

Aus der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen

Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt

Neurodegenerative Erkrankungen

**Transkranielle Sonographie bei Risikopatienten für die
Parkinson-Erkrankung**

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

**der medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Linzner, Martin

2018

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. D. Berg

2. Berichterstatter: Prof. Dr. F. Bamberg

Tag der Disputation: 05.03.2018

Inhalt

1	Einleitung	6
1.1	Die Parkinsonerkrankung	6
1.2	Pathophysiologie	8
1.3	Parkinson at risk – Früherkennung/Diagnostik	9
1.3.1	Hyposmie	12
1.3.2	Depression	13
1.3.3	REM-Schlaf-Verhaltensstörung	14
1.4	Rolle bildgebender Verfahren, Transkranieller Ultraschall	16
1.4.1	Hyperechogenität der Substantia nigra	17
1.4.2	Assoziation zwischen Hyperechogenität der Substantia nigra und einzelnen Risikofaktoren	19
1.4.3	Andere Strukturen in der TCS	20
1.5	Zielsetzung/Fragestellung	21
2	Material und Methoden	22
2.1	Die TREND-Studie	22
2.2	Material	23
2.2.1	Transkranielle Sonografie	24
2.2.2	Sniffin Sticks	27
2.2.3	Mini mental Status Examination (MMSE)	29
2.3	Definition der Kohorten	29
2.3.1	Allgemeine Beschreibung	29
2.3.2	Depression	31
2.3.3	Hyposmie	32
2.3.4	REM-Schlaf-Verhaltensstörung	32
2.3.5	Kontrollgruppe	33
2.4	Statistik und analytisches Vorgehen	34
3	Ergebnisse	36
3.1	Demographie der Kohorte	36
3.2	Geschlechtsunterschiede der TCS-Maße verschiedener Hirnstrukturen	39
3.3	Altersunterschiede der TCS-Maße verschiedener Hirnstrukturen	42
3.4	TCS-Befunde der Gruppen mit einem Risikofaktor im Vergleich mit den Kontrollen	45
3.4.1	Substantia Nigra	45
3.4.2	Ventrikel	47
3.4.3	Raphe	50
3.5	Gruppen mit zwei oder drei Risikofaktoren im Vergleich mit den Kontrollen	52
3.5.1	Substantia Nigra	52
3.5.2	Ventrikel	54
3.5.3	Raphe	57
3.6	Vergleich der Ebenen der Substantia nigra und des Nucleus ruber	61
3.7	Messunterschiede Tübingen-Stuttgart	65

3.7.1	Vergleich der Ebenen der Substantia nigra und des Nucleus ruber	67
3.7.2	Z-Wert-Standardisierung	68
4	Diskussion	70
4.1	Substantia nigra	71
4.2	Ventrikel	74
4.3	Raphe	75
4.4	Vergleich der Ebenen SN und NR	78
4.5	Unterschiede der Standorte Tübingen Stuttgart	79
4.6	Fazit und Ausblick	80
5	Zusammenfassung	84
6	Abbildungsverzeichnis	86
7	Tabellenverzeichnis	86
8	Literaturverzeichnis	89
9	Erklärung zum Eigenanteil	97

Abkürzungsverzeichnis

BDI	Becks Depressions Inventar
DEP	Probanden mit Depression;
HYP	Probanden mit Hyposmie
IPS	idiopathisches Parkinson-Syndrom
KO	Kontrollgruppe
MMSE	Mini Mental Status Examination
NR	Nucleus ruber
PD	Parkinson's Disease
RBD	REM sleep behavior disorder
RF1	Zusammenfassung aller Träger eines der Risikomermale Depression, Hyposmie oder RBD zu einer Kohorte
RF2	Zusammenfassung aller Träger von 2 Risikomermalen aus den Bereich Depression, Hyposmie oder RBD zu je einer Kohorte
SN	Substantia nigra
SN+	Hyperechogenität der SN
TCS	Transkranielle Sonographie
TDI	odor T hreshold, odor D iscrimination und odor I dentification

1 Einleitung

James Parkinson fasste in seiner Arbeit „An Essay on the Shaking Palsy“ (Eine Abhandlung über die Schüttellähmung) von 1817 erstmals die Symptome Zittern und Steifigkeit („Lähmung“) zu einer Erkrankung zusammen, die zuvor noch jedes für sich als eigene Erkrankung gesehen wurden [1]. Seine Beschreibungen begründete er auf Basis der Beobachtung von insgesamt sechs Erkrankten, die nicht alle seine Patienten waren, sondern ihm teilweise nur auf der Straße begegnet waren. Zum Namensgeber der Erkrankung wurde er durch den französischen Neurologen Jean-Martin Charcot, der vermutlich 1877 erstmals in seinem Werk „Leçons sur les maladies du système nerveux“ von der „Maladie de Parkinson“ sprach [2].

1.1 Die Parkinsonerkrankung

Die Parkinsonerkrankung ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Sie tritt gehäuft mit zunehmendem Alter auf. Die Inzidenz bei Personen über 40 Jahren liegt bei Frauen bei 38 und bei Männern bei 61 pro 100.000 Personenjahre. Sie steigt allerdings mit zunehmendem Alter. So liegt sie bei den 40-49jährigen bei 3 bzw. 4 und steigt auf bis zu 105 bzw. 133 pro 100.000 Personenjahre bei den 70-79jährigen (Review von 27 Studien weltweit [3]). Verschiedene Studien zeigten bereits, dass Männer gegenüber Frauen ein ca. 2.1-2.6-fach erhöhtes relatives Risiko aufweisen, an Morbus Parkinson zu erkranken [4, 5].

Diese erkennbare Zunahme der Inzidenz mit steigendem Alter gab Anlass zu der Annahme, dass sie bei einer weiter zunehmenden Lebenserwartung der Bevölkerung dafür sorgen wird, dass die Zahl der Erkrankten künftig eher noch steigen würde [6]. Jedoch zeigen neuere Untersuchungen, dass die

altersstandardisierte Inzidenz sogar eher rückläufig ist. Als möglicher Grund werden Veränderungen der Lebendgewohnheiten und ein „gesünderer“ Lebensstil angeführt [7, 8].

Um die Diagnostik des idiopathischen Parkinson Syndroms zu ergänzen oder zu bestätigen, gibt es inzwischen zahlreiche Fortschritte im Bereich der Bildgebung. Dennoch wird die Diagnose weiterhin aufgrund der klinischen Symptomatik gestellt [9].

Ein Parkinson-Syndrom liegt definitionsgemäß vor, wenn neben dem Bestehen einer Bradykinese mindestens ein weiteres der Kardinalsymptome Rigor oder Ruhetremor mit einer Frequenz von 4-6 Hz. Als Brady- bzw. Akinese bezeichnet man eine Verlangsamung bzw. das Sistieren von willkürlichen Bewegungen [10-12].

Außerdem können fakultative Begleitsymptome vorliegen. Dazu gehören u.a. sensorische Symptome (Dysästhesien, Schmerzen, Hyposmie), vegetative Symptome (Störungen von Blutdruck, Temperaturregulation, Blasen- und Darmfunktion sowie sexuelle Funktion), psychische Symptome (Depression), Schlafstörungen und kognitive Symptome (frontale Störungen, Demenz) [11].

Die Parkinson-Syndrome werden in vier Hauptgruppen klassifiziert. Den größten Anteil mit etwa 75% hat dabei das idiopathische Parkinson Syndrom (IPS), bei dem die Ätiologie weitgehend unbekannt ist. Außerdem gibt es monogenetisch bedingte Parkinson Syndrome, hierzu gehören beispielweise Erkrankungen, die durch bestimmte Mutationen in den SNCA, Parkin, PINK1, DJ1 oder LRRK2 Genen hervorgerufen werden [13]. Parkinson-Syndrome im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen, werden als atypische Parkinson-Syndrome bezeichnet. Hierzu gehören die Multisystematrophie, die Demenz vom Lewy-Körper-Typ, die progressive supranukleäre Blickparese und die kortikobasale Degeneration. Zuletzt gibt es noch die symptomatischen (sekundären) Formen, bei denen nicht primär neurodegenerative Veränderungen für das klinische Parkinsonsyndrom ursächlich sind - ausgelöst beispielsweise durch Medikamente, Trauma, Tumor oder Enzephalitis [11]. Im

Gegensatz zum idiopathischen Parkinson-Syndrom sind die atypischen Parkinson-Syndrome durch die Präsenz von Symptomen wie Blickparese, autonome Symptome und verminderte bis fehlende Antwort auf Levodopa geprägt. Zudem schreitet die Erkrankung schneller voran als beim häufigeren IPS [14].

1.2 Pathophysiologie

Die Pathologischen Vorgänge beim idiopathischen Parkinson-Syndrom sind immer noch nicht vollständig geklärt. Als gesichert gilt allerdings, dass der Verlust dopaminerger Neuronen, u.a. in der Substantia nigra, eine wesentliche Rolle dabei spielt.

Bei Geburt weist jeder Mensch noch durchschnittlich eine Zahl von 450.000 Neuronen in der Pars compacta der Substantia nigra (SNc) auf. Ein Rückgang auf etwa 275.000 bis zum 60. Lebensjahr gehört zum normalen Alterungsprozess. Bei Patienten mit Morbus Parkinson hingegen finden sich nur noch Zahlen bis 140.000 [15]. Es wird geschätzt, dass der jährliche Zellverlust dopaminerger Neurone der SNc bis zu 3.300 Neurone im Rahmen des Alterungsprozesses beträgt und bei Parkinson 5.000 bis 6.000 betragen kann [16].

In den betroffenen Nervenzellen finden sich charakteristischerweise Lewy-Körperchen. Sie führen nicht unbedingt zum unmittelbaren Zelltod, jedoch ist ihre Entstehung für die Neuronen toxisch. Das Auftreten der Lewy Körperchen beginnt nach der heute allgemein akzeptierten Hypothese von Braak et al., im Bulbus olfactorius oder dem autonomen Nervensystem des Darmes und breitet sich über den Hirnstamm dann auf andere Hirnareale aus [17, 18]. Lewy-Körperchen sind hauptsächlich aus fehlgefaltetem Alpha-Synuclein, Ubiquitin und phosphoryliertem Neurofilament bestehende intraneuronale, eosinophile Einschlusskörperchen [19, 20]. Sie finden sich

außerdem auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen und sind somit nicht pathognomonisch für das Parkinson Syndrom [21].

1.3 Parkinson at risk – Früherkennung/Diagnostik

Der Früherkennung von Morbus Parkinson vor Ausbruch der Erkrankung kommt eine besondere Bedeutung zu. Bei bereits manifester Erkrankung ist der Dopamingehalt im Nucleus caudatus bereits um 70-80% verringert. Dies korreliert eng mit dem bereits großen Verlust dopaminergener Neuronen der Substantia nigra [22, 23]. Das deutet an, dass die Neurodegeneration zu diesem Zeitpunkt bereits zu weit fortgeschritten ist, um noch effektiv mit neuroprotektiven Verfahren ansetzen zu können. Deshalb hat es in der Vergangenheit vermehrt Versuche gegeben, Strategien zur früheren Erkennung der Erkrankung zu entwickeln. Um dies zu erreichen gilt es, Risikofaktoren zu identifizieren und in klinische Untersuchungen und Screenings zu integrieren.

Berg et al. teilen 2015 die Parkinsonerkrankung in 3 Stadien ein: Den präklinischen Morbus Parkinson, bei dem der neurodegenerative Prozess begonnen hat, aber keine klinischen Symptome oder Zeichen vorliegen, den prodromalen Morbus Parkinson, bei dem Symptome und Zeichen zwar vorhanden sind aber eine definierende Diagnose (noch) nicht ermöglichen und den klinischen Morbus Parkinson, dessen Diagnose nun vorhandene typische motorische Zeichen ermöglichen. Die Prodromalphase wird dabei charakterisiert durch nicht-motorische Marker. Hier sollen über einer Kombination aus Risikomarkern (z.B. männliches Geschlecht, Hyperechogenität der Substantia nigra, familiäre Vorbelastung oder Pestizidexposition) und Prodromalmarkern (z.B. REM-Schlaf-Verhaltensstörung, Hyposmie, Depression oder Obstipation) Personen identifiziert werden, die mit hoher Wahrscheinlichkeit (>80%) dem prodromalen Morbus Parkinson zuzuordnen sind [24].

Eine auf histologischen Untersuchungen basierende Einteilung in Stadien beschreiben Braak et al. (2003). Hier wird neben den präklinischen Stadien auch das vollständige Erkrankungsbild erfasst, basierend auf histopathologischen Kriterien [25]. Dabei beschreiben die Stadien 1 und 2 die präklinische Phase, betroffene Strukturen sind dabei u.a. Medulla oblongata, Pons, Bulbus olfactorius und Nucleus olfactorius, die Symptome können beispielsweise Riechverlust, autonome Dysfunktion oder REM-Schlaf-Verhaltensstörung sein. In den Stadien 3 und 4 kann normalerweise die Krankheit aufgrund motorischer Symptome diagnostiziert werden. Es finden sich unter den betroffenen Strukturen nun zusätzlich Substantia nigra, Mittelhirn und Vorderhirn. In sogenannten „Endstadien“ 5 und 6 ist schlussendlich der Neokortex betroffen, die Krankheit manifestiert sich umfassend bis hin zur Demenz [17].

