 11 Patienten links größer als rechts; bei den verbleibenden 2 Patienten kann darüber keine Aussage gemacht werden, da auf einer Seite kein brauchbares Schallfenster zur Verfügung stand.

### 3.4. Bewegungsanalyse

#### 3.4.1. Gruppenvergleiche

Die Analyse der Bewegungsdaten erfolgte nach folgender Reihenfolge:

(1) Vergleich von SN- und PD

Bestimmung von Kandidatenparametern, die deutliche Unterschiede zwischen Gesunden und Kranken in der Bewegung liefern.

(2) Gruppenunterschiede der Kandidatenparameter

Suche nach Kandidatenparametern, die sich in den jeweiligen Gruppen unterscheiden.

Gibt es außer den Kandidatenparametern andere Unterscheidungsparameter bei den jeweiligen Gruppenvergleichen?

Alle folgenden statistischen Berechnungen wurden mit dem T-Test durchgeführt. Sollte dies nicht zutreffen, wird ausdrücklich darauf hingewiesen. Signifikante Ergebnisse für die Differenzierung zwischen SN-unauffälligen (SN-) und kranken (PD) Probanden lieferten folgende Parameter (Kandidatenparameter):

Finger-Tapping mittlere Amplitude rechts (T-Test:  $t_{43}=2,5$ ,  $p=0,008$ ), Bradykinese mittlere Amplitude rechts ( $t_{43}=1,9$ ,  $p=0,03$ ), Bradykinese mittlere Amplitude links ( $t_{43}=2,8$ ,  $p=0,004$ ), Bradykinese mittlere Steigung der Amplitude links ( $t_{43}=-1,9$ ,  $p=0,031$ ), Armschwung rechts ( $t_{43}=3,6$ ,  $p<0,001$ ), Armschwung links ( $t_{43}=3,5$ ,  $p<0,001$ ), Differenz Armschwung ( $t_{43}=-3,2$ ,  $p=0,001$ ), Schrittlänge ( $t_{43}=2,0$ ,  $p=0,025$ ), Gehgeschwindigkeit ( $t_{43}=2,1$ ,  $p=0,023$ ).

Beim Vergleich der Gruppen SN- und SN+ konnten nur in den Hand-Arm-Bewegungen bedeutsame Unterschiede nachgewiesen werden. Von den Kandidatenparametern waren 2 Tests signifikant; sowohl die mittlere Amplitude rechts ( $t_{49}=2,2$ ,  $p=0,017$ ) als auch die mittlere Steigung der Amplitude links ( $t_{49}=2,2$ ,  $p=0,017$ ) bei der alternierenden Hand-Armbewegung. Außerdem waren in diesem Gruppenvergleich noch 3 weitere Tests signifikant, die nicht zu

den Kandidatenparametern gehören: Bei der Finger-Tapping Frequenz rechts ( $t_{49}=-1,8$ ,  $p=0,036$ ), der Bradykinese Frequenz rechts ( $t_{49}=-2,7$ ,  $p=0,006$ ) und der Bradykinese Frequenz links ( $t_{49}=-3,4$ ,  $p<0,001$ ) ergaben sich für die Probanden der Gruppe SN+ jeweils signifikant höhere Werte. Für die Parameter der Ganganalyse konnten keine Gruppenunterschiede nachgewiesen werden.

Bei der Untersuchung der beiden Gruppen SN- und SN++ auf Gruppenunterschiede erhielt man bei 4 Parametern signifikante Testergebnisse. Dabei fiel allerdings nur der rechte Armschwung ( $t_{33}=1,8$ ,  $p<0,04$ ) unter die Kandidatenparameter. Die 3 anderen signifikant niedrigeren Ergebnisse in der Gruppe SN++ lieferte das Finger-Tapping, im Einzelnen waren das: Finger-Tapping Frequenz rechts ( $t_{33}=2,5$ ,  $p=0,008$ ) und links ( $t_{33}=2,5$ ,  $p=0,085$ ) und Finger-Tapping mittlere Amplitude rechts ( $t_{33}=2,4$ ,  $p=0,012$ ).

Der letzte Gruppenvergleich betraf die Gruppen SN+ und SN++. Hier konnten keine Unterschiede der Kandidatenparameter festgestellt werden. Auffällig ist jedoch, dass alle Frequenz-Parameter bei der Gruppe SN++ signifikant niedriger waren. Sowohl Finger-Tapping rechts ( $t_{32}=3,3$ ,  $p=0,001$ ) und links ( $t_{32}=3,2$ ,  $p=0,002$ ) als auch Bradykinese Frequenz rechts ( $t_{32}=2,4$ ,  $p=0,015$ ) und links ( $t_{32}=3,3$ ,  $p=0,001$ ) können hier als Unterscheidungsparameter dienen.

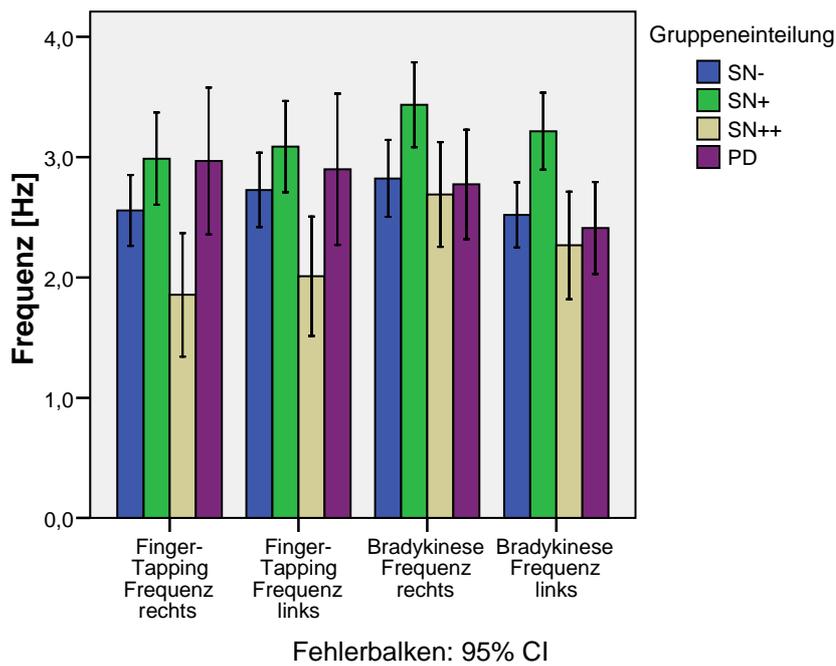


Abbildung 20: Balkendiagramm: Gruppenvergleich der Frequenz-Parameter beim Finger-Tapping und bei der alternierenden Hand-Armbewegung

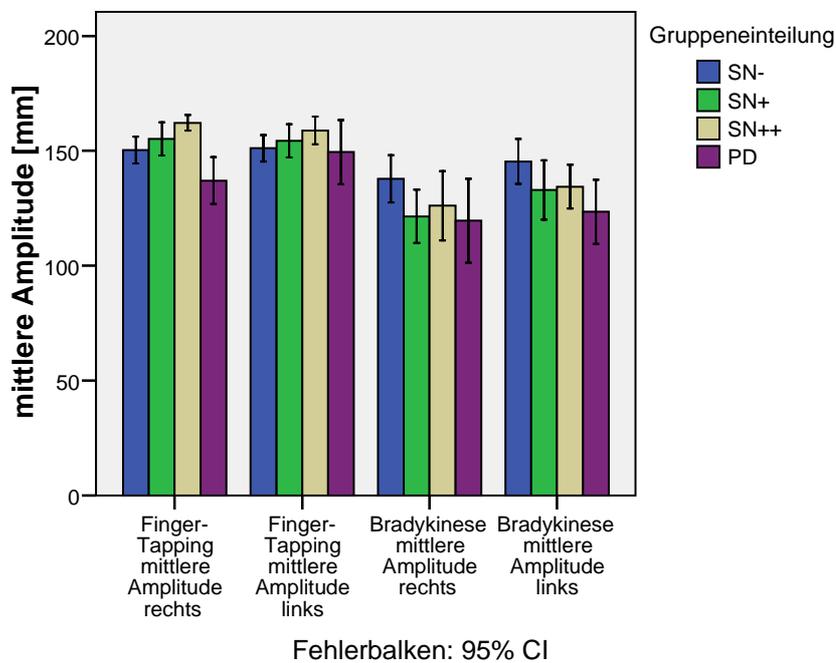


Abbildung 21: Balkendiagramm: Gruppenvergleich der mittleren Amplituden beim Finger-Tapping und bei der alternierenden Hand-Armbewegung

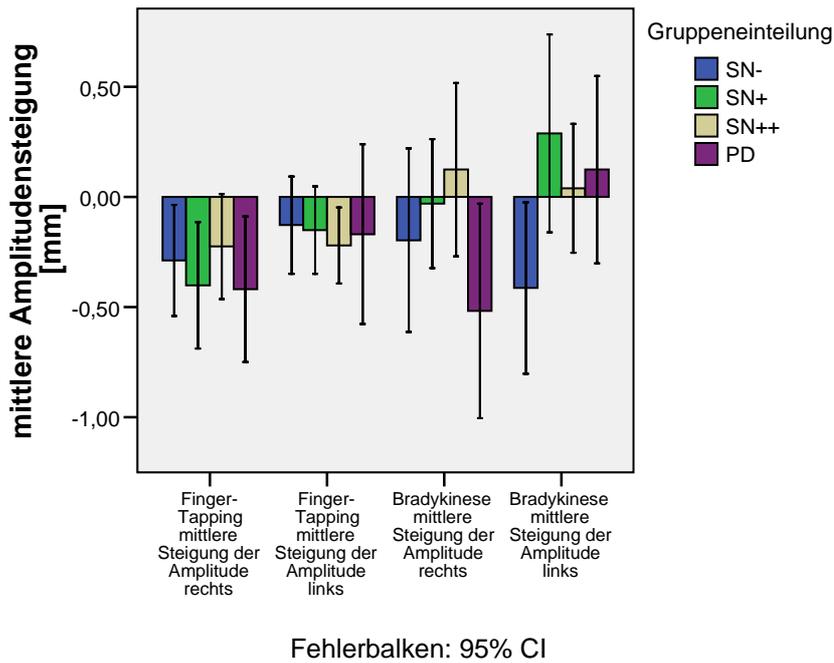


Abbildung 22: Balkendiagramm: Gruppenvergleich der Parameter mit mittlerer Steigung der Amplitude beim Finger-Tapping und bei der alternierenden Hand-Armbewegung

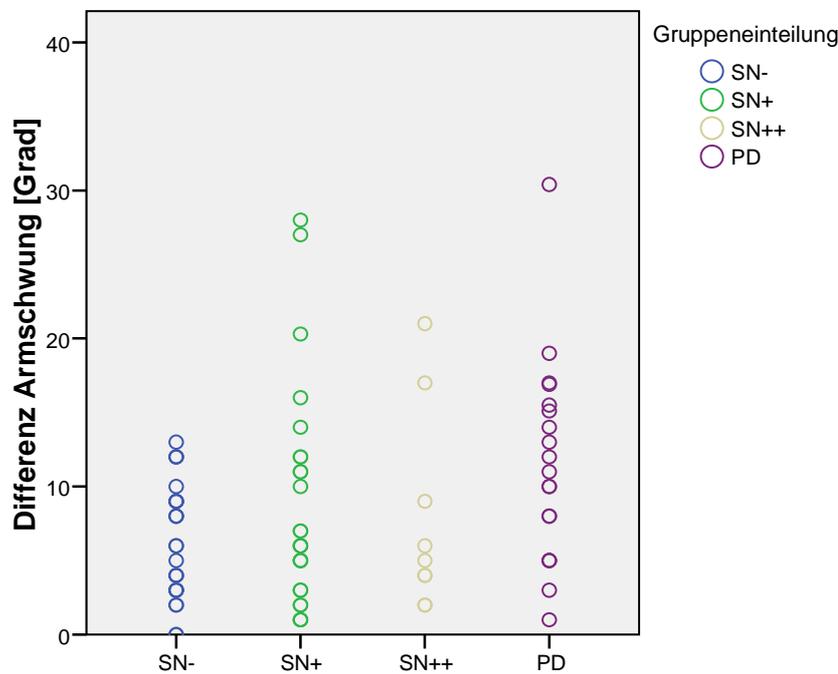


Abbildung 23: Gruppenvergleich der Armschwungdifferenz

### 3.4.2. Zusammenhang von Bewegungsparametern und hyperechogener Fläche

Bei der Suche nach einer Korrelation zwischen der SN-Hyperechogenität und den untersuchten Bewegungsparametern konnten mit der vorliegenden Studie folgende Ergebnisse erzielt werden. Bei den Berechnungen wurden die drei Linkshänder ausgeschlossen, um eine Verfälschung der Ergebnisse durch Unterschiede in der Geschicklichkeit von rechter und linker Seite zu vermeiden. Es ergab sich eine Korrelation der Größe der rechten SN-Fläche mit den Bewegungsparametern Bradykinese mittlere Amplitude rechts ( $r=-0,29$ ;  $p=0,006$ ) und links ( $r=-0,34$ ;  $p=0,002$ ) (siehe Abbildung 24), Bradykinese mittlere Steigung der Amplitude links ( $r=0,24$ ;  $p=0,019$ ) und Armschwung rechts ( $r=-0,28$ ;  $p=0,01$ ) und links ( $r=-0,27$ ;  $p=0,011$ ). Die Größe der linken SN-Fläche korrelierte mit Ausnahme des linken Armschwungs mit den gleichen Parametern (Bradykinese mittlere Amplitude rechts ( $r=-0,26$ ;  $p=0,014$ ) (siehe Abbildung 25) und links ( $r=-0,22$ ;  $p=0,028$ ), Bradykinese mittlere Steigung der Amplitude links ( $r=0,25$ ;  $p=0,017$ ), Armschwung rechts ( $r=-0,27$ ;  $p=0,011$ ) (siehe Abbildung 26)). Für die Finger-Tapping Frequenz ergab sich keine Korrelation mit der ipsi- bzw. kontralaterale SN-Fläche.

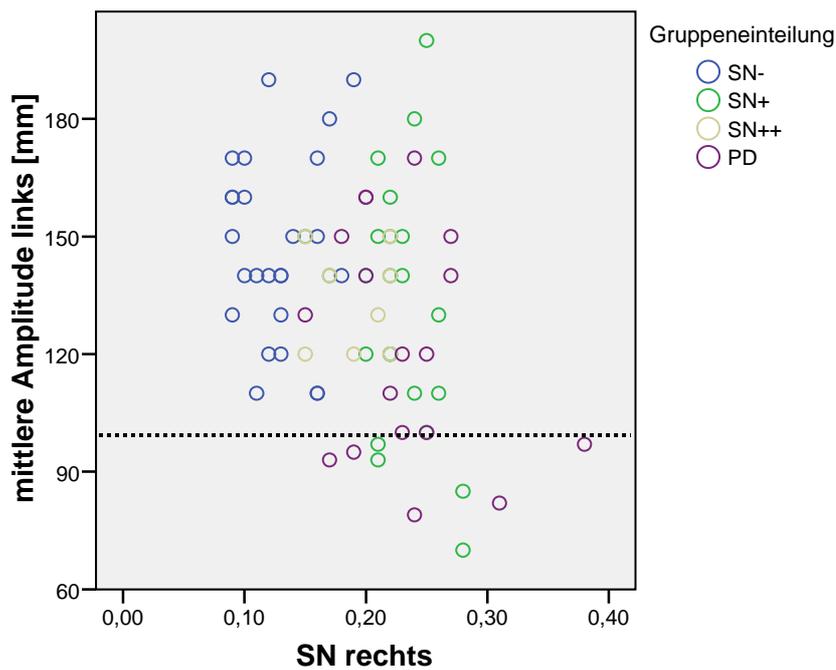


Abbildung 24: Streudiagramm für die Korrelation von rechter SN-Fläche und der mittleren Amplitude links bei der alternierenden Hand-Armbewegung; horizontale gestrichelte Linie: Mittelwert der SN-Unauffälligen – 2 Standardabweichungen.

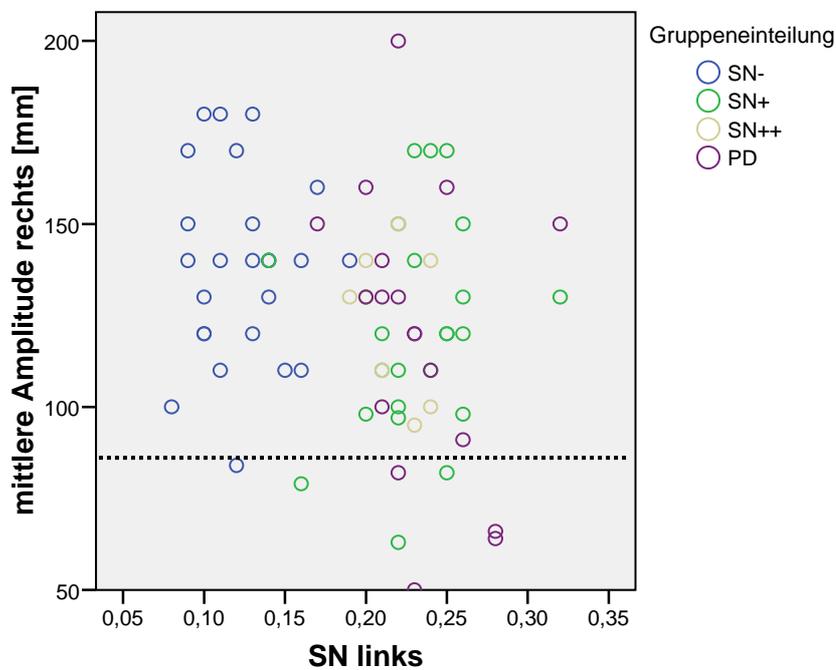
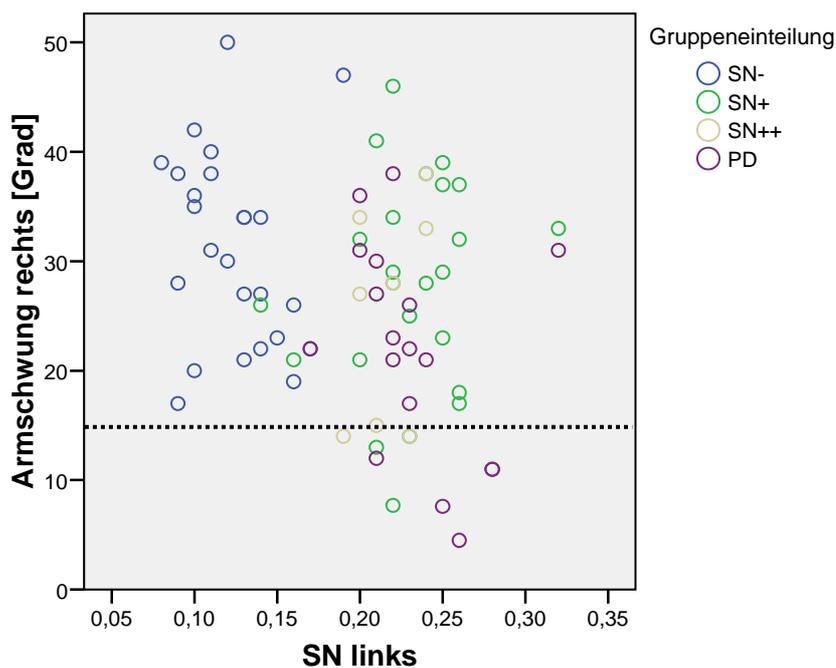


Abbildung 25: Streudiagramm der Korrelation von linker SN-Fläche und der mittleren Amplitude rechts bei der alternierenden Hand-Armbewegung; horizontale gestrichelte Linie: Mittelwert der SN-Unauffälligen – 2 Standardabweichungen.