Eine genauere Kenntnis über den Zeitpunkt des Auftretens erster Symptome oder Merkmale wäre hilfreich, um das Risiko einer zukünftigen Erkrankung möglichst frühzeitig zu entdecken. Leider gehen die in der Literatur beschriebenen Zeitspannen dafür weit auseinander. Für die präklinische Phase reichen sie von nur 4,6-6,5 Jahren [26] bis zu 30 Jahren, was einem Auftreten erster histologischer Veränderungen etwa zwischen dem 25. und 35. Lebensjahr entspräche [27].

Beobachtungen haben gezeigt, dass eine idiopathische Hyposmie bei erstgradig verwandten Personen von Patienten mit sporadisch aufgetretenem Morbus Parkinson mit einem um 13% erhöhten Risiko assoziiert ist, einen Morbus Parkinson zu entwickeln. Die Pathophysiologie der Riechstörung ist bisher weitestgehend unklar. Man geht sogar davon aus, dass (möglicherweise reaktiv) eher eine Verdopplung als eine Verminderung der Anzahl dopaminerger Neuronen in den Bulbi olfactorii bei Morbus Parkinson der Fall ist [28].

Auch Depressive Symptome gelten als prodromal Marker. Sie sind bei Morbus Parkinson deutlich häufiger als bei anderen Bewegungsstörungen und können schon Jahre vor den ersten motorischen Symptomen auftreten [29-31].

Bei weitgehend unbekannter Pathophysiologie weiß man, dass die Substantia nigra als betroffene Struktur normalerweise auch eine Rolle in den Schaltkreisen des REM- und non-REM-Schlafs spielt [32].

In den vergangenen Jahren haben sich ebenfalls die Zeichen verdichtet, dass eine REM-Schlaf-Verhaltensstörung einer neurodegenerativen Erkrankung um viele Jahre voraus gehen kann und mit zunehmender Dauer diese häufig nach sich zieht [33, 34] (s. auch Kapitel 1.3.3).

Bei bis zu 70% aller an Morbus Parkinson erkrankten Patienten besteht eine autonome Dysfunktion [32]. Oft scheint diese bereits zum Zeitpunkt der Diagnose zu bestehen. Studien belegen, dass eine Obstipation bzw. eine niedrige Stuhlfrequenz mit einem 2,5 bis 4,1-fach erhöhtem Risiko verbunden ist zu erkranken. Dies war bereits mindestens 10-20 Jahre vor Krankheitsbeginn messbar [35, 36], so dass eine chronische Obstipation als Risikofaktor dienen oder sogar als frühe Krankheitsmanifestation verstanden werden kann [37].

Neben den erwähnten nichtmotorischen prodromalen Markern, gibt es auch sogenannte Motorische prodromal Marker. Häufig können leichte motorische Symptome den eigentlichen motorischen Kardinalsymptomen voraus gehen. Die Symptome treten dabei eher intermittierend auf, manchmal auch nur bei Stress, und äußern sich beispielsweise als subtile Zeichen von Verlangsamung, Steifigkeit oder Probleme beim Schreiben von Hand [38].

Es gibt demnach inzwischen zahlreiche Merkmale und Symptome, die mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Entwicklung eines Morbus Parkinson assoziiert sind. Jedoch sind viele hinsichtlich der Erkrankung nur wenig spezifisch, so dass sie einzeln nur eine geringe Aussagekraft haben. In

Kombination jedoch besteht das Potential, mögliche Risikopatienten besser und früher zu erkennen.

Weil sie als prämotorische Marker in dieser Arbeit besonders mit einbezogen werden, soll an dieser Stelle nochmal detaillierter auf die Symptome Hyposmie, Depression und REM-Schlaf-Verhaltensstörung eingegangen werden.

1.3.1 Hyposmie

Eine Beeinträchtigung des Riechvermögens findet sich bei nahezu allen Patienten mit einem Idiopathischen Parkinson Syndrom (IPS) [39]. Diese Beeinträchtigung gehört zu den frühen Zeichen des Parkinson Syndroms. Es wird inzwischen davon ausgegangen, dass die Riechstörung einen prädiktiven Wert für die Entwicklung eines IPS darstellt [40].

Bei einer Untersuchung der Geruchswahrnehmung von erstgradig Verwandten von an Morbus Parkinson erkrankten Patienten wurden von 250 Teilnehmern 25 hyposmische und 23 normosmische Individuen ausgewählt. Es zeigte sich bei vier Teilnehmern mit eingeschränkter Geruchswahrnehmung eine dopaminerge Denervation in der Analyse mit Beta-CIT SPECT (vgl Kapitel 1.4) wovon zwei später einen Morbus Parkinson entwickelten, hingegen bei keinem der Gesunden. Das zeigt, dass eine Riechstörung der symptomatischen motorischen Parkinson-Erkrankung voraus gehen kann [41].

Eine weitere Studie beschrieb, dass bei den Testpersonen, die im letzten Viertel hinsichtlich ihrer Geruchsleistung lagen, die Odds Ratio für eine Neuerkrankung an Morbus Parkinson 5,2 (95% Konfidenzintervall 1,5–25,6) im Vergleich mit den ersten beiden Vierteln betrug. Auch hier zeigte sich, dass eine beeinträchtigte Geruchswahrnehmung gut zum Screening Werkzeug geeignet sein könnte um jene zu identifizieren, die ein hohes Risiko haben im späteren Verlauf an Morbus Parkinson zu erkranken [42].

Eine Hyposmie kann auch bei Patienten mit dementiellen Erkrankungen wie der Alzheimer-Krankheit auftreten und ermöglicht somit keine Unterscheidung zwischen den beiden Erkrankungen [43]. Unter den Parkinson Syndromen gilt die Riechstörung als relativ spezifisch für den Morbus Parkinson und die Lewy-Körper-Demenz, jedoch ist sie kein Merkmal der Multisystematrophie oder der progressiven supranukleären Blickparese [44].

Insgesamt ist die Hyposmie demnach nur wenig spezifisch hinsichtlich der Erkrankung an Morbus Parkinson. Die olfaktorische Testung für sich genommen wäre demnach eher ein effektives Screening eines neuroprotektiven Therapieansatzes mit einer krankheitsunspezifischen Zielsetzung[37].

1.3.2 Depression

Derzeit geht man davon aus, dass auch Depressionen einen biologischen Risikofaktor für die Parkinson-Erkrankung darstellen [45].

Leentjens et al. analysierten in einer Registerstudie die Daten von 105.416 Personen und fanden heraus, dass von ihnen zum Zeitpunkt ihrer Parkinson-Diagnose 9,2% eine Vorgeschichte hinsichtlich Depression hatten, wohingegen nur 4% der Kontrollpopulation eine solche Vorgeschichte aufwiesen ($p < 0,001$). Die Odds Ratio für eine Depression in der Vorgeschichte betrug 2,4 (95% Konfidenzintervall 2,1-2,7) [46].

Neben der Assoziation mit Depression gibt es auch klare Hinweise auf eine erhöhtes Risiko bei Menschen mit Angststörungen, an Morbus Parkinson zu erkranken [47].

Es gibt zudem Vermutungen, dass bestimmte vorbestehende Persönlichkeitszüge mit Morbus Parkinson assoziiert sind. Die Personen werden eher als nüchtern, zuverlässig und konservativ beschrieben, erreichen niedrigere absolute Werte bei Messungen des „Strebens nach Neuem“ (novelty-

seeking). Die Erfassung von Persönlichkeitszügen, die sich mit der Zeit verändern, könnte somit als Marker eines präklinischen Morbus Parkinson dienen [37, 48, 49].

1.3.3 REM-Schlaf-Verhaltensstörung

Man kann den Schlaf allgemein in REM-Schlaf (REM: Rapid Eye Movement) und non-REM-Schlaf unterteilen. Der REM-Schlaf ist gekennzeichnet durch den Tonusverlust von Skelettmuskulatur, der oberflächlich elektromyographisch messbar ist [50].

Unter dem Begriff der REM-Schlaf-Verhaltensstörung (englisch: REM sleep behaviour disorder, kurz: RBD) versteht man eine Parasomnie, die durch den Verlust der normalerweise während des REM-Schlafs bestehenden Atonie der Skelettmuskulatur gekennzeichnet ist. Mangels Erschlaffung der Muskulatur kommt es traumbegleitend zu ausgeprägter muskulärer Aktivität [50, 51].

Von einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung sind bevorzugt Männer betroffen. Sie tritt meist im Alter von 50 bis 65 Jahren zum ersten Mal auf, sie kann sich aber auch bereits im Kindesalter (hier meist als Symptom anderer Erkrankungen oder schädlicher Einflüsse) oder erst um das 80. Lebensjahr manifestieren. Verbal äußern sich die Betroffenen häufig durch Schreien oder Fluchen während der REM-Schlafphase. Es kommt zu komplexen motorischen Bewegungen, die auch zu Verletzungen führen können. Die begleitenden Träume handeln oft von Verfolgungen oder Angriffen durch andere Menschen oder Tiere, die motorischen Bewegungen spiegeln diese Inhalte wieder [52].

Die idiopathische REM-Schlaf-Verhaltensstörung gilt als Risikofaktor, eine neurodegenerative Erkrankung zu entwickeln. Schenck et al. beschrieben bei einer Untersuchung 5 Jahre nach Diagnose der REM-Schlaf-Verhaltensstörung einen Anteil von 38% mit Morbus Parkinson [53], beim 10 Jahres Follow-up sogar 65% mit einer neurodegenerativen Erkrankung [54]. Im Durchschnitt trat

die neurodegenerative Erkrankung 4 Jahre nach Diagnose, und sogar 12 Jahre nach Erscheinen der ersten Symptome einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung auf [53]. Ähnliche Ergebnisse erhielten Iranzo et al., hier erkrankten 45% der Studienteilnehmer durchschnittlich 11,5 Jahre nach Auftreten der ersten Symptome und 5,1 Jahre nach Diagnose einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung an einer neurodegenerativen Erkrankung [33]. Auch Postuma und Kollegen beschrieben ein ähnliches Risiko, eine neurodegenerative Erkrankung zu entwickeln. Sie ermittelten ein Risiko einer neurodegenerativen Erkrankung von 18% 5 Jahre nach Diagnose. Nach 10 Jahren waren es bereits 41%, nach 12 Jahren 52% [34].

Die REM-Schlaf-Verhaltensstörung ist nicht spezifisch für den Morbus Parkinson. Sie ist vielmehr mit verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen assoziiert. Demnach tritt sie bei Patienten mit Morbus Parkinson in 30% bis 58% [53, 55-57], bei Lewy-Körper-Demenz in 92% [58] und bei Multisystematrophie in 90% [59] der Fälle auf.

Die Zahlen legen nahe, dass sich die REM-Schlaf-Verhaltensstörung gut eignet, auf ihr neuroprotektive Therapieansätze zu gründen. Die lange Dauer zwischen den ersten Symptomen bis zur Manifestierung einer neurodegenerativen Erkrankung stellt ein zeitliches Fenster für mögliche Interventionen dar, macht es jedoch schwierig einen Endpunkt für klinische Studien zu finden. Zudem ist die Spezifität hinsichtlich neurodegenerativer Erkrankungen hoch, somit lässt sich die Größe möglicher Studien begrenzen [60].

Gegenwärtig gibt es nur begrenzt epidemiologische Studien über die REM-Schlaf-Verhaltensstörung, womit über die allgemeine Prävalenz keine konkrete Aussage gemacht werden kann. Man geht davon aus, dass die große Mehrheit der Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung ärztlich nicht vorstellig wird und somit auch nicht jenen zur Verfügung steht, die dieses Kollektiv zur möglichen neuroprotektiven Therapie heranziehen möchten [60].

1.4 Rolle bildgebender Verfahren, Transkranieller Ultraschall

Die klinische Diagnose eines Morbus Parkinson ist nicht immer einfach. Es können Merkmale im Vordergrund stehen, die Symptomen des Morbus Parkinson ähneln, ohne dass jedoch tatsächlich das nigrostriatale System betroffen ist, wie beispielsweise bei essentiellen Tremor oder Depression. Wenn also Unsicherheit bezüglich der Diagnose besteht, kann eine visuelle Untersuchung der Funktion des präsynaptischen dopaminergen Systems sinnvoll sein [14]. Die dabei zur Anwendung kommenden Verfahren sind PET (Positronen-Emissions-Tomographie) und SPECT (single photon emission computed tomography = Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie). Bei beiden Verfahren kommen Radionuklide zum Einsatz, die präsynaptische Dopamintransporter markieren, wobei für die klinische Routine nur der DATScan (Dopamintransporter-Scan) mittels SPECT zugelassen ist. Eine verminderte Aufnahme des Markers, die meist einseitig betont ist, gilt dabei als hinweisend auf Morbus Parkinson [14].

Besonders gering-invasive, weit verbreitete und kostengünstige Verfahren ohne den Einsatz radioaktiver Substanzen haben das vergleichsweise größere Potential, in der klinische Frühdiagnostik des Morbus Parkinson eine tragende Rolle einzunehmen [61]. Der transkranielle Ultraschall („transcranial sonography“, TCS) scheint diese Voraussetzungen zu erfüllen und spielt bereits heute international sowohl bei der Diagnostik sekundärer Parkinson-Syndrome (strukturelle Veränderungen), als auch bei der Diagnose von IPS eine wichtige Rolle, da für dieses eine Hyperechogenität der Substantia nigra charakteristisch ist [14]. Die SN-Hyperechogenität ist eine Level A Empfehlung der EFNS Leitlinien zur Unterstützung der Diagnose von M. Parkinson und dient der Unterscheidung von sekundärem und atypischem Parkinson [62].