**Abbildung 26: Streudiagramm der Korrelation von linker SN-Fläche und rechtem Armschwung; horizontale gestrichelte Linie: Mittelwert der SN-Unauffälligen – 2 Standardabweichungen.**

### 3.4.3. Ganganalyse/Armschwung

Wenn man versucht, nur anhand des Armschwungs die 4 Gruppen zu trennen, so kommt man zu dem Ergebnis, dass sowohl die Gruppe SN- als auch die Gruppe SN+ signifikant von den Parkinson-Patienten unterschieden werden können. Beim T-Test für zwei unabhängige Stichproben ergaben sich für den Vergleich von SN- mit PD von rechtem und linkem Armschwung hoch signifikante Ergebnisse (siehe oben), für den Vergleich von SN+ mit PD konnten ebenfalls signifikante Effekte gemessen werden (rechter Armschwung: T-Test:  $t_{42}=2,4$ ,  $p=0,01$ ; linker Armschwung: T-Test:  $t_{42}=2,1$ ,  $p=0,024$ ). Der Gruppenvergleich von SN++ und PD lieferte keinen deutlichen Unterschied bei den Armschwüngen.

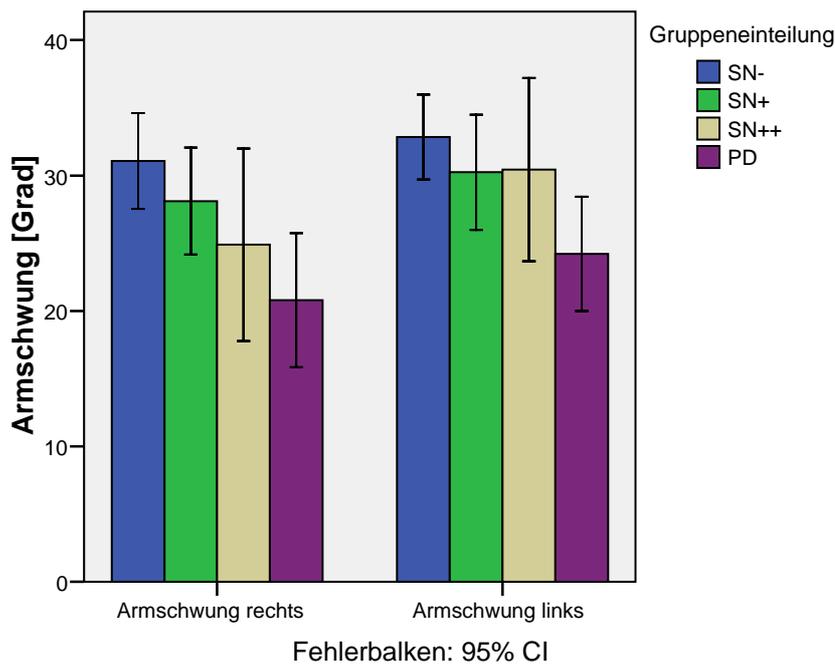


Abbildung 27: Balkendiagramm: Gruppenvergleich des rechten und linken Armschwungs

#### 3.4.4. Motorisch auffällige Probanden der Gruppen SN+ und SN++

Für die Bewertung, ob ein SN-auffälliger Proband auch motorische Auffälligkeiten zeigt, wurde für jeden Kandidatenparameter eine auffällige Grenze aus den Werten der SN-unauffälligen bestimmt (Mittelwert $\pm$ 2\*Standardabweichung, vgl. Tabelle 10) und mit den individuellen Werten der Probanden aus den Gruppen SN+ und SN++ verglichen. Dabei wurden ausschließlich die unteren Grenzen bestimmt, da unser Augenmerk auf einer Bewegungsverarmung lag. Eine Ausnahme bildet die Differenz des Armschwungs, hier wurde zu unserem Zweck der obere Grenzwert bestimmt. Befand sich ein Proband mit seinen Werten bei mindestens einem Kandidatenparameter unter bzw. über dieser Grenze, so wurde er als motorisch auffällig eingestuft (Gruppe MA). 11 Probanden der Gruppe SN+ und 2 Probanden der Gruppe SN++ erhielten diese Bezeichnung.

Bei der anschließenden Suche nach Gruppenunterschieden der Kandidatenparameter zwischen MA-Probanden und Kontrollpersonen konnten bei der Armschwungdifferenz (T-Test:  $t_{37}=3,0$ ,  $p=0,003$ ), der mittleren Amplitude

rechts ( $t_{37}=-2,1$ ,  $p=0,024$ ) und der mittleren Steigung der Amplitude links (T-Test:  $t_{37}=3,0$ ,  $p=0,002$ ) der alternierenden Hand-Armbewegung signifikante Ergebnisse beobachtet werden. Beim Vergleich von motorisch Auffälligen und PD war bei Parkinson-Patienten der linke Armschwung (T-Test:  $t_{30}=2,5$ ,  $p=0,009$ ) und die Gehgeschwindigkeit (T-Test:  $t_{30}=1,7$ ,  $p=0,049$ ) deutlich vermindert.

Desweiteren war in der Gruppe der motorisch Auffälligen bei 38,5% der Fälle die Familienanamnese positiv, die Mittelwerte von BDI und das mittlere Alter bei der Bewegungsanalyse lagen über denen der Gruppe SN+ (BDI:  $4,9\pm 2,6$ ; Alter  $59,8\pm 6,2$ ), die Werte für die richtig benannten Geruchsstoffe leicht darunter (Sniffin-Sticks:  $87,1\pm 12,1$ ). Bei der Unterscheidung von gesundem und pathologischem Riechvermögen konnte die Gruppe MA sowohl von den gesunden Kontrollpersonen ( $t_{37}=-2,1$ ,  $p=0,021$ ) als auch von den Parkinson-Patienten ( $t_{30}=2,6$ ,  $p=0,008$ ) signifikant differenziert werden.

**Tabelle 10: Kandidatenparameter mit Mittelwerten und doppelter Standardabweichung der gesunden Kontrollgruppe**

Bewegungsparameter	Mittelwert± 2*Standardabweichung
Finger-Tapping mittlere Amplitude rechts [mm]	150,4 ± 29,1
Bradykinese mittlere Amplitude rechts [mm]	137,9 ± 50,6
Bradykinese mittlere Amplitude links [mm]	145,4 ± 48,4
Bradykinese mittlere Steigung der Amplitude links [mm]	-0,4 ± 1,9
Armschwung rechts [°]	31,1 ± 17,5
Armschwung links [°]	32,9 ± 15,6
Differenz Armschwung [°]	6,3 ± 7,7
Schrittlänge [mm]	698,5 ± 120,0
Gehgeschwindigkeit [m/s]	1,4 ± 0,3

### 3.4.5. Riechstörung und Bewegungsauffälligkeiten

Aufgrund der Annahme, dass eine olfaktorische Dysfunktion eine beginnende nigrostriatale Degeneration anzeigen könnte, wurden die Bewegungsparameter bezüglich eines möglichen Zusammenhangs von Riechstörungen und Bewegungsauffälligkeiten bei SN-auffälligen Probanden überprüft. Dazu wurden Probanden mit grenzwertigem oder pathologischem SniffinSticks-Test ( $\leq 75\%$  richtige Antworten) der Gruppen SN+ und SN++ zu einer Untergruppe zusammengefasst und mit Gesunden (SniffinSticks-Test  $>75\%$  richtige Antworten und unauffällige SN) und IPS-Patienten verglichen.

Trotz Ausschluss von 3 Probanden aus der Gruppe SN- wegen grenzwertigen Riechbefunden zeigten beim Vergleich von SN- und PD die gleichen Bewegungsparameter signifikante Werte (Kandidatenparameter).

Wurden nun die auffälligen Probanden mit den gesunden Kontrollpersonen verglichen, so ergaben sich signifikante Werte beim rechten Armschwung ( $t_{30} = -1,9$ ,  $p = 0,036$ ) und bei der Gehgeschwindigkeit ( $t_{30} = -2,0$ ,  $p = 0,027$ ). Bei der mittleren Amplitude rechts (T-Test:  $t_{30} = 2,4$ ,  $p = 0,012$ ) und links ( $t_{30} = 1,8$ ,  $p = 0,04$ ) des Finger-Tapping wurden bei den auffälligen Probanden signifikant höhere Amplituden gemessen.

Beim Vergleich von Auffälligen und Parkinson-Patienten lieferte die mittlere Amplitude rechts beim Finger-Tapping signifikant niedrigere Ergebnisse in der PD-Gruppe ( $t_{26} = 3,6$ ,  $p < 0,001$ ). Für Armschwung und Gehgeschwindigkeit waren keine Unterschiede feststellbar ( $p > 0,05$ ); bei diesen Parametern zeigte sich somit kein Gruppenunterschied von auffälligen Probanden und PD.

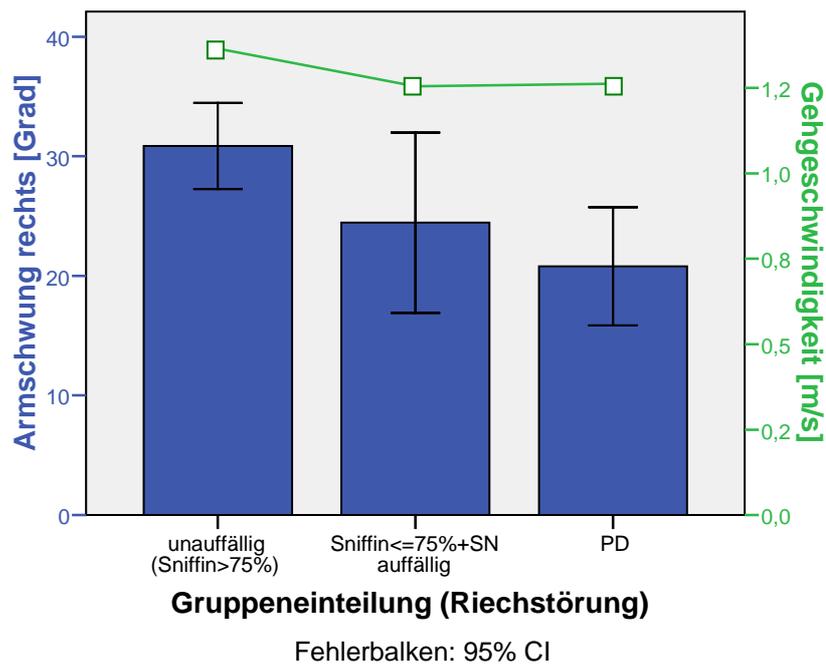


Abbildung 28: Mittelwertsvergleich für den rechten Armschwung und die Gehgeschwindigkeit bei Probanden mit SN-Auffälligkeit und Riechstörung

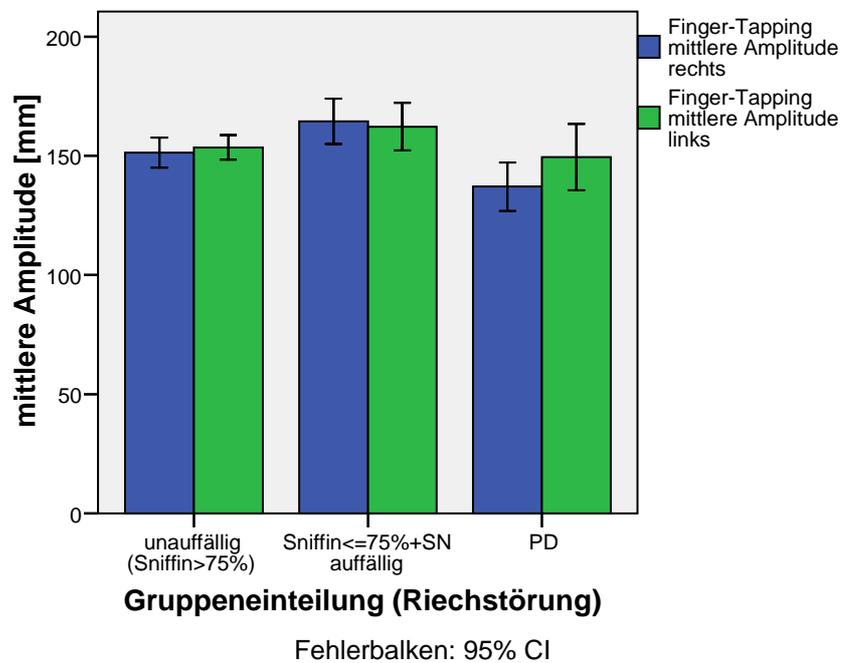


Abbildung 29: Balkendiagramm: Gruppenvergleich der mittleren Amplitude rechts und links beim Finger-Tapping (Probanden mit SN-Auffälligkeit und Riechstörung)

#### 4. Diskussion

Mit der Hypothese, dass subtile motorische Störungen schon in der präklinischen Phase der Parkinson-Erkrankung auftreten, gingen wir nicht davon aus, dass alle SN-auffälligen Probanden jene frühen motorischen Zeichen zeigen. Vor dem Hintergrund, dass ca. 9% der gesunden Population eine hyperechogene SN aufweisen, jedoch nur ein Bruchteil davon möglicherweise in der Zukunft ein IPS entwickelt, erwarteten wir nur bei einigen Probanden motorische Frühzeichen, wie sie beispielsweise Ray Kennedy beschrieb.

Mit der vorliegenden Studie konnten zunächst deutliche Bewegungsunterschiede zwischen Parkinson-Patienten im Frühstadium und gesunden Kontrollpersonen in der quantitativen Bewegungsanalyse gezeigt werden. Diese Ergebnisse sind vorab nicht verwunderlich, denn auch schon mit bloßem Auge sind eindeutige Bewegungsdefizite zu sehen, die für die klinische Diagnosestellung eines IPS grundlegend erforderlich sind. Sowohl beim Finger-Tapping und der alternierenden Hand-Armbewegung als auch bei der Ganganalyse waren Bewegungsparameter zwischen beiden Gruppen signifikant unterschiedlich (mittlere Amplitude beim Finger-Tapping rechts, mittlere Amplitude bei der alternierenden Hand-Armbewegung rechts und links, mittlere Steigung der Amplitude bei der alternierenden Hand-Armbewegung links, Armschwung rechts und links, Schrittlänge und Gehgeschwindigkeit). Koop wies mit seiner Arbeitsgruppe bereits nach, dass Parkinson-Patienten schon in sehr frühen Stadien der Erkrankung durch Bradykinese in Finger und Unterarmen der betroffenen Seite auffallen (Koop MM 2008). Die mittlere Amplitude bei der alternierenden Hand-Armbewegung differierte in der vorliegenden Studie sowohl rechts als auch links deutlich von den gesunden Kontrollen. Dieser Parameter ergänzt bisherige Veröffentlichungen, in denen sich bei der gleichen Übung die Unterarmwinkelgeschwindigkeit als sensitives Maß für die Bradykinese bei Parkinson-Patienten herausgestellt hat (Koop,

Andrzejewski et al. 2006). Da die Unterarmwinkelgeschwindigkeit ein vergleichbarer Parameter wie die Bradykinese-Frequenz ist, sind unsere Ergebnisse diesbezüglich überraschend, denn die Frequenzparameter können weder bei der alternierenden Hand-Armbewegung noch beim Finger-Tapping diese Ergebnisse bestätigen. Auch eine negative Korrelation zwischen hyperechogener Signalausweitung und Finger-Tapping-Frequenz der kontralateralen Hand konnte nicht bestätigt werden (Berg, Siefker et al. 2001b). Eine mögliche Erklärung hierfür könnte ein Trainingseffekt bei Parkinson-Patienten sein. SN-unauffällige Probanden werden bei der Bewegungsanalyse erstmals aufgefordert, eine ihnen unbekannte Bewegung durchzuführen. Im Vergleich hierzu haben Parkinson-Patienten schon bei zahlreichen Untersuchungen diese Bewegungen durchgeführt und dadurch möglicherweise einen Übungseffekt erfahren.

Beim Vergleich von gesunden SN-auffälligen Probanden mit gesunden SN-unauffälligen Kontrollen waren ausschließlich die Amplituden-Parameter der alternierenden Hand-Armbewegung signifikant verringert. Dieses Ergebnis impliziert, dass gesunde SN-auffällige Probanden bereits feinmotorische Bewegungsauffälligkeiten zeigen. Da als Voraussetzung für die Zugehörigkeit zur Gruppe SN+ ein unauffälliger neurologischer Befund galt, konnten diese feinmotorischen Störungen bei der standardisierten neurologischen Untersuchung nicht identifiziert werden. Somit ist die Bewegungsanalyse diesbezüglich sensitiver und als Ergänzung zur standardisierten klinisch neurologischen Untersuchung geeignet. Bei Parkinson-Patienten sind feinmotorische Fingerbewegungen wie das Finger-Tapping durch die Erkrankung mehr beeinträchtigt als grobe Handbewegungen (Agostino, Curra et al. 2003) und können die Schwere der Erkrankung objektiv darstellen (Muller, Schafer et al. 2000). In Anlehnung daran und mit der Vermutung, dass diese feinmotorischen Störungen auch schon vor einer endgültigen Diagnose auftreten könnten, zeigen sich bei SN-Auffälligen sehr subtile feinmotorische Bewegungsauffälligkeiten, jedoch können bei grobmotorischeren Bewegungen wie beispielsweise dem Armschwung noch keine deutlichen Unterschiede ermittelt werden. Hingegen haben Parkinson-Patienten nachweislich einen

verminderten Armschwung (Knutsson 1972; Nieuwboer, De Weerd et al. 1998). Ergänzend hierzu waren signifikant verminderte Armschwünge von Parkinson-Patienten beim Vergleich mit SN+ erkennbar. Dies zeigt, dass SN-auffällige bei grobmotorischen Aufgaben mittels Bewegungsanalyse noch deutlich von Parkinson-Kranken unterschieden werden können. Vergleicht man jedoch die neurologisch und SN-auffälligen Personen mit den Parkinson-Patienten, so findet man keinen signifikanten Unterschied beim Armschwung mehr. Da Parkinson-Patienten und SN++ Probanden signifikant geringere Armschwünge haben als SN-unauffällige Probanden, kann man davon ausgehen, dass neurologisch und SN-auffällige Personen bereits grobmotorische Bewegungsdefizite aufweisen. Diese Aussage ist mit der Annahme vereinbar, dass die Hyperechogenität der SN Zeichen einer funktionellen Schädigung des nigrostriatalen Systems sein könnte (Berg, Becker et al. 1999a; Mijajlovic, Petrovic et al. 2008) und damit eine dopaminerge Dysfunktion bei SN-Auffälligen Ursache des Bewegungsdefizits ist.