1.4.1 Hyperechogenität der Substantia nigra

Als hyperechogen in der TCS gilt eine bestimmte Struktur im Hirnstamm oder den Basalganglien dann, wenn ihre planimetrisch erhobene Fläche größer ist als die in der Allgemeinbevölkerung oder wenn die Intensität des Ultraschallsignals gegenüber dem umgebenden Hirngewebe erhöht ist [14].

Bereits 1995 beschrieben Becker und Kollegen, dass eine Hyperechogenität der Substantia nigra gehäuft bei Patienten mit Morbus Parkinson vorkommt [63]. Weitere Untersuchungen bestätigten, dass es sich bei einer hyperechogenen Substantia nigra um einen typischen Befund handelt, der sich bei über 90% aller Patienten mit Morbus Parkinson findet [64, 65], aber auch etwa 9% der gesunden älteren Bevölkerung weisen laut Studienlage eine Hyperechogenität auf [66]. Vermutlich erkranken etwa 5% dieser gesunden Merkmalsträger in ihrem Leben an Morbus Parkinson [67]. Die Hyperechogenität der Substantia nigra kann bei Gesunden mit einer funktionellen Schädigung des nigrostriatalen Systems assoziiert sein, da genauere Untersuchungen bei einigen dieser gesunden Individuen eine verminderte striatale Aufnahme von [¹⁸F]-Dopa im PET-CT zeigten [66].

2007 untersuchten Schweitzer et al. das Merkmal Hyperechogenität hinsichtlich seiner Epidemiologie und fanden heraus, dass gesunde Probanden mit familiärer Vorbelastung bezüglich Morbus Parkinson, sowie männliche Probanden häufiger eine Hyperechogenität der Substantia nigra aufwiesen als jene ohne familiäre Vorbelastung oder jene weiblichen Geschlechts [68]. In einer anderen Studie kam man sogar zu dem Ergebnis, dass etwa 45% der erstgradig Verwandten von Parkinson-Patienten eine hyperechogene Substantia nigra aufwiesen [69]. Dies legt nahe, dass eine genetische Prädisposition hinsichtlich der Echogenität der Substantia nigra besteht. [68].

Außerdem wurde bereits eine hohe positive Korrelation (Spearman's rank correlation: $r=0,8$; $p=0,005$) zwischen der extrapyramidalen Symptomatik einer

Körperhälfte und des Ausmaßes der Hyperechogenität der korrespondierenden, kontralateralen Substantia nigra beschrieben [64, 70, 71].

Die Echogenität der Substantia nigra scheint im Gegensatz zu funktionellen Bildgebungsverfahren allerdings nicht mit Dauer oder Schwere der bestehenden Parkinson-Erkrankung zu korrelieren, sondern bleibt offenbar über sehr lange Zeiträume weitestgehend stabil [66, 72-74]. Deshalb kann dieser Parameter nicht dazu eingesetzt werden, die Progression der Erkrankung zu überwachen [14].

Eine prospektive 2011 veröffentlichte Studie ergab ein innerhalb von 3 Jahren nach Untersuchung 17-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko an Morbus Parkinson (95% Konfidenzintervall: 3.71-81.34) für Personen älter als 50 Jahre mit hyperechogener Substantia nigra gegenüber Teilnehmern mit normoechogenen Werten [75]. Nach 5 Jahren beschrieben die Autoren sogar ein um den Faktor 20,6 erhöhtes Risiko [76].

Die genaue Ursache der Hyperechogenität der Substantia nigra ist bislang unklar. Postmortal durchgeführte Untersuchungen bei Gesunden mit erhöhter Echogenität der Substantia nigra ergaben, dass diese mit einem erhöhten Eisengehalt des Gewebes korreliert. Das führt dazu, dass vermehrt reaktive Sauerstoffspezies (Sauerstoffradikale) gebildet werden und somit oxidativer Stress entsteht [77, 78]. Dieser kann zu Zellschäden führen und liefert damit eine Erklärung für den Funktionsverlust, der in PET-CT-Untersuchungen in diesem Zusammenhang beschrieben wurde [79]. Studien an Tieren haben bestätigt, dass ein erhöhter Eisengehalt zu einer Hyperechogenität der Substantia nigra führt [80]. Allerdings kann dies nicht als alleinige Erklärung für die Signalanhebung im TCS dienen, da sich andere eisenhaltige Strukturen wie der Globus pallidus oder der Nucleus ruber im TCS meistens gar nicht oder nur schwach echogen darstellen lassen [77]. Zusätzlich scheint eine negative Korrelation zwischen der Echogenität der Substantia nigra und ihrem Gehalt an Neuromelanin zu bestehen [78]. Neuromelanin ist ein Bestandteil dopaminergener Neurone. Im Rahmen der neuronalen Degeneration bei Morbus Parkinson

kommt es dementsprechend nur noch vermindert in der Substantia nigra vor [81], wohingegen die Echogenität in der Regel zunimmt. Den Eisenstoffwechsel bei Parkinson-Patienten beeinflusst zudem auch eine Immunreaktivität gegen Coeruloplasmin, dieses Protein ist unter anderem verantwortlich für den Transport von Eisen über die Zellmembran [82]. Ferner ist die Hyperechogenität mit vermehrter Mikroglia-Aktivität assoziiert [83].

Die Größe der echogenen Fläche der Substantia nigra korreliert mit einem früheren Erkrankungsalter an Morbus Parkinson bei Trägern der PARKIN-Mutation und beim Idiopathischen Parkinson-Syndrom [71, 84].

Die TCS erfüllt als Untersuchungsmethode die Voraussetzungen, als zusätzliches Instrument in der Diagnostik bei Personen mit Verdacht auf Morbus Parkinson eingesetzt zu werden. Besonders in der Frühdiagnostik erscheint eine Anwendung sinnvoll. Auf Grundlage von auf Morbus Parkinson hinweisenden Symptomen konnte in einer prospektiven Studie anhand der Ergebnisse der TCS ein idiopathisches Parkinson-Syndrom mit einem positiv prädiktiven Wert von 95% der Fälle korrekt vorhergesagt werden [85].

1.4.2 Assoziation zwischen Hyperechogenität der Substantia nigra und einzelnen Risikofaktoren

Eine Studie die die Zusammenhänge zwischen SN-Hyperechogenität und verminderter Riechleistung untersuchte fand heraus, dass 37% der Probanden einer Kohorte mit idiopathischer Hyposmie in der TCS auch zumindest einseitig eine Hyperechogenität der Substantia nigra aufwiesen. 50% dieser Individuen mit SN-Hyperechogenität zeigten bei einer SPECT-Untersuchung eine Verminderung der Dopaminrezeptoren, bei weiteren 20% wurde ein nur eine grenzwertige Aufnahme des Markers festgestellt [40]. Bei der Folgeuntersuchung vier Jahre später beschrieben die Autoren, dass bei 7% ein idiopathisches Parkinson-Syndrom neu aufgetreten sei und kommen zu dem

Schluss, dass die Kombination aus TCS und Riechdiagnostik eine vielversprechende Screening-Methode darstellt [86].

Auch bei Depression scheint das Merkmal SN-Hyperechogenität gehäuft vertreten zu sein. Gegenüber 9% Verbreitung in der älteren Allgemeinbevölkerung [66] wiesen bei einer Studie Personen mit Depression zu 39% und Personen mit Anpassungsstörung und milder Depression zu 33% eine SN-Hyperechogenität auf [87].

Ähnliche Resultate zeigten sich ebenfalls bei der Beobachtung der Assoziation mit einer idiopathischen REM-Schlaf-Verhaltensstörung. Hier fand sich auch ein erhöhter Anteil mit SN-Hyperechogenität von 37%, gegenüber 11% bei den Kontrollen [88, 89]. Eine Folgeuntersuchung bei der gleichen Studie ergab, dass nach zweieinhalb Jahren 30% der Probanden, die eingangs entweder in der SPECT oder der TCS auffällige Befunde aufwiesen, im Verlauf an einer neurodegenerativen Erkrankung erkrankt waren, wiederum 63% davon an idiopathischen Parkinson-Syndrom [89].

1.4.3 Andere Strukturen in der TCS

Neben der Substantia nigra gibt es auch andere Hirnstrukturen, bei denen Veränderungen durch Morbus Parkinson im Rahmen der TCS sichtbar gemacht werden können.

Die Mittellinie des mesencephalen Hirnstamms, auch Raphe genannt, lässt sich normalerweise als eine von anterior nach posterior verlaufende, hyperechogene, 1-2 mm breite Linie darstellen, die nach hinten durch das Aquädukt begrenzt ist [90]. Sie stellt sich normalerweise als hyperechogen mit oder ohne Unterbrechungen dar und ist nur bei etwa 10 % der Gesunden nicht sichtbar, also hypoechogen [91, 92]. Vor allem bei Individuen mit Morbus Parkinson und Depression ist die Raphe deutlich häufiger hypoechogen als bei jenen ohne Depression, das relative Risiko hierfür beträgt etwa 1,6 (95%

Konfidenzintervall 1,05-2,46) [65, 93, 94]. Das gemeinsame Auftreten einer reduzierten Echogenität der Raphe und einer Hyperechogenität der Substantia nigra bei Patienten mit Morbus Parkinson ist außerdem assoziiert mit einer der Krankheit vorausgegangenen Depression [95].

Ein anderer Faktor, der Diameter des dritten Ventrikels, scheint gut geeignet zu sein, Individuen mit idiopathischem Parkinson-Syndrom von jenen mit progressiver supranukleärer Blickparese zu unterscheiden, bei welchen der Diameter – zumindest im Verlauf der Erkrankung als Zeichen der rasch progredienten Mittelhirnatrophie - deutlich größer ist [96].

Die Weiten der Vorderhörner der Seitenventrikel und der Diameter des dritten Ventrikels sind ebenfalls aussagekräftig. So korreliert ihre Größe stark mit dem Alter und ist außerdem bei Probanden mit Morbus Parkinson und Demenz gegenüber jenen ohne Demenz signifikant erhöht [65].

1.5 Zielsetzung/Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, bereits bekannte und etablierte Größen die mittels TCS dargestellt werden können (Ventrikel, Hirnstamm Raphe, Substantia nigra) auf ihr Auftreten bei Trägern von Risikofaktoren, an Morbus Parkinson zu erkranken, zu untersuchen.

Folgende Fragen sollen dabei beantwortet werden:

- (1) Ist die Echogenität/Fläche der Substantia nigra (SN) bei Probanden mit Risikofaktoren für Parkinson im Vergleich zur gesunden Population signifikant erhöht?
- (2) Wie verhalten sich die Messgrößen Hirnstamm Raphe und Ventrikel im TCS in Bezug auf andere bekannte präklinische Marker und Risikofaktoren?
- (3) Wie verhalten sich die Parameter in Bezug auf das Alter?

2 Material und Methoden

2.1 Die TREND-Studie

TREND steht für Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von NeuroDegeneration. Hier soll eine Kohorte von 50-80-Jährigen so lange wie möglich (idealerweise bis zum Lebensende) begleitet werden, um Frühmarker neurodegenerativer Erkrankungen zu beobachten und zu identifizieren. Dabei wurden gezielt Studienteilnehmer akquiriert, die bereits mindestens eines der Risikomerkmale REM-Schlaf-Verhaltensstörung, Hyposmie oder Depression aufwiesen.

Als Zielvorgabe galt zunächst, gleich große Kohorten von etwa je 200 Probanden für jedes der drei Risikomerkmale und zusätzlich eine gleichgroße Kontrollgruppe zusammen zu stellen. Zur Akquise dieser Probanden wurden teilweise Teilnehmer aus anderen Studien angesprochen (Depression), aber auch viel Werbung über Print- und Rundfunkmedien unternommen, um ausreichend Freiwillige zu bekommen. Die potentiellen Probanden wurden telefonisch zunächst schon vorselektiert hinsichtlich des Aufweisens eines der drei Risikomerkmale und der Erfüllung aller sonstigen Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien.

Allgemeine Einschlusskriterien für die Studie waren ein Alter von 50 bis 80 Jahren, sowie die grundsätzliche Einwilligungsfähigkeit und das Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie. Für die Depressionskohorte wurde die Erfüllung der Kriterien einer depressiven Episode oder einer Dysthymie nach ICD 10 zu Grunde gelegt. Die Kriterien zum Einschluss in die Kohorte REM-Schlaf-Verhaltensstörung bestanden aus der Erfüllung der Kriterien für die Diagnose: a) Bewegung der Beine oder des Körpers assoziiert mit Traumaktivität, und b) einem der folgenden drei Kriterien:

(potentiell) gefährdendes Schlafverhalten, „Ausleben von Träumen“ oder Unterbrechung der Schlafkontinuität (ICDS 2001, [97]). Die Einschlusskriterien für die Kohorte mit idiopathischer Störung der Geruchswahrnehmung waren eine positive Anamnese hinsichtlich einer verminderten Geruchswahrnehmung in den letzten Jahren, der Ausschluss einer somatischen Ursache dieser Störung der Geruchswahrnehmung, wenn möglich durch eine HNO-ärztliche Abklärung, und ein pathologischer Riechtest (Sniffin Sticks [98]). In die Kohorte der symptomfreien Probanden wurde eingeschlossen, wer keines der zuvor genannten Kriterien erfüllte. Für weitere Details bezüglich der Kohorteneinteilung siehe Kapitel 2.3.