Die Kandidatenparameter wurden so klassifiziert, dass SN-auffällige Probanden mit einzelnen Werten unter bzw. über der doppelten Standardabweichung vom Mittelwert der gesunden Kontrollgruppe als motorisch auffällig für diesen Parameter galten. Die daraus resultierende Untergruppe MA bestand aus 13 Probanden, die überwiegend aus der Gruppe SN+ stammen. Lediglich 2 Probanden stammen aus der Gruppe SN++. Aufgrund dieser Verteilung könnte man bei dem Vergleich der motorisch Auffälligen und der Gruppe SN- ähnliche Ergebnisse erwarten wie beim Vergleich von SN- und SN+. Interessanterweise war von den Kandidatenparametern außer den oben bereits erwähnten Amplitudenparametern der alternierenden Hand-Armbewegung jedoch auch die Armschwungdifferenz in der Gruppe der motorisch Auffälligen signifikant vermindert. Diese Beobachtung ist deshalb von großer Bedeutung, weil dieser Parameter beim Vergleich von motorisch Auffälligen und PD keine signifikanten Unterschiede mehr liefert, d.h. motorisch auffällige Probanden können mit diesem Parameter zwar von Gesunden unterschieden werden, von Kranken dagegen nicht mehr. Somit haben motorisch auffällige Probanden bereits

deutlich asymmetrische Armschwünge. Asymmetrische Armschwünge sind bis zu einem gewissen Grad physiologisch und unabhängig von der Händigkeit (Kuhz-Buschbeck, Brockmann et al. 2008), dennoch weicht die hier gewählte Grenze für einen auffälligen Armschwung weit von einer physiologischen Norm ab.

Laut bisherigen Studien haben 10-30% aller Parkinson-Patienten betroffene Angehörige ersten Grades (Rocca, McDonnell et al. 2004). In unserer Population gaben 31,6% der Parkinson-Patienten und 40% der SN+ und 44% der SN++ Probanden eine positive Familienanamnese an. Auch die motorisch auffälligen Probanden hatten in 38,5% der Fälle Angehörige mit IPS und waren signifikant von den Kontrollen zu trennen. Eine positive Familienanamnese ist epidemiologischer Risikofaktor für die Hyperechogenität der SN (Schweitzer, Behnke et al. 2007) und könnte ein wichtiger Hinweis bei der Bestimmung einer Risikogruppe sein. Die hohen Anteile von Probanden mit positiver Familienanamnese bei den motorisch auffälligen Probanden zeigen möglicherweise den genetischen Beitrag an der Alteration der betroffenen Hirnstrukturen.

Der durchschnittliche Wert des BDI war bei den motorisch Auffälligen um etwa 1,5 Punkte höher als bei gesunden Kontrollen und liegt damit zwischen den Mittelwerten von Parkinson-Patienten und Gesunden. Dies könnte bei Personen mit hyperechogener SN und motorischer Auffälligkeit im Zusammenhang mit einer erhöhten Neigung zu einer depressiven Stimmungslage stehen. Ishihara und Brayne stellten in ihrem systematischen Review fest, dass prämorbid Depressionen in 5 von 6 Fall-Kontroll-Studien und in 3 Kohortenstudien signifikant häufiger bei IPS-Patienten vorkommen als bei Patienten ohne IPS-Diagnose (Ishihara and Brayne 2006). Bestätigend erhielten wir signifikante Unterschiede im BDI beim Vergleich von Gesunden und Kranken. Wenn die SN-Hyperechogenität ein präklinischer Marker für ein IPS ist, so könnten auch depressive Verstimmungen gehäuft bei SN+ und SN++ vorkommen. Diese Vermutungen ließen sich mit den Gruppenvergleichen nicht bekräftigen; die Mittelwerte der SN-auffälligen Probanden waren zwar verglichen mit SN-unauffälligen höher, jedoch nicht signifikant erhöht. Eine mögliche Erklärung

hierfür ist, dass Personen mit depressiven Verstimmungen vermutlich seltener Interesse an derartigen Studien zeigen als Gesunde.

Eine olfaktorische Dysfunktion gibt bereits Anhalt für eine beginnende nigrostriatale Degeneration (Ponsen, Stoffers et al. 2004). Auf der Suche nach einem Zusammenhang von motorischen Auffälligkeiten und Riechstörungen bei SN-auffälligen zeigten sich zwei wesentliche Aspekte, die sich auch auf die Tatsache stützen, dass etwa 70% der Personen mit hyperechogener SN und Riechstörung in einer SPECT-Untersuchung eine Schädigung des nigrostriatalen Systems zeigen (Sommer, Hummel et al. 2004) und somit eventuell auch schon subtile motorische Frühzeichen aufweisen. Zum einen konnten motorisch auffällige Probanden hinsichtlich ihrer Riechfunktion jeweils signifikant von Gesunden und Kranken unterschieden werden, wenn man von einer pathologischen Riechfunktion bei weniger als 75% richtig erkannten Geruchsstoffen ausgeht. Dieses Ergebnis impliziert, dass die Klassifizierung von motorisch Auffälligen mit hyperechogener SN möglicherweise als präklinischer Marker geeignet ist, denn die Anzahl der Fälle mit Riechstörung liegt zwischen denen von Gesunden und Kranken und könnte eine beginnende nigrostriatale Schädigung andeuten, die bereits erste motorische Zeichen verursacht. Zum anderen konnten SN-auffällige Probanden mit Riechstörungen oder grenzwertigen Riechbefunden beim Vergleich von rechtem Armschwung und Gehgeschwindigkeit von Gesunden getrennt, aber von Kranken nicht mehr unterschieden werden. Diese signifikanten Resultate bei grobmotorischen Bewegungsparametern konnten so beim Gruppenvergleich von SN+/SN++ mit der Kontrollgruppe nicht nachgewiesen werden und sind ein Produkt der Kombination beider Kennzeichen. Im Gegensatz dazu waren SN+ und SN++ nur mit Hilfe des Riechtests nicht signifikant von der Kontrollgruppe zu trennen. Diese Tendenzen passen sehr gut zu der Hoffnung, dass frühe motorische Auffälligkeiten bei Probanden mit hyperechogener SN kombiniert mit einer Häufung weiterer Risikofaktoren (wie z.B. der olfaktorischen Dysfunktion, Familienanamnese, neuropsychologische Störungen, Alter) Hinweise auf eine Untergruppe mit erhöhtem IPS-Risiko geben könnten. Sucht man in der motorisch auffälligen Gruppe nach mindestens einem weiteren auffälligen

Kennzeichen, so bleiben ca. 20% der Probanden übrig. Wenn bei diesen Probanden bei nuklearmedizinischen bildgebenden Verfahren eine Verminderung der nigrostriatalen Stoffwechselaktivität nachgewiesen werden könnte, so käme man einer vorzeitigen Erkennung eines IPS beträchtlich näher.

Limitierende Aspekte dieser Studie sind zum einen die fehlende Übungsphase der freiwilligen Probanden, die möglicherweise die messbaren Effekte verringert haben könnte. Zum anderen war die Gruppe SN++ höchstwahrscheinlich zu klein, um aussagekräftige Ergebnisse beim Vergleich mit anderen Gruppen zu liefern. Sicherlich ist in Zukunft aufgrund der ebenfalls kleinen Gruppenstärke der motorisch Auffälligen auch zu prüfen, ob mit einer größeren Kohorte ähnliche Ergebnisse erzielt werden können. Dennoch sind die hier aufgezeigten Tendenzen und Ergebnisse wichtig, um zukünftig weitere Studien zu planen und um der Parkinson-Erkrankung im Hinblick auf die Beleuchtung und Entschlüsselung der präklinischen Phase unter pathophysiologischen Gesichtspunkten ein wenig näher zu rücken. Weder ein einzelner klinischer Marker noch ein einzelner Bewegungsparameter kann bisher Aussagen über das Risikoprofil einer Testperson machen. Es ist daher notwendig, mehrere Bewegungsparameter mit weiteren klinischen Merkmalen zu fusionieren, um einen multiplen Klassifikator für die Bestimmung einer Risikogruppe zu ermitteln. Sollte es gelingen, mit dem TCS und zusätzlichen klinischen Tests gefährdete Personen für die Entwicklung eines IPS zu eingrenzen, die dann durch andere bildgebende Verfahren (wie z.B. dem PET) differentialdiagnostisch untersucht werden können, so wäre gegebenenfalls in Zukunft eine frühe protektive Behandlung zum Schutz verbleibender dopaminerger Neuronen möglich.

## Zusammenfassung

In der präklinischen Phase des idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS) zeigen sich häufig Frühzeichen, wie z.B. olfaktorische Dysfunktionen, depressive Verstimmungen oder ein einseitig verminderter Armschwung, die jeweils nicht für eine Diagnose ausreichend sind. Bei mehr als 90% der Patienten mit IPS findet man mit dem transkraniellen Ultraschall (TCS) im Bereich der Substantia nigra (SN) ein hyperechogenes Areal. Jedoch kann auch bei etwa 9% der gesunden, unauffälligen Probanden aus der Normalbevölkerung eine SN-Hyperechogenität beobachtet werden, von denen allerdings nur ein geringer Teil in den folgenden Jahren ein IPS entwickelt.

Ziel dieser Studie war der Nachweis von möglichen subtilen motorischen Bewegungsauffälligkeiten bei Probanden mit hyperechogener SN in der Bewegungsanalyse und der Vergleich von Bewegungsparametern mit bekannten präklinischen Markern.

Es wurden insgesamt 60 Probanden und 19 Parkinson-Patienten (Gruppe PD) in die Studie eingeschlossen. Die 60 Probanden wurden in 3 Gruppen eingeteilt, Kriterien hierfür waren der Ultraschallbefund und der neurologische Status (Gruppe SN-, SN+, SN++). Die Bewegungsanalyse umfasste die drei Bewegungen Finger-Tapping, alternierende Hand-Armbewegung und den Gang. Darüber hinaus wurden neben der Erhebung der Familienanamnese noch weitere spezielle neurologische Untersuchungen durchgeführt, wie die Riechprüfung mit den Sniffin-Sticks, die Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) und das Becks Depressions-Inventar (BDI).

Als Grundlage für die folgenden Ergebnisse konnten mit der Bewegungsanalyse deutliche Bewegungsunterschiede zwischen SN-Unauffälligen und Parkinson-Patienten gezeigt werden. Bei der Gruppe SN+ zeigten sich nur bei feinmotorischen Übungen subtile Bewegungsstörungen, dagegen konnte bei der Gruppe SN++ auch bei grobmotorischen Bewegungen wie dem Armschwung ein Defizit nachgewiesen werden.