Ausschlusskriterien waren Beeinträchtigungen, die die Probanden von der Abgabe einer selbstständigen Einverständniserklärung abhalten, sowie andere Grunderkrankungen, die es dem Studienteilnehmer unmöglich machen, den erforderlichen Aufgaben im Rahmen der Studie nachzukommen und mit dem Studienarzt zu kommunizieren. Hinzu kam die Einnahme klassischer Neuroleptika oder von Valproat in den drei vorausgehenden Monaten oder einer anamnestischen Einnahmedauer von über drei Monaten. Auch ausgeschlossen wurden Probanden mit Einnahme von Benzodiazepam von mehr als der Äquivalenzdosis zu 1,5 mg Lorazepam/Tag. Als weitere Kriterien zum Ausschluss galten außerdem Demenz, Immobilität (Pflegestufe >1), kognitive Defizite welche nicht durch die bestehenden Symptome (z.B. Depression) zu erklären sind und konkrete Umzugspläne in eine Region außerhalb Baden-Württembergs.

2.2 Material

Die Studie wurde in Tübingen und in Stuttgart durchgeführt. In Tübingen fanden die Untersuchungen in Räumen der Sportmedizin, der Neurologie und des Wildermuth-Gymnasiums statt, in Stuttgart wurden Räumlichkeiten der

Volkshochschule und des Christlichen Vereins Junger Menschen (CVJM) genutzt. Insgesamt wurden so 715 Personen untersucht (vgl Abb. 2-1).

Die Probanden durchliefen dabei 5 Stationen in ca. dreieinhalb Stunden, ähnlich einem Zirkeltraining, dabei wechselten die Teilnehmer immer zeitgleich zwischen den einzelnen Stationen, Fragebögen konnten während kleiner Wartepausen ausgefüllt werden.

Der Parcours der einzelnen Untersuchungen sah dabei wie folgt aus:

1. Transkranielle Sonographie
2. Anamnese, Untersuchung, einschließlich UPDRS [99] und Blutentnahme
3. Riechprüfung mit Sniffin Sticks [98]
4. Bewegungsmessung
5. Neuropsychologische Testung

Die für diese Dissertation wichtigen Bestandteile der Untersuchungen werden im Folgenden näher erläutert.

2.2.1 Transkranielle Sonografie

Die Untersuchung mittels Ultraschallgerät im Rahmen der Studie erfolgte durch zwei erfahrene Untersucher. Bei der Untersuchung sitzt der Patient entweder auf einem Stuhl, der Oberkörper ist dabei um etwa 60° nach hinten geneigt und der Kopf aufgelegt, der Untersucher befindet sich am Kopfende des Stuhls oder er liegt auf einer Liege, der Untersucher befindet sich dann ebenfalls am Kopfende. Durchgeführt wurde die Untersuchung mit einem Schallkopf mit 2,5 MHz. Dieser besitzt 16 cm Eindringtiefe und eine Messempfindlichkeit von 45 dB (Gerät: Sonoline Elagra, Siemens, Erlangen).

Bei der Untersuchung wird der Schallkopf unter Zuhilfenahme eines Kontaktgels vor dem Ohr im Bereich der Schläfe aufgesetzt, wo die oberhalb des Jochbeinbogens gelegene Pars squamosa des Temporalknochens in der

Regel recht dünn ist und somit ein Schallfenster ermöglicht. Die Untersuchung der Probanden erfolgte in verschiedenen Ebenen. Durch die Ausrichtung des Schallkopfes parallel zur Orbito-Meatal-Ebene wird die Ebene des mesenzephalen Hirnstamms abgebildet. Ein Schwenken des Schallkopfes um etwa 10-20° ermöglicht die Einstellung der Ebene der Ventrikel. Diese beiden Ebenen gelten als Standardebenen bei der Untersuchung von Parkinson-Patienten.

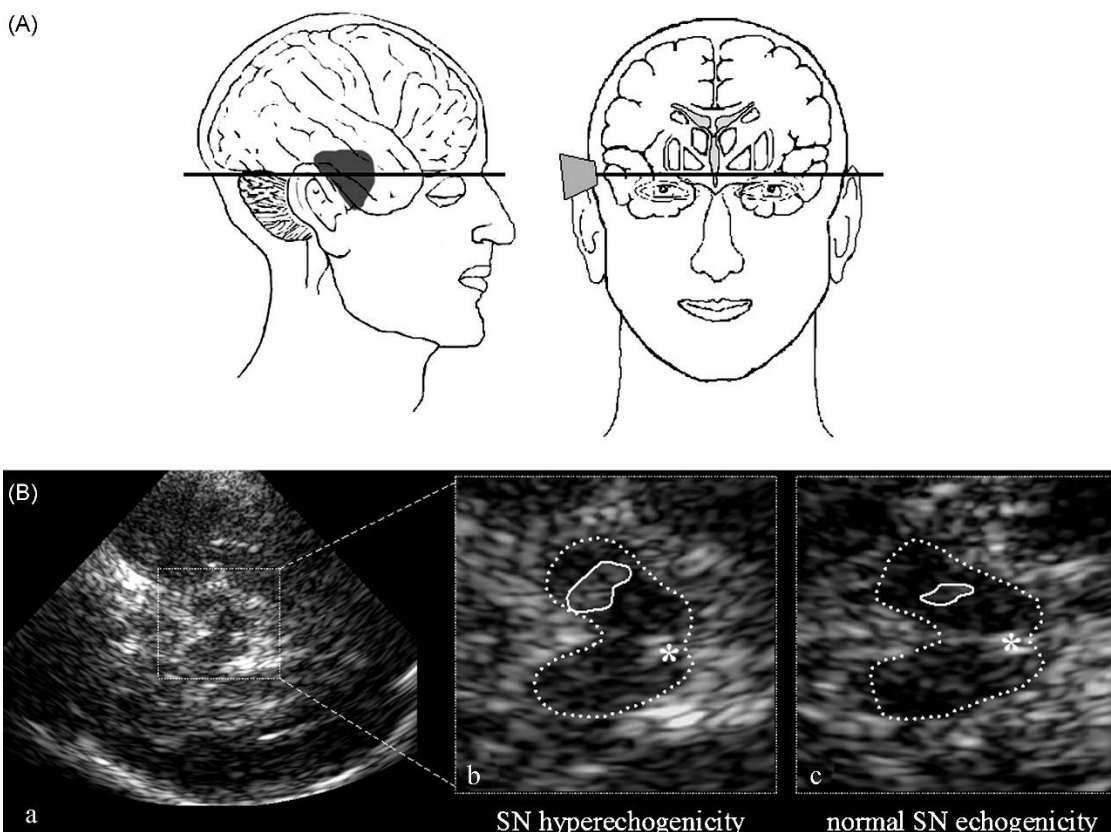


Abbildung 1: TCS des mesenzephalen Hirnstamms

A- Position des Schallkopfes bei der Darstellung des mesenzephalen Hirnstamms. **B-** Ebene des mesenzephalen Hirnstamms in der TCS. a) Hypoechogener Hirnstamm umgeben von den hyperechogenen Basalzisternen. b) Vergrößerter mesenzephaler Hirnstamm (gepunktete Linie) bei einem Proband mit hyperechogener SN (durchgezogene Linie). *Aquädukt. c) Vergrößerter mesenzephaler Hirnstamm (gepunktete Linie) bei einem Proband mit hypoechogener SN (durchgezogene Linie). *Aquädukt. (Aus: Inga Liepelt et al.; Neurobiology of Aging, Volume 32, Issue 9, 2011, 1599–1606)

Die Ebene des mesenzephalen Hirnstamms bildet einen nahezu axialen Schnitt durch das Mittelhirn ab. Die Hauptstruktur dieser Ebene bildet das schmetterlingsförmige Mittelhirn, das sich durch seine Hypoechogenität von den sehr echogenen basalen Zisternen abhebt.

Um die Echogenität von Strukturen zu quantifizieren, wurde in der Vergangenheit erfolglos versucht, allein die Signalhelligkeit als Maßstab zugrunde zu legen. Deshalb wurde in dieser Studie, wie auch allgemein üblich, sowohl ein semiquantitatives Verfahren, welches die visuelle Beurteilung der Echogenität von Strukturen im Vergleich zu ihrer Umgebung umfasste (Raphe und Substantia nigra: 0=nicht vorhanden, 1=gering, 2=mittel, 3=deutlich), als auch die planimetrische Bestimmung der jeweiligen Fläche durchgeführt. Hierbei wird zur Vermessung der Substantia nigra das Bild des mesenzephalen Hirnstamms an der Stelle angehalten, wo diese am größten erscheint. Dann wird das Areal 2 bis 3-fach vergrößert, die echogene Fläche der Substantia nigra mit dem Cursor manuell umfahren und somit automatisch das Flächenmaß errechnet. Die vorgenommene Vergrößerung vor der Vermessung ist dabei sehr hilfreich, da sie eine genauere Bestimmung der Fläche ermöglicht [14]. Die verwendeten Messdaten sind dabei immer diejenigen der ipsilateral gemessenen SN [100].

Die Substantia nigra wurde als hyperechogen (SN+) gewertet ab einschließlich einer Fläche von 0,25 cm². Dieser Wert entspricht ungefähr der 90%-Perzentile in der gesunden Normalbevölkerung. [67, 100].

Für die Raphe des Hirnstamms wurde zusätzlich zur o.g. 4-teiligen Einteilung der Echogenität in Referenz zu Strukturen der Umgebung eine zweite semiquantitative Erhebung durchgeführt, bei der die Untersucher eine visuelle Einteilung in den Status vornahmen mit 0=nicht vorhanden, 1=unterbrochen und 2=durchgängig [14, 100, 101].

In der Ventrikelebene, dargestellt durch leichtes Schwenken der Schallsonde nach oben, bis die beiden hyperechogenen Linien des Ependyms des Seitenventrikels sichtbar sind, können die Diameter des 3. Ventrikels und des

jeweiligen kontralateralen vorderen Seitenventrikels bestimmt werden [102]. Die Weite der Ventrikel steigt mit dem Alter, daher gilt als normale weite bei unter/über 60-jährigen $<7/ <10$ mm für den 3. Ventrikel bzw. $<17/ <20$ mm für die Seitenventrikel [100, 103].

Zusätzlich zur o.g. SN-Ebene, in der die Substantia nigra dem Untersucher am größten erschien, wurde bei der Erhebung in einer zweiten Ebene gemessen, der NR-Ebene, in der der Nucleus ruber am größten erschien. In beiden Ebenen wurden SN und NR planimetrisch bestimmt. Aus Gründen der Validierung werden sie in dieser Arbeit miteinander abgeglichen. Alle anderen verwendeten erhobenen Daten zur Substantia nigra stammen aus der SN-Ebene.

2.2.2 Sniffin Sticks

Die Testung des Riechvermögens im Rahmen der Studie erfolgte mittel des Sniffin Sticks Tests [98]. Hierbei wird die Riechleistung der Probanden in drei verschiedenen Testreihen untersucht, die die Leistungsfähigkeit hinsichtlich des Identifikations-, Detektions- und Diskriminationsvermögens untersuchen. Dabei werden den Testpersonen äußerlich gleich aussehende Filzstifte in zwei Zentimetern Entfernung für etwa drei Sekunden vor die Nase gehalten. Diese Filzstift-Rohlinge sind äußerlich identisch und sind statt mit einem Farbstoff, mit einem Geruchsstoff gefüllt.

Zur Bestimmung des Geruchsidentifikationsvermögens werden der zu untersuchenden Person 16 Stifte vorgehalten (vgl. Abbildung 2). Bei jedem gilt es, aus vier vorgegebenen Antwortmöglichkeiten die richtige zu erkennen. Die Identifikationsleistung geht als Zahl der richtigen Antworten in eine Gesamtsumme ein.



Abbildung 2: Identifikationstest aus der Sniffin Sticks Testreihe

(Aus: Hüttenbrink KB, Hummel T, Berg D, Gasser T, Hähner A: Olfactory dysfunction: common in later life and early warning of neurodegenerative disease. Dtsch Arztebl Int; 2013; 110(1-2): 1-7. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0001)

Das Detektionsvermögen wird anhand einer Verdünnungsreihe von 16 mit 1-Butanol gefüllten Stiften untersucht. Dafür muss bei jeder Stufe aus drei Stiften gewählt werden, von denen jeweils nur einer die Verdünnung enthält. Auf diese Art wird der Schwellen Wert insgesamt sieben Mal in aufsteigender und absteigender Reihenfolge ermittelt. Der Mittelwert der letzten vier Resultate geht dann in die Gesamtsumme ein.

Die Erfassung der Diskriminationsleistung erfolgt durch 16 Triplets von Geruchsstiften. Jedes Triplet enthält grundsätzlich den Gleichen Geruchsstoff, aber einer der Stifte unterscheidet sich dabei in der Intensität von den anderen

beiden. Die Diskriminationsleistung wird als Zahl der richtigen Antworten angegeben.

Damit ergibt sich aus jeder der drei Testreihen Identifikation, Detektion und Diskrimination ein Resultat von bis zu 16 Punkten. Die Summe daraus ergibt den TDI, der als Kennwert für das Riechvermögen gilt.

2.2.3 Mini mental Status Examination (MMSE)

Der Test dient der Einschätzung der kognitiven Fähigkeiten eines Patienten. Von den beiden Teilen erfordert der erste nur verbale Antworten auf Fragen bezüglich Orientierung, Merkfähigkeit und Aufmerksamkeit, die maximale Punktzahl beträgt 21. Im zweiten Teil muss der Patient Dinge benennen, verbale und schriftliche Aufforderungen befolgen, spontan einen Satz schreiben und ein Vieleck nachzeichnen. Hierfür gibt es bis zu 9 Punkte. Somit beträgt die maximal mögliche Punktzahl 30. Das Ergebnis besitzt dabei keine Spezifität für eine bestimmte demenzielle Erkrankung, sondern ermöglicht nur eine allgemeine Aussage über die kognitive Einschränkung. [104].