Motorisch auffällige Probanden mit mindestens einem auffälligen Bewegungsparameter haben im Mittel deutlich asymmetrische Armschwünge, eine verminderte Riechfunktion und überdurchschnittlich häufig eine positive Familienanamnese. Betrachtet man motorisch auffällige Probanden mit manifester Riechstörung, so sind bereits grobmotorische Bewegungen wie der rechte Armschwung oder die Gehgeschwindigkeit signifikant vermindert. 20% dieser Probanden sind in einem weiteren präklinischen Marker auffällig. Sollten diese Risikopersonen in der funktionellen Bildgebung parkinson-ähnliche Muster zeigen, so wäre gegebenenfalls in Zukunft eine frühe protektive Behandlung zum Schutz verbleibender dopaminerger Neuronen auf der Basis der Fusion mehrerer einfacher klinischer Tests möglich.

## Anhang

### Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), Teil III - Motorik

#### Sprache

0 = Normal.

1 = Leichtes Nachlassen in Ausdruck, Artikulation und/oder Lautstärke. Monoton, verwaschen aber verständlich. Mäßig beeinträchtigt.

3 = Deutliche Beeinträchtigung. Schwer verständlich.

4 = Unverständlich.

#### Mimik

0 = Normal.

1 = Geringfügige Hypomimie. Könnte ein normales "Pokergesicht" sein.

2 = Leichte aber erkennbar abnormale Verminderung der Mimik.

3 = Mäßige Hypomimie. Lippen zeitweise geöffnet.

4 = Maskenhafter oder starrer Gesichtsausdruck mit schwerer Beeinträchtigung oder völligem Verlust der Mimik. Lippen einen halben Zentimeter oder weiter geöffnet.

#### Ruhetremor

0 = Nicht vorhanden.

1 = Wenig ausgeprägt und selten.

2 = Mit geringem Ausschlag und anhaltend. Oder mit mäßigem Ausschlag aber mit Unterbrechungen.

3 = Mit mäßigem Ausschlag und fast ständig vorhanden.

4 = Mit starkem Ausschlag und fast ständig vorhanden.

#### Bewegungs- oder Haltungstremor der Hände

0 Nicht vorhanden.

1 Leicht, bei Bewegung.

2 Mit mäßigem Ausschlag, bei Bewegung.

3 Mit mäßigem Ausschlag, sowohl beim Halten als auch bei Bewegung.

4 Mit starkem Ausschlag, beeinträchtigt den Patienten beim Essen.

### Rigor

(Beurteilung auf Grund passiver Bewegung der Hauptgelenke, wobei der Patient eine sitzende Haltung einnimmt. Zahnradphänomen nicht beachten.)

0 = Nicht vorhanden.

1 = Gering oder nur feststellbar, wenn durch spiegelbildliche oder andere Bewegungen ausgelöst.

2 = Schwach bis mäßig.

3 = Deutlich, aber volle Bewegungsbreite wird leicht erreicht.

4 = Stark. Bewegungsbreite wird nur unter Schwierigkeiten erreicht.

### Fingertippen

(Der Patient tippt in schneller Folge mehrfach den Zeigefinger auf den Daumen. Zwischen den Berührungen sollen die Finger so weit wie möglich auseinander genommen werden. Jede Hand einzeln.)

0 = Normal.

1 = Gering verlangsamt und/oder Verringerung des Abstandes.

2 = Mäßig beeinträchtigt. Deutliche und frühe Ermüdung. Möglicherweise gelegentliche kurze Unterbrechungen in der Bewegung.

3 = Stark beeinträchtigt. Häufiges Zögern beim Beginn der Bewegung oder kurze Unterbrechungen mitten in der Bewegung.

4 = Kann die Aufgabe kaum erfüllen.

### Handbewegungen

(Der Patient öffnet und schließt die Hände in schneller Folge, wobei das Öffnen so weit wie möglich sein soll. Jede Hand einzeln.)

0 = Normal.

1 = Gering verlangsamt und/oder Verringerung des Abstandes.

2 = Mäßig beeinträchtigt. Deutliche und frühe Ermüdung. Möglicherweise gelegentliche kurze Unterbrechungen in der Bewegung.

3 = Stark beeinträchtigt. Häufiges Zögern beim Beginn der Bewegung oder kurze Unterbrechungen mitten in der Bewegung.

4 = Kann die Aufgabe kaum erfüllen.

Rasche alternierende Handbewegungen

(Pronations-Supinations-Bewegungen der Hände, vertikal oder horizontal, Bewegung so weit wie möglich. Beide Hände gleichzeitig.)

0 = Normal.

1 = Gering verlangsamt und/oder Verringerung des Abstandes.

2 = Mäßig beeinträchtigt. Deutliche und frühe Ermüdung. Möglicherweise gelegentliche kurze Unterbrechungen in der Bewegung.

3 = Stark beeinträchtigt. Häufiges Zögern beim Beginn der Bewegung oder kurze Unterbrechungen mitten in der Bewegung.

4 = Kann die Aufgabe kaum erfüllen.

Beinbeweglichkeit

(Der Patient tritt in schneller Folge mit der Ferse auf den Boden und hebt dabei das ganze Bein etwa acht Zentimeter an.)

0 = Normal.

1 = Gering verlangsamt und/oder Verringerung des Abstandes.

2 = Mäßig beeinträchtigt. Deutliche und frühe Ermüdung. Möglicherweise gelegentliche kurze Unterbrechungen in der Bewegung.

3 = Stark beeinträchtigt. Häufiges Zögern beim Beginn der Bewegung oder kurze Unterbrechungen mitten in der Bewegung.

4 = Kann die Aufgabe kaum erfüllen.

Aufstehen von einem Stuhl

(Der Patient versucht, von einem Holz- oder Metallstuhl mit gerader Lehne aufzustehen, seine Arme sind dabei vor der Brust verschränkt.)

0 = Normal.

1 = Langsam oder benötigt mehr als einen Versuch.

2 = Drückt sich an den Armlehnen hoch.

3 = Neigt zum Zurückfallen. Braucht möglicherweise mehrere Versuche, kann aber ohne Hilfe aufstehen.

4 = Kann ohne Hilfe nicht aufstehen.

Haltung

0 = Normal.

1 = Nicht ganz aufrecht. Leicht gebückte Haltung, könnte bei älterer Person normal sein.

2 = Mäßig gebückte Haltung. Deutlich abnormal. Möglicherweise leicht zu einer Seite geneigt.

3 = Stark gebückte Haltung mit Kyphose. Möglicherweise mäßig zu einer Seite geneigt.

4 = Starke Beugung bei extrem abnormaler Haltung.

### Gang

0 = Normal

1 = Geht langsam. Möglicherweise schlurfend mit kleinen Schritten. Keine Festination oder Propulsion.

2 = Geht mit Schwierigkeiten, braucht aber nur wenig oder keine Unterstützung. Möglicherweise gewisses Maß an Festination, kleinen Schritten oder Propulsion.

3 = Starke Störung des Gangs. Braucht Unterstützung.

4 = Kann nicht allein gehen, auch nicht mit Unterstützung.

### Haltungsstabilität

(Reaktion auf plötzliche Rückwärtsbewegung durch Ziehen an den Schultern. Der Patient steht dabei aufrecht mit leicht geöffneten Beinen und hat die Augen geöffnet. Er ist auf das Ziehen vorbereitet.)

0 = Normal.

1 = Retropulsion, fängt sich aber ohne Hilfe.

2 = Keine Haltungsreaktion. Würde fallen, wenn man ihn nicht hielte.

3 = Sehr instabil. Neigt zu spontanem Verlust des Gleichgewichts.

4 = Kann nicht ohne Hilfe stehen.

### Bradykinesie und Hypokinesie des Körpers

(Kombination von Langsamkeit, Zögern, vermindertem Mitschwingen der Arme, geringer Bewegungsamplitude und allgemeiner Bewegungsarmut.)

0 = Keine.

1 = Minimale Langsamkeit, wodurch die Bewegung absichtlich erscheint. Könnte für einige Personen normal sein. Möglicherweise eingeschränkte Bewegungsamplitude.

2 = Geringes Maß an Langsamkeit und Bewegungsarmut, das deutlich abnormal ist. Alternativ ein gewisses Maß an Einschränkung der Bewegungsamplitude.

3 = Mäßige Langsamkeit. Mangelnde oder geringe Bewegungsamplitude.

4 = Ausgeprägte Langsamkeit. Mangelnde oder geringe Bewegungsamplitude.

## Becks Depressions-Inventar

### A

- [ 0 ] Ich bin nicht traurig.
- [ 1 ] Ich bin traurig.
- [ 2 ] Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.
- [ 3 ] Ich bin so traurig oder unglücklich, daß ich es kaum noch ertrage.

### B

- [ 0 ] Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft.
- [ 1 ] Ich sehe mutlos in die Zukunft
- [ 2 ] Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann.
- [ 3 ] Ich habe das Gefühl, daß die Zukunft hoffnungslos ist, und daß die Situation nicht besser werden kann.

### C

- [ 0 ] Ich fühle mich nicht als Versager.
- [ 1 ] Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt.
- [ 2 ] Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloß eine Menge Fehlschläge.
- [ 3 ] Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.

### D

- [ 0 ] Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher.
- [ 1 ] Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher
- [ 2 ] Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen.
- [ 3 ] Ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt.

### E

- [ 0 ] Ich habe keine Schuldgefühle.
- [ 1 ] Ich habe häufig Schuldgefühle.
- [ 2 ] Ich habe fast immer Schuldgefühle.
- [ 3 ] Ich habe immer Schuldgefühle.

### F

- [ 0 ] Ich habe nicht das Gefühl, gestraft zu sein.
- [ 1 ] Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden.
- [ 2 ] Ich erwarte, bestraft zu werden.
- [ 3 ] Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein.