2.3 Definition der Kohorten

2.3.1 Allgemeine Beschreibung

Diese Arbeit befasst sich in erster Linie mit den drei Risikofaktoren Depression, Hyposmie und REM-Schlaf-Verhaltensstörung. Sie bilden auch die Grundlage der Einteilung der Kohorten, die im Folgenden noch näher erläutert wird. Aus der Definition der drei Risikofaktoren und der Kontrollgruppe ergeben sich insgesamt acht Gruppen. Darunter finden sich neben der Kontrollgruppe sieben verschiedene Gruppen, die in dieser Arbeit untersucht werden sollen. Hierfür

werden die Risikofaktoren zunächst einzeln für sich, dann aber auch in jeder möglichen Kombination aus zwei und schlussendlich alle drei Risikofaktoren gemeinsam betrachtet. Die Größe und Zusammenstellung der einzelnen Gruppen sind Abb. 2-1 zu entnehmen.

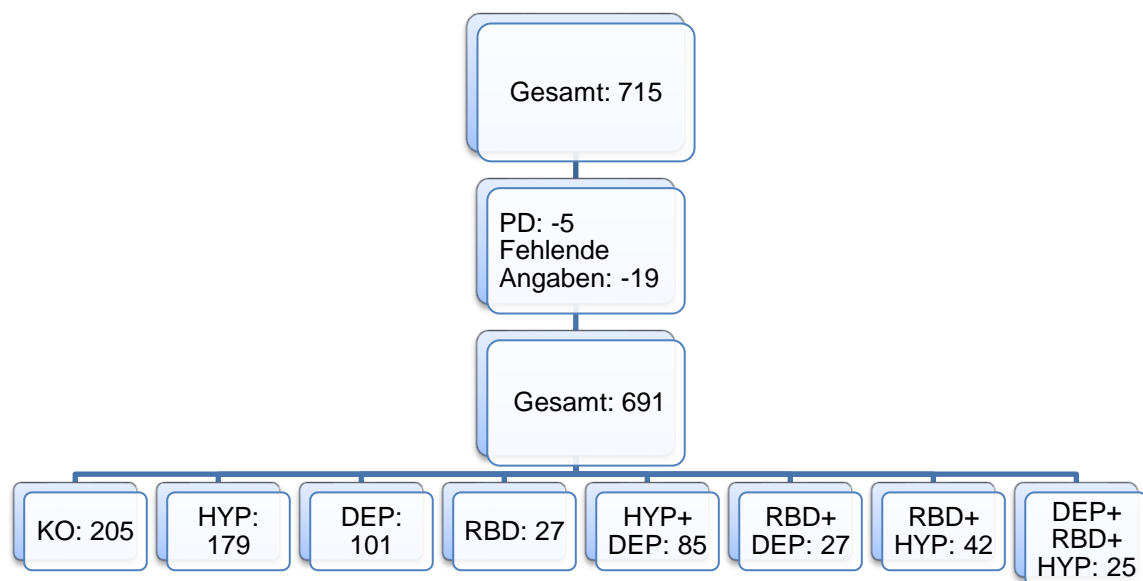


Abbildung 3: Anzahl der Probanden und Kohorteneinteilung

PD: Parkinson's Disease; KO: Kontrollgruppe; HYP: Probanden mit Hyposmie; DEP: Probanden mit Depression; RBD: Probanden mit Rapid Eye Movement (REM)-Schlaf-Störung; HYP+DEP: Probanden mit Hyposmie und Depression; RBD+DEP: Probanden mit Rapid Eye Movement (REM)-Schlaf-Störung und Depression; RBD+HYP: Probanden mit Rapid Eye Movement (REM)-Schlaf-Störung und Hyposmie; DEP+RBD+HYP: Probanden mit Depression, Rapid Eye Movement (REM)-Schlaf-Störung und Hyposmie.

2.3.2 Depression

In die Kohorte wurden Testpersonen eingeschlossen, die entweder aktuell oder in ihrer Vorgeschichte eine depressive Episode aufwiesen.

Als in ihrer Vorgeschichte belastet wurden Testpersonen angesehen, die in ihrer Vorgeschichte entweder an einer Depression oder einer depressiven Episode erkrankt waren, diese aber zum Untersuchungszeitpunkt nicht zwingend aufwiesen. Die Probanden wurden dafür anamnestisch befragt und bei Bejahen der Vorerkrankung der Depressions-Kohorte zugeordnet. Ein Teil (n=51) der Testpersonen mit Depression in der Vorgeschichte hatte zuvor bereits an einer Depressions-Studie (SALOME-Studie) teilgenommen, in deren Rahmen die Diagnose gestellt worden war und stellte sich nun für die TREND-Studie zur Verfügung.

Die Trennung zwischen unspezifischen Symptomen des Alters (z.B. Appetitlosigkeit oder Libidoverlust) und Depression ist besonders bei älteren Menschen nicht immer ganz einfach. Da die zu Untersuchende Zielpopulation zwischen 50 und 80 Jahren alt sein sollte, galt es, diesen Faktor besonders sorgfältig zu evaluieren. Um festzustellen, ob aktuell eine Depression vorlag, wurden deshalb die Fragebögen der drei Depressionsskalen BDI (Becks Depressionsinventar, deutsche Version) [105], GDS (Geriatric Depression Scale) [106] und ADS-L (Allgemeine Depressionsskala, lange Version) [107] eingesetzt. Als depressiv wurde dabei eingestuft, wer sowohl die Kriterien nach ICD-10, als auch nach DSM-IV erfüllte. Außerdem wurden Personen, die in mindestens zwei der Fragebögen die Cut-off-Werte ($BDI \geq 14$, $GDS \geq 6$ und $ADS-L \geq 24$) erreichten als depressiv verstimmt eingestuft und damit ebenfalls der Depressionskohorte zugeordnet.

2.3.3 Hyposmie

Testpersonen, die nach den Versuchsreihen für Identifikation, Detektion und Diskrimination mit den Sniffin Sticks einen TDI von 30 oder weniger aufwiesen, wurden definitionsgemäß als Hyposmiker eingestuft. Grundlage dieser Festlegung ist eine Studie von Hummel und Kollegen, die in einer breiten Feldstudie die 10%-Perzentile der Kohorte der 16-35-jährigen als allgemeinen Trennwert zwischen Normosmie und Hyposmie festlegten, welcher in ihrer Studie einem TDI von 30,3 entsprach [108].

2.3.4 REM-Schlaf-Verhaltensstörung

Zur Untersuchung einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung kam der Fragebogen „The REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire“ (RBDSQ) zum Einsatz [97]. In die Kohorte REM-Schlaf-Verhaltensstörung eingestuft wurden gemäß International Classification of Sleep Disorders (ICSD) von 2005 Personen, die

1. traumbezogene Bewegungen im Schlaf aufweisen (RBDSQ Frage 4)
und
2. mindestens ein weiteres der folgenden Kriterien erfüllen:
 - Schlafassoziiert potentiell selbst- oder fremdgefährdendes Verhalten (RBDSQ Frage 5)
 - Das Ausleben von Träumen (RBDSQ Fragen 6.1-6.4)
 - Erwachen aus dem Schlaf durch eigene Bewegungen (RBDSQ Frage7)

Außerdem mussten die in diese Kohorte eingestuften Probanden auch den Cut-off-Wert von fünf Punkten im Fragebogen erreichen. Laut einer Untersuchung von 2007 erreicht der Fragebogen durch die Kombination dieser Kriterien eine Sensitivität von 96% und einer Spezifität von 92% [97].

2.3.5 Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe wurde als das Fehlen jeglicher Diagnosen definiert.

2.4 Statistik und analytisches Vorgehen

Die statistischen Berechnungen erfolgten allesamt unter Zuhilfenahme von SPSS für Windows (Version 21.0). Die Normalverteilung kontinuierlicher Variablen wurde mittels Kolmogorov-Smirnov-Test getestet. Für folgende Variablen musste die Annahme einer Normalverteilung verworfen werden (Kolmogorov-Smirnov-Test: $p < .05$): Alter, Weite des 3. Ventrikels, Weite des rechten Vorderhorns, Weite des linken Vorderhorns, Fläche der SN rechts, Fläche der SN links, sowie N. ruber rechts und N. ruber links.

Da keine dieser metrischen Variablen eine Normalverteilung zeigt, wurde zur statistischen Prüfung von Gruppenunterschieden (Risikopatientengruppen vs. Kontrollgruppe) hinsichtlich dieser Variablen ein Mann-Whitney-U-Test verwendet. Als Effektstärke wurde r ($r = Z / \sqrt{n \cdot 0,5}$) berechnet und angegeben. Bei zwei metrischen Variablen wurde eine Spearman-Korrelation mit Rho als Korrelationskoeffizienten gerechnet.

Zur Überprüfung der Unabhängigkeit von zwei nominalen Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson verwendet. Außerdem wurde die Effektstärke von signifikanten Assoziationen zweier nominaler Variablen durch die Odds Ratio angegeben (Werte angegeben, wenn 1,0 nicht im 95%Konfidenzintervall liegt).

Da sich die Kohorte Depression hinsichtlich des Alters und Geschlechts, sowie die Kohorte Hyposmie hinsichtlich des Alters signifikant von der Kontrollkohorte unterscheiden, wurden für diese Gruppenvergleiche zusätzlich alle Berechnungen nochmals nach einem erfolgten „Matching“ durchgeführt (s. Ergebnisteil). Das Matching der Gruppen anhand von Alter und/oder Geschlecht hatte zum Ziel diese Gruppen vergleichbar hinsichtlich dieser Faktoren zu machen (Unterschied $p > .1$), damit bei der statistischen Testung in anschließenden gematchten Gruppenvergleichen der Einfluss dieser Faktoren weitgehend ausgeschlossen werden konnte. Die relative Größe (%) der gematchten Stichprobengröße ist jeweils angegeben.

Als Signifikanzniveau wurde bei den Berechnungen ein p-Wert von $\leq 0,05$ zu Grunde gelegt.

Insgesamt handelt es sich um eine explorative Arbeit der Zusammenhänge einer Vielzahl von Hirnstrukturen (TCS-Maße) und Gruppen von Risikopatienten, daher wurde auf eine Korrektur des α -Niveaus aufgrund der multiplen Testsituation (z.B. durch Bonferroni-Korrektur) verzichtet.

3 Ergebnisse

3.1 Demographie der Kohorte

Die Gesamtzahl der Studienteilnehmer betrug 715 Personen, davon 378 Frauen und 337 Männer. Das Durchschnittsalter aller Teilnehmer lag bei 63,79 (Median: 64,36). Das Durchschnittsalter der männlichen Probanden bei 64,11 (Median: 64,27) und das der weiblichen Probanden bei 63,49 Jahren (Median: 64,41). Die Teilnehmer waren zum Untersuchungszeitpunkt zwischen 49 und 81 Jahren alt.

Abbildung 4 zeigt die Altersverteilung der Teilnehmer der TREND-Studie nach Geschlechtern. Eine Normalverteilung war hier nicht gegeben. Die weiblichen Teilnehmer waren im Mittel jünger als die männlichen, jedoch nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test $p=0,318$).

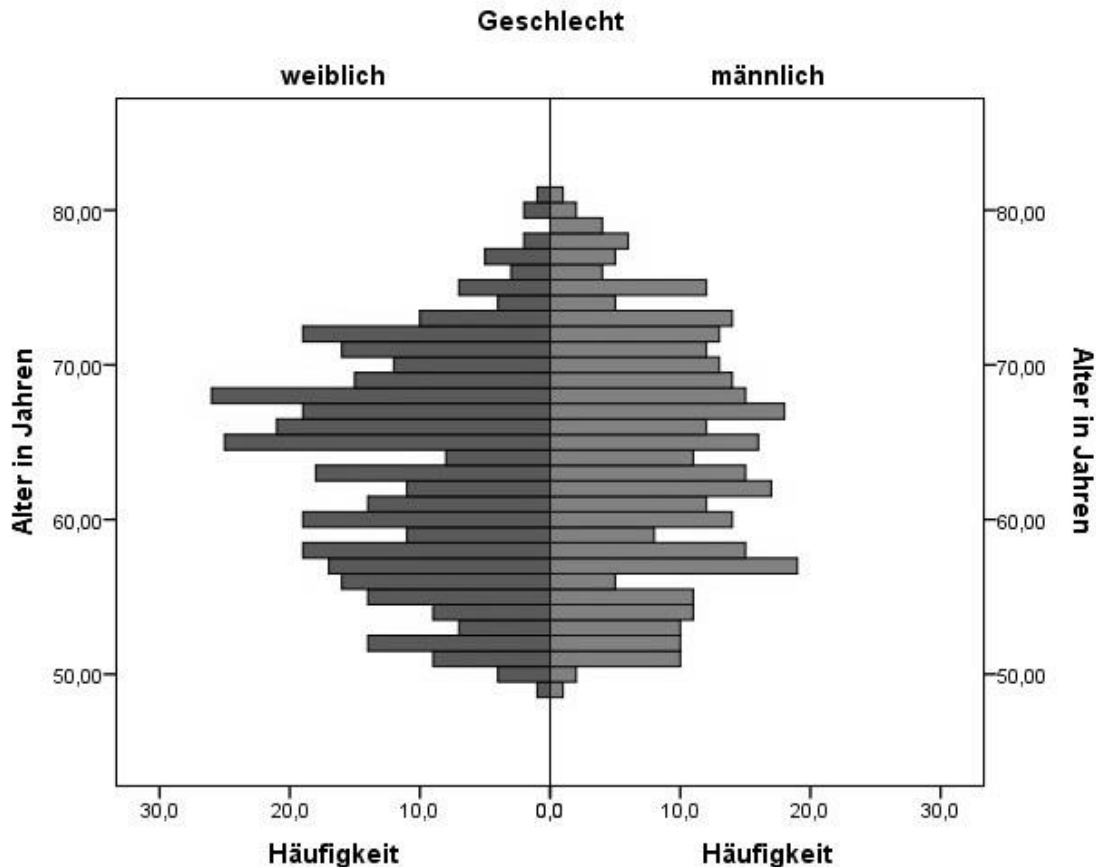


Abbildung 4: Altersverteilung der Gesamtstichprobe nach Geschlechtern

Tabelle 1 veranschaulicht die demografischen Daten der Gesamtteilnehmer und der beiden Geschlechter mit Blick auf Alter, Depressivität, kognitiver Leistungsfähigkeit und Bildung. Die Frauen in der TREND-Studie wiesen gegenüber den Männern eine höhere Depressivität ($p<0,001$), eine etwas bessere kognitive Leitungsfähigkeit ($p=0,005$) und eine geringere Ausbildungszeit ($p<0,001$) auf.

		Alter	BDI	MMSE	Schul/ Ausbildungsjahre
Gesamt	N	715	701	714	715
	Mittelwert	63,79	8,11	28,80	14,50
	Min	49	0	19	7
	Max	81	42	30	71
	SD	7,31	6,83	1,24	3,87
Weiblich	N	378	368	377	378
	Mittelwert	63,49	9,14	28,94	13,70
	Min	49	0	25	7
	Max	80	42	30	20
	SD	6,98	7,20	1,06	2,87
Männlich	N	337	333	337	337
	Mittelwert	64,11	6,97	28,64	15,40
	Min	50	0	19	8
	Max	81	38	30	71
	SD	7,23	6,21	1,40	4,59

Tabelle 1: Demografische und klinische Daten für alle Teilnehmer und nach Geschlecht.

BDI: Becks Depressions Inventar; MMSE: Mini Mental State Examination N=Anzahl, SD=Standardabweichung.

3.2 Geschlechtsunterschiede der TCS-Maße verschiedener Hirnstrukturen

TCS Maß	Weiblich		Männlich		p-Wert
	MW	SD	MW	SD	
3. Ventr. v.r.	5,27	1,80	5,26	1,92	0,959
3. Ventr. v.l.	5,49	1,77	5,53	1,93	0,883
re Vorderhorn	17,79	2,57	17,84	2,68	0,826
li Vorderhorn	17,35	2,65	17,45	2,56	0,952
Fläche SN re	0,22	0,08	0,23	0,10	0,433
Fläche SN li	0,24	0,10	0,25	0,10	0,086
Fläche NR re	0,09	0,06	0,10	0,03	0,666
Fläche NR li	0,10	0,03	0,11	0,04	0,108

Tabelle 2: Geschlechtsunterschiede der metrischen TCS-Maße 3. Ventrikel, Vorderhörner, SN und NR

Bei den metrischen Werten aus der TCS fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern.

TCS Maß			weiblich	männlich	Chi-Quadrat- Test Kontrollen vs. RF, p-Wert	Odds Ratio (95% KI)
Echogenität Raphe 01 vs. 23	von rechts	0/1	103	65	0,006*	1,668 (1,160;2,401)
		2/3	208	219		
	von links	0/1	101	60	0,001*	1,877 (1,291; 2,730)
		2/3	191	213		
SN Echog. 3 vs. 0- 2	rechts	0-2	281	253	0,453	
		3	31	34		
	links	0-2	257	245	0,855	
		3	33	33		
SN mind. einseitig Status 3		0-2	337	291	0,252	
		3	41	46		
SN >0,24 cm ²	rechts	SN-	222	192	0,260	
		SN+	90	95		
	links	SN-	193	162	0,042*	1,425 (1,013; 2,004)
		SN+	97	116		
SN >0,24 cm ² mind. Einseitig		SN-	249	195	0,028*	1,406 (1,038; 1,904)
		SN+	129	142		
Status Raphe v. re	nicht vorhanden		20	7	0,029*	2,619 (1,075; 6,379)
	Unterbrochen		156	143		
	Unterbrochen		156	143	0,667	
	Durchgängig		136	134		
	nicht vorhanden		20	7	0,019*	2,815 (1,152;6,877)
	Durchgängig		136	134		
Status Raphe v. li	nicht vorhanden		19	6	0,015*	3,094 (1,197;7,998)
	Unterbrochen		130	127		
	Unterbrochen		130	127	0,990	
	Durchgängig		143	140		
	nicht vorhanden		19	6	0,014*	3,100 (1,203; 7,992)
	Durchgängig		143	140		

Tabelle 3: Geschlechtsunterschiede bei den als numerische Variablen erhobenen TCS Maßen

Bei den als numerische Variablen erhobenen TCS Maßen fanden sich teilweise signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Bei männlichen

Probanden wurde die Echogenität der Raphe signifikant häufiger als hoch eingestuft (Raphe von rechts gemessen $p=0,006$, bzw. von links $p=0,001$), die Odds Ratio hierfür beträgt 1,668 (95% KI 1,160; 2,401) bzw. 1,877 (95% KI 1,291; 2,730).

Außerdem wiesen männlichen Probanden um den Faktor 1,406 (95% KI 1,038; 1,904) signifikant häufiger ($p=0,028$) das Kriterium mindestens einseitig SN+ auf (Fläche der Substantia nigra $>0,24 \text{ cm}^2$).

Im Vergleich des Status der Raphe wurden männliche Probanden jeweils beidseits im Vergleich der Stadien 0 und 1 häufiger als unterbrochen (von rechts: $p= 0,029$, Odds Ratio 2,619 (95% KI 1,075; 6,379); von links: $p=0,015$; Odds Ratio 3,094 (95% KI 1,197;7,998)), bzw. im Vergleich der Stadien 0 und 2 signifikant häufiger als durchgängig eingestuft (von rechts: $p= 0,019$, Odds Ratio 2,815 (95% KI 1,152;6,877); von links: $p=0,014$; Odds Ratio 3,100 (95% KI 1,203; 7,992)).

Kohorte	weiblich	männlich	Chi-Quadrat-Test Kontrollen vs. RF, p-Wert	Odds Ratio (95% KI)
Kontrollen	106	99		
Depression	65	36	0,036*	0,593 (0,363; 0,969)
Hyposmie	92	87	0,952	
RBD	16	11	0,460	
Hyp+Dep	45	40	0,848	
RBD+Dep	10	17	0,152	
RBD+Hyp	17	25	0,185	
Hyp+Dep+RBD	12	13	0,726	
1 RF	173	134	0,301	
2 RF	72	82	0,353	

Tabelle 4: Vergleich der Kohorten mit den Kontrollen hinsichtlich der Geschlechterverteilung

Beim Vergleich Risikogruppen versus Kontrollen hinsichtlich der Geschlechterverteilung zeigte sich, dass in der Depressionskohorte signifikant weniger männliche Probanden waren (Chi-Quadrat-Test, $p=0,036$), die Odds

Ratio beträgt 0,593 (95% KI 0,363; 0,969). Bei den anderen Risikogruppen fand sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich mit den Kontrollen.

3.3 Altersunterschiede der TCS-Maße verschiedener Hirnstrukturen

TCS Maß	Rho	p-Wert
3. Ventr. v.r.	0,438	<0,001*
3. Ventr. v.l.	0,418	<0,001*
re Vorderhorn	0,290	<0,001*
li Vorderhorn	0,284	<0,001*
Fläche SN re	0,143	<0,001*
Fläche SN li	0,084	0,045*
Fläche NR re	0,033	0,422
Fläche NR li	0,018	0,670

Tabelle 5: Spearman-Korrelation zwischen Alter und metrischem TCS-Maß

Es erfolgte die Erhebung einer Spearman-Korrelation zwischen Alter und metrischem TCS-Maß. Dabei zeigte sich, dass sowohl bei der Erhebung des 3. Ventrikels, als auch bei den Seitenventrikeln eine signifikante positive Korrelation vorliegt ($p < 0,001$). Die Effektstärke hierfür war beim 3. Ventrikel mit Rho 0,438 bzw. 0,418 noch deutlich stärker als bei den Seitenventrikeln mit 0,290 bzw. 0,284.

Auch bzgl. der Fläche der SN zeigte sich eine signifikant positive Korrelation zwischen Alter und Größe der Fläche (rechts $p < 0,001$, bzw. links $p = 0,045$), die Effektstärke Rho hierfür war 0,143 (rechts) bzw. 0,084 (links) und entsprach einem schwachen Effekt.

TCS Maß			Mittelwert	SD	Effektstärke r	p-Wert (Mann-Whitney-U-Test)
Echogenität Raphe 01 vs. 23	von rechts	0/1	63,00	7,14		0,290
		2/3	63,79	7,33		
	von links	0/1	62,98	7,18		0,319
		2/3	63,73	7,28		
SN Echog. 3 vs. 0-2	rechts	0-2	63,58	7,24		0,826
		3	63,74	7,91		
	links	0-2	63,58	7,25		0,856
		3	63,32	7,73		
SN mind. einseitig Status 3		0-2	63,84	7,26		0,707
		3	63,40	7,70		
SN >0,24 cm ²	rechts	SN-	63,03	7,27	0,120	0,003*
		SN+	64,87	7,27		
	links	SN-	63,13	7,28		0,094
		SN+	64,25	7,29		
SN >0,24 cm ² mind. Einseitig		SN-	63,44	7,27		0,101
		SN+	64,36	7,36		
Status Raphe v. re	nicht vorhanden		64,11	7,82		0,552
	unterbrochen		63,45	7,28		
	unterbrochen		63,45	7,28		0,931
	durchgängig		63,60	7,26		
	nicht vorhanden		64,11	7,82		0,523
	durchgängig		63,60	7,26		
Status Raphe v. li	nicht vorhanden		65,32	7,36		0,210
	unterbrochen		63,42	7,14		
	unterbrochen		63,42	7,14		0,804
	durchgängig		63,39	7,37		
	nicht vorhanden		65,32	7,36		0,178
	durchgängig		63,39	7,37		

Tabelle 6: Verhalten numerischer Variablen hinsichtlich des Alters

Die Betrachtung der verschiedenen als numerische Variable erhobenen Maße aus der TCS zeigte hinsichtlich des Alters nur bei einer Gruppe signifikante Unterschiede. So waren die als SN+ rechts (>0,24 cm²) eingestuft Individuen

signifikant älter (MW 64,87), als die als SN- eingestuften Individuen (MW 63,03; $p=0,003$). Die Effektstärke r betrug 0,120 und entsprach einem schwachen Effekt. Ein gleicher Trend zeigte sich auch bei der Messung der linken SN (MW SN+ 63,13; MW SN- 64,25) und bei der Erhebung der mindestens einseitig SN+-Individuen (MW SN+ 63,44; MW SN- 64,36), jedoch ohne statistische Signifikanz.

Auch beim Vergleich der Altersmittelwerte beim Status der Raphe zeigten sich die Individuen mit der Einstufung „nicht vorhanden“ von beiden Seiten jeweils älter als „unterbrochen“ oder „durchgängig“ eingestufte Individuen, aber ebenfalls ohne statistische Signifikanz.

Kohorten	Mittelwert	SD	Effektstärke r	p-Wert Unterschied zu Kontrollen
Kontrollen	63,26	6,67		1
Depression	60,63	7,51	0,186	0,001*
Hyposmie	65,43	7,27	0,154	0,003*
RBD	64,41	8,35		0,447
Hyp+Dep	63,86	6,76		0,494
RBD+Dep	61,15	6,49		0,109
RBD+Hyp	65,24	7,76		0,100
Hyp+Dep+RBD	64,64	7,72		0,513
1 RF	63,76	7,74		0,482
2 RF	63,76	7,08		0,528

Tabelle 7: Vergleich von Kohorten mit Kontrollen auf Unterschiede beim Alter

Beim Vergleich Risikogruppen versus Kontrollen hinsichtlich des Alters zeigte sich, dass die Depressionskohorte signifikant jünger war (MW 60,63) als die Kontrollen (MW 63,26, Mann-Whitney-U-Test $p= 0,001$) und die Hyposmiekohorte signifikant älter war (MW 65,43, $p= 0,003$). Die Effektstärke r hierfür betrug 0,186 (Depression), bzw. 0,154 (Hyposmie) und entsprach jeweils einem schwachen Effekt. Bei den anderen Risikogruppen fand sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich mit den Kontrollen.

3.4 TCS-Befunde der Gruppen mit einem Risikofaktor im Vergleich mit den Kontrollen

3.4.1 Substantia Nigra

Weder die semiquantitative Erfassung der Echogenität noch in der Ausmessung der Fläche der Substantia nigra wiesen signifikante Unterschiede beim Vergleich zwischen den Kohorten mit einem Risikofaktor und der Kontrollgruppe auf. Auch das Matching nach Alter und Geschlecht (Depressionskohorte) und nur Alter (Hyposmiekohorte) brachte keine signifikanten Ergebnisse.

Die in Tabelle 8 aufgeführten Kreuztabellen zeigen, dass die Verteilung der im semiquantitativen Verfahren bestimmten Hyperechogenität der SN bei den Kohorten mit einem Risikofaktor nicht signifikant von der Verteilung bei den Kontrollen abwich (Kein signifikantes Ergebnis im Chi-Quadrat-Test).