G

- [ 0 ] Ich bin nicht von mir enttäuscht.
- [ 1 ] Ich bin von mir enttäuscht.
- [ 2 ] Ich finde mich fürchterlich.
- [ 3 ] Ich hasse mich.

H

- [ 0 ] Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als alle anderen.
- [ 1 ] Ich kritisiere mich wegen kleiner Fehler und Schwächen.
- [ 2 ] Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel.
- [ 3 ] Ich gebe mit für alles die Schuld, was schiefgeht.

I

- [ 0 ] Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun.
- [ 1 ] Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun.
- [ 2 ] Ich möchte mich am liebsten umbringen.
- [ 3 ] Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit dazu hätte.

J

- [ 0 ] Ich weine nicht öfter als früher.
- [ 1 ] Ich weine jetzt mehr als früher.
- [ 2 ] Ich weine jetzt die ganze Zeit.
- [ 3 ] Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte.

K

- [ 0 ] Ich bin nicht reizbarer als sonst.
- [ 1 ] Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher.
- [ 2 ] Ich fühle mich dauernd gereizt.
- [ 3 ] Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich jetzt nicht mehr.

L

- [ 0 ] Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren.
- [ 1 ] Ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher.
- [ 2 ] Ich habe mein Interessen an anderen Menschen zum größten Teil verloren.
- [ 3 ] Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren.

M

- [ 0 ] Ich bin so entschlußfreudig wie immer.
- [ 1 ] Ich schiebe Entscheidungen jetzt öfter als früher auf.
- [ 2 ] Es fällt mir jetzt schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen.
- [ 3 ] Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen.

N

- [ 0 ] Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszusehen als früher.
- [ 1 ] Ich mache mir Sorgen, daß ich alt oder unattraktiv aussehe.
- [ 2 ] Ich habe das Gefühl, daß Veränderungen in meinem Aussehen auftreten, die mich häßlich machen.
- [ 3 ] Ich finde mich häßlich.

O

- [ 0 ] Ich kann so gut arbeiten wie früher.
- [ 1 ] Ich muß mir einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme.
- [ 2 ] Ich muß mich zu jeder Tätigkeit zwingen.
- [ 3 ] Ich bin unfähig zu arbeiten.

P

- [ 0 ] Ich schlafe so gut wie sonst.
- [ 1 ] Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher.
- [ 2 ] Ich wache 1 bis 2 Stunden früher auf als sonst, und es fällt mir schwer, wieder einzuschlafen.
- [ 3 ] Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen.

Q

- [ 0 ] Ich ermüde nicht stärker als sonst.
- [ 1 ] Ich ermüde schneller als früher.
- [ 2 ] Fast alles ermüdet mich.
- [ 3 ] Ich bin zu müde, um etwas zu tun

R

- [ 0 ] Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst.
- [ 1 ] Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher.
- [ 2 ] Mein Appetit hat stark nachgelassen.
- [ 3 ] Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr.

S

- [ 0 ] Ich habe in der letzten Zeit kaum abgenommen.
- [ 1 ] Ich habe mehr als 2 Kilo abgenommen.
- [ 2 ] Ich habe mehr als 5 Kilo abgenommen.
- [ 3 ] Ich habe mehr als 8 Kilo abgenommen.

Ich esse absichtlich weniger, um abzunehmen: Ja \_\_\_\_ Nein \_\_\_\_

T

- [ 0 ] Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst.
- [ 1 ] Ich mache mir Sorgen um körperliche Probleme, wie Schmerzen, Magenbeschwerden oder Verstopfung.
- [ 2 ] Ich mache mir so große Sorgen um gesundheitliche Probleme, daß es mir schwerfällt, an etwas anderes zu denken.
- [ 3 ] Ich mache mir so große Sorgen um gesundheitliche Probleme, daß ich an nicht anderes mehr denken kann.

U

- [ 0 ] Ich habe in der letzten Zeit keine Veränderungen meines Interesses an Sex bemerkt.
- [ 1 ] Ich interessiere mich weniger für Sex als früher.
- [ 2 ] Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex.
- [ 3 ] Ich habe das Interesse an Sex völlig verloren.

\_\_\_\_\_ Summenwert

## Modifizierte Hoehn&Yahr - Skala

Stadium 0	Keine Anzeichen der Erkrankung.
Stadium 1	Einseitige Erkrankung.
Stadium 1.5	Einseitige und axiale Beteiligung.
Stadium 2	Beidseitige Erkrankung ohne Gleichgewichtsstörung.
Stadium 2.5	Leichte beidseitige Erkrankung mit Ausgleich beim Zugtest.
Stadium 3	Leichte bis mäßige beidseitige Erkrankung: leichte Haltungsinstabilität; körperlich unabhängig.
Stadium 4	Starke Behinderung; kann noch ohne Hilfe laufen oder stehen.
Stadium 5	Ohne Hilfe an den Rollstuhl gefesselt oder bettlägerig.

---

**Literaturverzeichnis**

- Abou-Sleiman, P. M., M. M. Muqit, et al. (2006). "Expanding insights of mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease." *Nat Rev Neurosci* 7(3): 207-19.
- Abu-Raya, S., E. Blaugrund, et al. (1999). "Rasagiline, a monoamine oxidase-B inhibitor, protects NGF-differentiated PC12 cells against oxygen-glucose deprivation." *J Neurosci Res* 58(3): 456-63.
- Agid, Y., F. Javoy, et al. (1973). "Hyperactivity of remaining dopaminergic neurones after partial destruction of the nigro-striatal dopaminergic system in the rat." *Nat New Biol* 245(144): 150-1.
- Agostino, R., A. Berardelli, et al. (1998). "Clinical impairment of sequential finger movements in Parkinson's disease." *Mov Disord* 13(3): 418-21.
- Agostino, R., A. Curra, et al. (2003). "Impairment of individual finger movements in Parkinson's disease." *Mov Disord* 18(5): 560-5.
- Alexander, G. E. and M. D. Crutcher (1990). "Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing." *Trends Neurosci* 13(7): 266-71.
- Ansari, K. A. and A. Johnson (1975). "Olfactory function in patients with Parkinson's disease." *J Chronic Dis* 28(9): 493-7.
- Antonini, A., K. L. Leenders, et al. (1993). "T2 relaxation time in patients with Parkinson's disease." *Neurology* 43(4): 697-700.
- Beck, A. T., Steer, R.A. (1987). "Beck Depression Inventory - Manual." San Antonio: The Psychological Association.
- Becker, G., A. Muller, et al. (2002). "Early diagnosis of Parkinson's disease." *J Neurol* 249 Suppl 3: III/40-8.
- Becker, G., J. Seufert, et al. (1995). "Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography." *Neurology* 45(1): 182-4.
- Berendse, H. W., J. Booij, et al. (2001). "Subclinical dopaminergic dysfunction in asymptomatic Parkinson's disease patients' relatives with a decreased sense of smell." *Ann Neurol* 50(1): 34-41.
- Berg, D. (2006). "In vivo detection of iron and neuromelanin by transcranial sonography--a new approach for early detection of substantia nigra damage." *J Neural Transm* 113(6): 775-80.

- Berg, D., G. Becker, et al. (1999a). "Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound." *Neurology* 53(5): 1026-31.
- Berg, D., C. Grote, et al. (1999b). "Iron accumulation in the substantia nigra in rats visualized by ultrasound." *Ultrasound Med Biol* 25(6): 901-4.
- Berg, D., C. Siefker, et al. (2001a). "Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings." *J Neurol* 248(8): 684-9.
- Berg, D., C. Siefker, et al. (2001b). "Relationship of substantia nigra echogenicity and motor function in elderly subjects." *Neurology* 56(1): 13-7.
- Bernheimer, H., W. Birkmayer, et al. (1973). "Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations." *J Neurol Sci* 20(4): 415-55.
- Braak, H., E. Ghebremedhin, et al. (2004). "Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology." *Cell Tissue Res* 318(1): 121-34.
- Brooks, D. J., V. Ibanez, et al. (1990). "Differing patterns of striatal 18F-dopa uptake in Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy." *Ann Neurol* 28(4): 547-55.
- Camarda, R., C. Camarda, et al. (2005). "Effects of levodopa oral bolus on the kinematics of the pointing movements in Parkinson's disease patients." *J Neurol* 252(9): 1074-81.
- Csoti, I., M. Warmuth-Metz, et al. (2004). "[Differentiation of atypical Parkinson syndrome and delineation from idiopathic Parkinson syndrome with routine magnetic resonance tomography]." *Nervenarzt* 75(2): 128-34.
- Daum, R. F., B. Sekinger, et al. (2000). "[Olfactory testing with "sniffin' sticks" for clinical diagnosis of Parkinson disease]." *Nervenarzt* 71(8): 643-50.
- de Rijk, M. C., L. J. Launer, et al. (2000). "Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group." *Neurology* 54(11 Suppl 5): S21-3.
- Doepp, F., M. Plotkin, et al. (2008). "Brain parenchyma sonography and 123I-FP-CIT SPECT in Parkinson's disease and essential tremor." *Mov Disord* 23(3): 405-10.
- Doty, R. L., D. A. Deems, et al. (1988). "Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration." *Neurology* 38(8): 1237-44.

- Fahn S, E. R., Members of the UPDRS Development Committee: (1987). Unified Parkinson's disease rating scale. IN: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M et al. (eds). Recent developments in Parkinson's disease II. New York, NY: Macmillan 1987; 153-163.
- Gaenslen, A., B. Unmuth, et al. (2008). "The specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a prospective blinded study." *Lancet Neurol* 7(5): 417-24.
- Hautzinger, M. (1991). "[The Beck Depression Inventory in clinical practice]." *Nervenarzt* 62(11): 689-96.
- Hawkes, C. H., B. C. Shephard, et al. (1997). "Olfactory dysfunction in Parkinson's disease." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62(5): 436-46.
- Herting, B., S. Bietenbeck, et al. (2008). "[Olfactory dysfunction in Parkinson's disease: its role as a new cardinal sign in early and differential diagnosis]." *Nervenarzt* 79(2): 175-84.
- Hilker, R., K. Schweitzer, et al. (2005). "Nonlinear progression of Parkinson disease as determined by serial positron emission tomographic imaging of striatal fluorodopa F 18 activity." *Arch Neurol* 62(3): 378-82.
- Hoehn, M. M. and M. D. Yahr (1967). "Parkinsonism: onset, progression and mortality." *Neurology* 17(5): 427-42.
- Hummel, T., B. Sekinger, et al. (1997). "'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold." *Chem Senses* 22(1): 39-52.
- Ishihara, L. and C. Brayne (2006). "A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease." *Acta Neurol Scand* 113(4): 211-20.
- Kishore, A., A. J. Espay, et al. (2007). "Unilateral versus bilateral tasks in early asymmetric Parkinson's disease: differential effects on bradykinesia." *Mov Disord* 22(3): 328-33.
- Klein, C. (2006). "Implications of genetics on the diagnosis and care of patients with Parkinson disease." *Arch Neurol* 63(3): 328-34.
- Knutsson, E. (1972). "An analysis of Parkinsonian gait." *Brain* 95(3): 475-86.
- Koller, W. C. (1992). "When does Parkinson's disease begin?" *Neurology* 42(4 Suppl 4): 27-31; discussion 41-8.
- Koop, M. M., A. Andrzejewski, et al. (2006). "Improvement in a quantitative measure of bradykinesia after microelectrode recording in patients with Parkinson's disease during deep brain stimulation surgery." *Mov Disord* 21(5): 673-8.

- Koop MM, S. N., Brontë-Stewart H (2008). "Quantitative measures of fine motor, limb, and postural bradykinesia in very early stage, untreated Parkinson's disease." *Mov Disord* 23(9): 1262-8.
- Kuhtz-Buschbeck, J. P., K. Brockmann, et al. (2008). "Asymmetry of arm-swing not related to handedness." *Gait Posture* 27(3): 447-54.
- Langston, J. W., L. S. Forno, et al. (1999). "Evidence of active nerve cell degeneration in the substantia nigra of humans years after 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine exposure." *Ann Neurol* 46(4): 598-605.
- Lees, A. J. (1992). "When did Ray Kennedy's Parkinson's disease begin?" *Mov Disord* 7(2): 110-6.
- LeWitt, P. A., M. P. Galloway, et al. (1992). "Markers of dopamine metabolism in Parkinson's disease. The Parkinson Study Group." *Neurology* 42(11): 2111-7.
- Liepert, I., A. Wendt, et al. (2008). "Substantia nigra hyperechogenicity assessed by transcranial sonography is related to neuropsychological impairment in the elderly population." *J Neural Transm* 115(7): 993-9.
- Marder, K., G. Levy, et al. (2003). "Familial aggregation of early- and late-onset Parkinson's disease." *Ann Neurol* 54(4): 507-13.
- Maruyama, W., T. Yamamoto, et al. (2000). "Mechanism underlying anti-apoptotic activity of a (-)deprenyl-related propargylamine, rasagiline." *Mech Ageing Dev* 116(2-3): 181-91.
- Mijajlovic, M., I. Petrovic, et al. (2008). "[Transcranial parenchymal sonography in the diagnosis of Parkinson's disease]." *Vojnosanit Pregl* 65(8): 601-5.
- Morrish, P. K., J. S. Rakshi, et al. (1998). "Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's disease with [18F]dopa PET." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64(3): 314-9.
- Muller, T., S. Schafer, et al. (2000). "Correlation between tapping and inserting of pegs in Parkinson's disease." *Can J Neurol Sci* 27(4): 311-5.
- Muslimovic, D., B. Post, et al. (2005). "Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease." *Neurology* 65(8): 1239-45.
- Nieuwboer, A., W. De Weerd, et al. (1998). "A frequency and correlation analysis of motor deficits in Parkinson patients." *Disabil Rehabil* 20(4): 142-50.
- Nurmi, E., H. M. Ruottinen, et al. (2001). "Rate of progression in Parkinson's disease: a 6-[18F]fluoro-L-dopa PET study." *Mov Disord* 16(4): 608-15.

- Oikawa, H., M. Sasaki, et al. (2002). "The substantia nigra in Parkinson disease: proton density-weighted spin-echo and fast short inversion time inversion-recovery MR findings." *AJNR Am J Neuroradiol* 23(10): 1747-56.
- Oldfield, R. C. (1971). "The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory." *Neuropsychologia* 9(1): 97-113.
- Otsuka, M., Y. Ichiya, et al. (1991). "Striatal blood flow, glucose metabolism and 18F-dopa uptake: difference in Parkinson's disease and atypical parkinsonism." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54(10): 898-904.
- Parkinson, J., Member of the Royal College of Surgeons (1817). *An essay on the shaking palsy*. London, Sherwood, Neely, and Jones.
- Ponsen, M. M., D. Stoffers, et al. (2004). "Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease." *Ann Neurol* 56(2): 173-81.
- Quencer, K., M. S. Okun, et al. (2007). "Limb-kinetic apraxia in Parkinson disease." *Neurology* 68(2): 150-1.
- Reichmann, H., M. H. Brecht, et al. (2003). "Pramipexole in routine clinical practice: a prospective observational trial in Parkinson's disease." *CNS Drugs* 17(13): 965-73.
- Ressner, P., D. Skoloudik, et al. (2007). "Hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease." *J Neuroimaging* 17(2): 164-7.
- Richards, M., K. Marder, et al. (1994). "Interrater reliability of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale motor examination." *Mov Disord* 9(1): 89-91.
- Riederer, P. and S. Wuketich (1976). "Time course of nigrostriatal degeneration in parkinson's disease. A detailed study of influential factors in human brain amine analysis." *J Neural Transm* 38(3-4): 277-301.
- Rocca, W. A., S. K. McDonnell, et al. (2004). "Familial aggregation of Parkinson's disease: The Mayo Clinic family study." *Ann Neurol* 56(4): 495-502.
- Ruprecht-Dorfler, P., D. Berg, et al. (2003). "Echogenicity of the substantia nigra in relatives of patients with sporadic Parkinson's disease." *Neuroimage* 18(2): 416-22.
- Santamaria, J., E. Tolosa, et al. (1986). "Parkinson's disease with depression: a possible subgroup of idiopathic parkinsonism." *Neurology* 36(8): 1130-3.
- Sasaki, M., E. Shibata, et al. (2006). "Neuromelanin magnetic resonance imaging of locus ceruleus and substantia nigra in Parkinson's disease." *Neuroreport* 17(11): 1215-8.

- Savoiaro, M., F. Girotti, et al. (1994). "Magnetic resonance imaging in progressive supranuclear palsy and other parkinsonian disorders." *J Neural Transm Suppl* 42: 93-110.
- Schweitzer, K. J., S. Behnke, et al. (2007). "Cross-sectional study discloses a positive family history for Parkinson's disease and male gender as epidemiological risk factors for substantia nigra hyperechogenicity." *J Neural Transm* 114(9): 1167-71.
- Shinotoh, H. and D. B. Calne (1995). "The use of PET in Parkinson's disease." *Brain Cogn* 28(3): 297-310.
- Siderowf, A., M. McDermott, et al. (2002). "Test-retest reliability of the unified Parkinson's disease rating scale in patients with early Parkinson's disease: results from a multicenter clinical trial." *Mov Disord* 17(4): 758-63.
- Sommer, U., T. Hummel, et al. (2004). "Detection of presymptomatic Parkinson's disease: combining smell tests, transcranial sonography, and SPECT." *Mov Disord* 19(10): 1196-202.
- Spiegel, J., D. Hellwig, et al. (2006). "Transcranial sonography and [123I]FP-CIT SPECT disclose complementary aspects of Parkinson's disease." *Brain* 129(Pt 5): 1188-93.
- Steinmeyer, E. M. (1993). "[Clinical validity of the Beck Depression Inventory. A facet theoretical re-analysis of multicenter clinical observations]." *Nervenarzt* 64(11): 717-26.
- TEMPO (2002). "A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study." *Arch Neurol* 59(12): 1937-43.
- Trétiakoff, C. (1919). "Contribution à l'étude de l'anatomie pathologique du locus niger de Soemmering avec quelques déduction relatives à la pathologie des troubles musculaires et de la maladie de Parkinson." Jouve, Paris.
- Wooland, A. "Vicon: 512 Software Manual."
- [www.dystonie.de/v2/content/434000.htm](http://www.dystonie.de/v2/content/434000.htm) (05.07.2009)
- [www.medizin.uni-tuebingen.de/uktmedia/Einrichtungen/Kliniken/Neurologie/Abt\\_fuer+Neurologie+mit+Schwerpunkt+Neurodegenerative+Erkrankungen-p-3134/Bild\\_Archiv-p-3137/USWeb\\_Side-width-550-height-412.jpg](http://www.medizin.uni-tuebingen.de/uktmedia/Einrichtungen/Kliniken/Neurologie/Abt_fuer+Neurologie+mit+Schwerpunkt+Neurodegenerative+Erkrankungen-p-3134/Bild_Archiv-p-3137/USWeb_Side-width-550-height-412.jpg) (05.07.2009)
- Yagishita, A. and M. Oda (1996). "Progressive supranuclear palsy: MRI and pathological findings." *Neuroradiology* 38 Suppl 1: S60-6.
- Youdim, M. B., D. Ben-Shachar, et al. (1993). "The possible role of iron in the etiopathology of Parkinson's disease." *Mov Disord* 8(1): 1-12.

Zecca, L., D. Berg, et al. (2005). "In vivo detection of iron and neuromelanin by transcranial sonography: a new approach for early detection of substantia nigra damage." *Mov Disord* 20(10): 1278-85.

Zhang, Z. X. and G. C. Roman (1993). "Worldwide occurrence of Parkinson's disease: an updated review." *Neuroepidemiology* 12(4): 195-208.