	Echogenität der SN rechts		Echogenität der SN links		Mind. einseitig 3	
	0-2	3	0-2	3	0-2	3
Kontrollen	148	19	144	19	152	24
Depression	98	10	75	9	80	14
Kontrollen	148	19	144	19	152	24
Hyposmie	139	19	128	20	137	25
Kontrollen	148	19	144	19	152	24
RBD	18	3	18	3	19	3
Kontrollen	148	19	144	19	152	24
1 RF	237	32	221	32	236	42

Tabelle 8: Verteilung der Echogenitätsstufen 3 (hoch) im Vergleich zu 0-2 (nicht vorhanden bis mittel) in den Untersuchten Kohorten mit einem Risikofaktor

Auch fanden sich Individuen mit einer planimetrisch hyperechogenen SN (ab 0,25 cm²) nicht signifikant häufiger in den Kohorten mit Risikomerkmalssträgern im Vergleich zu den Kontrollen, auch nicht in den Kohorten nach Matching von Alter und Geschlecht.

Es fiel allerdings auf, dass bei allen Gruppen von Risikomerkmalssträgern die Fläche der linken Substantia nigra im Mittel größer ausfiel als die der rechten Seite, bei den Kontrollen fand sich dieser Unterschied nicht (vgl. Tabellen unten).

Fläche SN in cm ²		Depression	Kontrollen	p-Wert
Fläche SN re	MW	0,21	0,24	0,055
Fläche SN li		0,24	0,25	0,303
Matching Alter+Geschlecht		Depression	Kontrollen	p-Wert
Fläche SN re	MW	0,21	0,23	0,148
Fläche SN li		0,24	0,25	0,234

Tabelle 9: Fläche der SN in cm², Vergleich Depressionskohorte und Kontrollen

Fläche SN in cm ²		Hyposmie	Kontrollen	p-Wert
Fläche SN re	MW	0,22	0,24	0,469
Fläche SN li		0,25	0,25	0,870
Matching Alter		Hyposmie	Kontrollen	p-Wert
Fläche SN re	MW	0,22	0,24	0,347
Fläche SN li		0,25	0,25	0,845

Tabelle 10: Fläche der SN in cm², Vergleich Hyposmiekohorte und Kontrollen

		REM-Schlaf-Verhaltensstörung	Kontrollen	p-Wert
Fläche SN re	MW	0,22	0,24	0,709
Fläche SN li	MW	0,27	0,25	0,444

Tabelle 11: Fläche der SN in cm², Vergleich Kohorte mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung und Kontrollen

		1Risikofaktor	Kontrollen	p-Wert
Fläche SN re	MW	0,22	0,24	0,161
Fläche SN li	MW	0,25	0,25	0,839

Tabelle 12: Fläche der SN in cm², Vergleich aller Testpersonen mit genau einem Risikofaktor und Kontrollen

3.4.2 Ventrikel

Bei der Vermessung der Ventrikel wiesen die Kontrollen im Mittel größere Werte als die Merkmalsträger mit Depression auf. So war der 3. Ventrikel von rechts gemessen 6,8%, von links 9,5% und gemittelt 7,5% größer als bei den Merkmalsträgern mit Depression. Bei der Weite der Vorderhörner waren es lediglich 2,8% (rechts) bzw. 0,8% (links).

Signifikant war dieser Unterschied bei den Werten des 3. Ventrikels von links ($p=0,014$) und der gemittelten Weite des 3. Ventrikels ($p=0,044$). Die Effektstärke r lag bei 0,147 bzw. 0,118 und entsprach einem schwachen Effekt. Nach Alters- und Geschlechts-Matching (82,7% der vorherigen Stichprobe) zeigte sich diese Signifikanz nicht mehr ($p=0,144$ bzw. $p=0,375$).

	Weite 3.Ventrikel v. rechts.	Weite 3. Ventrikel v. links.	Weite 3. Ventrikel gemittelt	Weite Vorderhorn rechts	Weite Vorderhorn links
Kontrollen	5,04	5,28	5,15	17,53	17,03
Depression	4,72	4,82	4,79	17,05	16,89
p-Wert	0,093	0,014	0,044	0,050	0,970
Effektstärke r		0,147	0,118		
Kontrollen gematcht	4,78	5,07	4,93	17,30	16,83
Depression gematcht	4,72	4,82	4,79	17,05	16,89
p-Wert	0,694	0,144	0,375	0,190	0,615
Effektstärke r					

Tabelle 13: Mittelwerte der Weiten der Ventrikel, Vergleich Depressionskohorte und Kontrollen

Die Merkmalsträger mit Hyposmie zeigten im Mittel alle signifikant größere Ventrikelweiten als die Kontrollen. So war der 3. Ventrikel von rechts gemessen 10,9%, von links 11,4% und gemittelt 11,8% größer. Bei der Weite der Vorderhörner waren es 5,4% (rechts) bzw. 6,3% (links). Die Effektstärke r lag zwischen 0,193 und 0,219 und entsprach einem schwächeren Effekt. Nach Alters-Matching (92,7% der vorherigen Stichprobe) ließ der Unterschied im Mittel etwas nach (vgl. Tabelle), jedoch blieb der Unterschied bei allen Ventrikelweiten signifikant und die Effektstärke lag zwischen $r=0,115$ und $r=0,195$ und entsprach einem schwächeren Effekt.

	Weite 3.Ventrikel v. rechts.	Weite 3. Ventrikel v. links.	Weite 3. Ventrikel gemittelt	Weite Vorderhorn rechts	Weite Vorderhorn links
Kontrollen	5,04	5,28	5,15	17,53	17,03
Hyposmie	5,59	5,88	5,76	18,47	18,11
p-Wert	0,008	0,005	0,002	0,004	<0,001
Effektstärke r	0,139	0,151	0,163	0,159	0,219
Kontrollen gematcht	5,13	5,42	5,26	17,70	17,17
Hyposmie gematcht	5,59	5,88	5,76	18,47	18,11
p-Wert	0,035	0,039	0,015	0,029	0,001
Effektstärke r	0,115	0,114	0,132	0,124	0,195

Tabelle 14: Mittelwerte der Weiten der Ventrikel, Vergleich Hyposmiekohorte und Kontrollen

Die Gruppe mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung zeigte hinsichtlich des 3. Ventrikels gemittelt 11,1% größere Werte, allerdings war dieser Unterschied nicht statistisch signifikant. Bei den Seitenventrikeln waren die Werte rechts größer, links kleiner als bei den Kontrollen, auch hier ohne statistische Signifikanz.

	Weite 3.Ventrikel v. rechts.	Weite 3. Ventrikel v. links.	Weite 3. Ventrikel gemittelt	Weite Vorderhorn rechts	Weite Vorderhorn links
Kontrollen	5,04	5,28	5,15	17,53	17,03
RBD	5,56	5,87	5,72	18,12	16,3
p-Wert	0,282	0,115	0,148	0,316	0,230

Tabelle 15: Mittelwerte der Weiten der Ventrikel, Vergleich Kohorte mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung und Kontrollen

Bei allen Trägern eines Risikofaktors zeigten sich im Mittel weitere Ventrikel bei den Risikomerkmalesträgern. So war der 3. Ventrikel von rechts gemessen 5,2%, von links 4,9% und gemittelt 5,6% größer. Bei der Weite der Vorderhörner waren es 2,5% (rechts) bzw. 3,1% (links). Nur bei der Weite des linken Vorderhorns war dies mit $p=0,014$ signifikant. Die Effektstärke r betrug 0,116 und entsprach einem schwachen Effekt.

	Weite 3.Ventrikel v. rechts.	Weite 3. Ventrikel v. links.	Weite 3. Ventrikel gemittelt	Weite Vorderhorn rechts	Weite Vorderhorn links
Kontrollen	5,04	5,28	5,15	17,53	17,03
1 RF	5,30	5,54	5,44	17,96	17,56
p-Wert	0,217	0,261	0,134	0,221	0,014
Effektstärke r					0,116

Tabelle 16: Mittelwerte der Weiten der Ventrikel, Vergleich aller Testpersonen mit genau einem Risikofaktor und Kontrollen

Des Weiteren stellte man bei näherer Betrachtung fest, dass die Werte des 3. Ventrikels, die von links gemessen wurden und die Weite des rechten Vorderhorns durchgehend größer ausfielen als die zugehörige Gegenseite.

3.4.3 Raphe

Beim Vergleich der Kontrollen mit den Trägern eines Risikofaktors wurden in einem Chi-Quadrat-Test jeweils zwei der drei sich aus dem Status ergebenden Möglichkeiten in allen drei verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten gegenübergestellt. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Kontrollen und Trägern eines Risikofaktors hinsichtlich des Status, auch nach Matching hinsichtlich Alter und Geschlecht zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse.

Außerdem wurde die Echogenität der Raphe in vier verschiedene Stufen eingeteilt (0=nicht vorhanden, 1=gering, 2= mittel, 3=deutlich) und für die Berechnung im Chi-Quadrat-Test zu zwei Paaren zusammengefasst. Es zeigt sich, dass die Kontrollen gegenüber der Depressionskohorte (v. rechts $p=0,003$, von links $p<0,001$) der Hyposmiekohorte (beidseitig $p=0,006$) und der Kohorte aller Träger eines Risikofaktors (von rechts $p=0,002$, von links $p=0,001$) signifikant häufiger eine Hyperechogenität der Raphe aufwiesen.

Die Odds Ratio betrug dafür bei der Depressionskohorte 2,463 (95% KI 1,348; 4,504) bzw. 3,067 (95% KI 1,656; 5,681), bei der Hyposmiekohorte 2,123 (95% KI 1,238; 3,636) bzw. 2,174 (95% KI 1,245; 3,802) und für die Kohorte aller Träger eines Risikofaktors (1RF) 2,112 (95% KI 1,294; 3,448) bzw. 2,366 (95% KI 1,428; 3,919).

Das Matching von Alter und Geschlecht der Depressionskohorte führte ähnlichen Ergebnissen mit $p=0,012$ bzw $p=0,002$ und einer Odds Ratio von 2,247 (95% KI 1,188; 4,255) bzw. 2,725 (95% KI 1,412; 5,236).

Auch das Matching des Alters der Hyposmiekohorte führte zu sehr ähnlichen Ergebnissen mit $p=0,009$ bzw. $p=0,008$ und Odds Ratio 2,119 (95% KI 1,202; 3,731) bzw. 2,198 (95% KI 1,220; 3,933).

Die Kohorte mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung unterschied sich nicht signifikant von der Kontrollgruppe.

Echogenität		Depression	Kontrollen	p-Wert	Odds Ratio(95% KI)
Raphe v. rechts	0/1	29	27	0,003	2,463 (1,348; 4,504)
	2/3	61	140		
Raphe v. links	0/1	30	25	<0,001	3,067 (1,656; 5,681)
	2/3	54	138		
Matching Alter+Geschlecht		Depression	Kontrollen	p-Wert	Odds Ratio(95% KI)
Raphe v. rechts	0/1	29	22	0,012	2,247 (1,188; 4,255)
	2/3	61	104		
Raphe v. links	0/1	30	20	0,002	2,725 (1,412; 5,236)
	2/3	54	98		

Tabelle 17: Echogenität der Raphe, Vergleich Depressionskohorte und Kontrollen

Echogenität		Hyposmie	Kontrollen	p-Wert	Odds Ratio(95% KI)
Raphe v. rechts	0/1	45	27	0,006	2,123 (1,238; 3,636)
	2/3	110	140		
Raphe v. links	0/1	41	25	0,006	2,174 (1,245; 3,802)
	2/3	104	138		
Matching Alter		Hyposmie	Kontrollen	p-Wert	Odds Ratio(95% KI)
Raphe v. rechts	0/1	45	23	0,009	2,119 (1,202; 3,731)
	2/3	110	119		
Raphe v. links	0/1	41	21	0,008	2,198 (1,220; 3,933)
	2/3	104	1117		

Tabelle 18: Echogenität der Raphe, Vergleich Hyposmiekohorte und Kontrollen

Echogenität		RBD	Kontrollen	p-Wert	Odds Ratio(95% KI)
Raphe v. rechts	0/1	3	27	0,824	-
	2/3	18	140		
Raphe v. links	0/1	4	25	0,661	-
	2/3	14	138		

Tabelle 19: Echogenität der Raphe, Vergleich Kohorte mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung und Kontrollen

Echogenität		1 RF	Kontrollen	p-Wert	Odds Ratio(95% KI)
Raphe v. rechts	0/1	77	27	0,002	2,112 (1,294; 3,448)
	2/3	189	140		
Raphe v. links	0/1	75	25	0,001	2,366 (1,428; 3,919)
	2/3	175	138		

Tabelle 20: Echogenität der Raphe, Vergleich aller Testpersonen mit genau einem Risikofaktor und Kontrollen

3.5 Gruppen mit zwei oder drei Risikofaktoren im Vergleich mit den Kontrollen

3.5.1 Substantia Nigra

Die Echogenität der Substantia nigra wies auch bei den Kohorten mit zwei oder drei Risikofaktoren keine signifikanten Unterschiede gegenüber der Kontrollgruppe auf.

Tabelle 21 zeigt, dass die Verteilung der im semiquantitativen Verfahren bestimmten Hyperechogenität der SN bei den Kohorten mit mehreren Risikofaktoren nicht signifikant von der Verteilung bei den Kontrollen abwich. Insgesamt war die Anzahl der als hyperechogen eingestufteten Individuen sehr gering.

	Echogenität der SN von rechts		Echogenität der SN von links	
	0 bis 2	3	0 bis 2	3
Kontrollen	186	19	186	19
Hyp.+Dep.	82	3	80	5
Kontrollen	186	19	186	19
RBD+Dep.	25	2	25	2
Kontrollen	186	19	186	19
RBD+Hyp.	41	1	39	3
Kontrollen	186	19	186	19
2 RF	148	6	144	10
Kontrollen	186	19	186	19
Dep.+Hyp.+RBD	24	1	24	1

Tabelle 21: Verteilung der Echogenitätsstufen 3 (hoch) im Vergleich von 0-2 (nicht vorhanden bis mittel) und in den Untersuchten Kohorten mit 2 oder mehr Risikofaktoren

Keine Signifikanz fand sich abermals hinsichtlich der Verteilung der ausgemessenen Fläche der Substantia nigra. Wie bereits zuvor beschrieben fiel auf, dass bei allen Gruppen von Risikomerkmalssträgern die Fläche der linken Substantia nigra im Mittel etwas größer ausfiel als die der rechten Seite.

Auch fanden sich Individuen mit einer planimetrisch hyperechogenen SN (ab 0,25 cm²) nicht signifikant häufiger in den Kohorten mit Risikomerkmalssträgern im Vergleich zu den Kontrollen.

	Hyposmie+Depression	Kontrollen	p-Wert
Fläche SN re Mittelwert	0,23	0,24	0,787
Fläche SN li Mittelwert	0,24	0,25	0,636

Tabelle 22: Fläche der SN in cm², Vergleich der Kohorte mit Hyposmie sowie Depression und Kontrollen

		RBD+Depression	Kontrollen	p-Wert
Fläche SN re	Mittelwert	0,24	0,24	0,756
Fläche SN li	Mittelwert	0,28	0,25	0,238

Tabelle 23: Fläche der SN in cm², Vergleich der Kohorte mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung sowie Depression und Kontrollen

		RBD+Hyposmie	Kontrollen	p-Wert
Fläche SN re	Mittelwert	0,20	0,24	0,105
Fläche SN li	Mittelwert	0,23	0,25	0,673

Tabelle 24: Fläche der SN in cm², Vergleich der Kohorte mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung sowie Hyposmie und Kontrollen

		2 Risikofaktoren	Kontrollen	p-Wert
Fläche SN re	Mittelwert	0,22	0,24	0,523
Fläche SN li	Mittelwert	0,24	0,25	0,648

Tabelle 25: Fläche der SN in cm², Vergleich aller Testpersonen mit genau zwei Risikofaktoren und Kontrollen

		Dep.+Hyp.+RBD	Kontrollen	p-Wert
Fläche SN re	Mittelwert	0,21	0,24	0,489
Fläche SN li	Mittelwert	0,25	0,25	0,373

Tabelle 26: Fläche der SN in cm², Vergleich der Kohorte mit drei Risikofaktoren und Kontrollen

3.5.2 Ventrikel

Die Gruppe mit Hyposmie und Depression wies im Vergleich mit den Kontrollen im Mittel durchgehend größere Weiten der Ventrikel auf, so war der 3. Ventrikel von rechts gemessen 9,7%, von links 9,7% und gemittelt 10,1% größer. Bei der Weite der Vorderhörner waren es 3,1% (rechts) bzw. 3,9% (links). Allerdings lag keine statistische Signifikanz vor.

	Weite 3.Ventrikel v. rechts.	Weite 3. Ventrikel v. links.	Weite 3. Ventrikel gemittelt	Weite Vorderhorn rechts	Weite Vorderhorn links
Kontrollen	5,04	5,28	5,15	17,53	17,03
Hyp.+Dep.	5,53	5,79	5,67	18,08	17,69
p-Wert	0,11	0,188	0,110	0,407	0,065

Tabelle 27: Mittelwerte der Weiten der Ventrikel, Vergleich der Kohorte mit Hyposmie sowie Depression und Kontrollen

Die Weite der Ventrikel war bei der Gruppe der Testpersonen mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung und Depression im Mittel kleiner als die der Kontrollgruppe, jedoch war dies statistisch nicht signifikant. So ist der 3. Ventrikel von rechts gemessen 10,9%, von links 6,8% und gemittelt 7,2% kleiner. Bei der Weite der Vorderhörner waren es 2,5% (rechts) bzw. 0,3% (links).

	Weite 3.Ventrikel v. rechts.	Weite 3. Ventrikel v. links.	Weite 3. Ventrikel gemittelt	Weite Vorderhorn rechts	Weite Vorderhorn links
Kontrollen	5,04	5,28	5,15	17,53	17,03
RBD+Dep.	4,49	4,92	4,78	17,10	16,98
p-Wert	0,081	0,378	0,189	0,261	0,973

Tabelle 28: Mittelwerte der Weiten der Ventrikel, Vergleich der Kohorte mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung sowie Depression und Kontrollen

Die Kohorte mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung und Hyposmie wies signifikant höhere Werte für die Weite des 3. Ventrikels, sowie für das rechte Vorderhorn auf. So war der 3. Ventrikel von rechts gemessen 15,1% ($p=0,020$), von links 11,2% ($p=0,030$) und gemittelt 13,2% ($p=0,013$) größer. Die Effektstärke r betrug 0,153, 0,144 und 0,162 und entsprach einem schwachen Effekt. Bei der Weite der Vorderhörner waren es 1,4% (rechts, nicht signifikant) bzw. 4,0% (links, $p=0,034$). Die Effektstärke r für links betrug 0,145 und entsprach damit einem schwachen Effekt.

	Weite 3.Ventrikel v. rechts.	Weite 3. Ventrikel v. links.	Weite 3. Ventrikel gemittelt	Weite Vorderhorn rechts	Weite Vorderhorn links
Kontrollen	5,04	5,28	5,16	17,53	17,03
RBD+Hyp..	5,80	5,87	5,84	17,78	17,71
p-Wert	0,020	0,030	0,013	0,728	0,034
Effektst. r	0,153	0,144	0,162		0,145

Tabelle 29: Mittelwerte der Weiten der Ventrikel, Vergleich Kohorte mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung sowie Hyposmie und Kontrollen

Bei der Zusammenfassung aller Gruppen mit zwei Risikofaktoren ergab sich ein gemischtes Bild. Im Schnitt waren die Ventrikel der Risikogruppe in allen Fällen weiter, so war der 3. Ventrikel von rechts gemessen 8,1%, von links 7,8% und gemittelt 8,5% größer. Bei der Weite der Vorderhörner waren es 1,8% (rechts) bzw. 3,3% (links). Einen signifikanten Unterschied gab es allerdings nur beim linken Vorderhorn mit $p=0,028$, die Effektstärke $r=0,124$ entsprach einem schwachen Effekt.

	Weite 3.Ventrikel v. rechts.	Weite 3. Ventrikel v. links.	Weite 3. Ventrikel gemittelt	Weite Vorderhorn rechts	Weite Vorderhorn links
Kontrollen	5,04	5,28	5,15	17,53	17,03
2 RF	5,45	5,69	5,59	17,85	17,60
p-Wert	0,117	0,111	0,075	0,699	0,028
Effektst. r					0,124

Tabelle 30: Mittelwerte der Weiten der Ventrikel, Vergleich aller Testpersonen mit zwei Risikofaktoren und Kontrollen

Der Vergleich der Kohorte mit den drei Risikomerkmale Hyposmie, Depression und REM-Schlaf-Verhaltensstörung mit der Kontrollgruppe ergab für alle Ventrikel im Mittel etwas größere Werte für die Risikogruppe, allerdings ohne statistische Signifikanz. So war der 3. Ventrikel von rechts gemessen 5,2%, von links 3,0% und gemittelt 4,1% größer. Bei der Weite der Vorderhörner waren es 3,8% (rechts) bzw. 3,5% (links).

	Weite 3.Ventrikel v. rechts.	Weite 3. Ventrikel v. links.	Weite 3. Ventrikel gemittelt	Weite Vorderhorn rechts	Weite Vorderhorn links
Kontrollen	5,04	5,28	5,15	17,53	17,03
Dep.+Hyp.+RBD	5,30	5,44	5,36	18,20	17,63
p-Wert	0,585	0,510	0,593	0,217	0,081

Tabelle 31: Mittelwerte der Weiten der Ventrikel, Vergleich der Testpersonen mit drei Risikofaktoren und Kontrollen

3.5.3 Raphe

Im Gegensatz zu den Trägern eines Risikofaktors, unterschieden sich die Kohorten mit mehreren Risikofaktoren zumindest teilweise signifikant von den Kontrollen hinsichtlich des Status der Raphe. Dies kam bei der Kohorte mit Hyposmie und Depression zum Ausdruck. Bei den Kontrollen kam der Status 2 (durchgängig) im Vergleich zum Status 0 (nicht vorhanden) mit $p=0,009$ signifikant häufiger vor. Die Odds Ratio beträgt 3,145 (95% KI 1,293; 7,653). Gleiches galt für den Abgleich des Status 2 mit dem Status 1 (unterbrochen), wo ersterer ebenfalls signifikant häufiger bei den Kontrollen vorkam ($p=0,018$). Die Odds Ratio lag bei 1,637 (95% KI 1,086; 2,470). Im Vergleich des Status 0 mit dem Status 1 ließ sich anhand der Zahlen ähnliches erkennen, der Unterschied war allerdings nicht statistisch signifikant.

	Hyp.+Dep.	Kontrollen	p-Wert	Odds Ratio(95% KI)
Status Raphe 0	11	11	0,141	-
	76	146		
Status Raphe 2	11	11	0,009	3,145 (1,293; 7,653)
	55	173		
Status Raphe 1	76	146	0,018	1,637 (1,086; 2,470)
	55	173		

Tabelle 32: Status der Raphe, Vergleich der Kohorte mit Hyposmie und Depression mit den Kontrollen

Die Kohorte mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung und Depression unterschied sich nicht signifikant von der Kontrollgruppe mit Blick auf den Status der Raphe.

	RBD+Dep.	Kontrollen	p-Wert	Odds Ratio(95% KI)
Status Raphe 0	2	11	0,376	-
	1	146		
Status Raphe 2	17	173	0,441	-
	0	11		
Status Raphe 1	13	146	0,798	-
	2	173		

Tabelle 33: Status der Raphe, Vergleich der Kohorte mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung und Depression mit den Kontrollen

Auch der Vergleich der Kohorte mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung und Hyposmie mit der Kontrollgruppe wies keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Status der Raphe auf.

	RBD+Hyp.	Kontrollen	p-Wert	Odds Ratio(95% KI)
Status Raphe 0	1	11	0,343	-
	1	146		
Status Raphe 2	35	173	0,439	-
	0	11		
Status Raphe 1	35	146	0,520	-
	2	173		

Tabelle 34: Status der Raphe, Vergleich der Kohorte mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung und Hyposmie mit den Kontrollen

Die Kohorte aller Träger von zwei Risikofaktoren zeigte bei Betrachtung des Status der Raphe zwar keine signifikanten Unterschiede gegenüber den Kontrollen. Jedoch ließ sich bei Betrachtung der Vergleiche der Stadien 0 und 2, sowie 1 und 2 erkennen, dass tendenziell der Status 2 (durchgängig) bei den Kontrollen häufiger auftrat.

	2 Risikofaktoren	Kontrollen	p-Wert	Odds Ratio(95% KI)
Status Raphe 0	14	11	0,334	-
	124	146		
Status Raphe 2	14	11	0,082	-
	107	173		
Status Raphe 1	124	146	0,067	-
	107	173		

Tabelle 35: Status der Raphe, Vergleich aller Testpersonen mit zwei Risikofaktoren mit den Kontrollen

Die Kontrollen wiesen den Status 2 (durchgängig) im Vergleich zum Status 0 (nicht vorhanden) mit $p=0,004$ signifikant häufiger auf als die Kohorte mit drei Risikofaktoren. Die Odds Ratio betrug 6,740 (95% KI 1,529; 29,731). Gleiches galt für den Abgleich des Status 2 mit dem Status 1 (unterbrochen), wo ersterer ebenfalls signifikant häufiger bei den Kontrollen vorkam ($p=0,001$). Die Odds Ratio lag bei 3,893 (95% KI 1,624; 9,333). Im Vergleich des Status 0 mit dem Status 1 ließ sich anhand der Zahlen wiederum eine Tendenz in die gleiche Richtung erkennen, der Unterschied war allerdings nicht statistisch signifikant.

	Dep.+Hyp.+RBD	Kontrollen	p-Wert	Odds Ratio(95% KI)
Status Raphe 0	3	11	0,421	
	23	146		
Status Raphe 2	3	11	0,004	6,740 (1,529; 29,731)
	7	173		
Status Raphe 1	23	146	0,001	3,893 (1,624; 9,333)
	7	173		

Tabelle 36: Status der Raphe, Vergleich der Kohorte mit drei Risikofaktoren mit den Kontrollen

Der Anteil der Individuen mit höherer Echogenität der Raphe fiel bei den Kontrollen mit $p<0,001$ (von rechts und von links gemessen) signifikant größer aus als bei der Gruppe mit Hyposmie und Depression (Odds Ratio rechts: 3,827; links: 4,503).

Echogenität		Hyp.+Dep.	Kontrollen	p-Wert	Odds Ratio(95% KI)
Raphe v. rechts	0/1	31	27	<0,001	3,827 (2,058;7,118)
	2/3	42	140		
Raphe v. links	0/1	31	25	<0,001	4,503 (2,380; 8,519)
	2/3	38	138		

Tabelle 37: Echogenität der Raphe, Vergleich der Kohorte mit Hyposmie und Depression mit den Kontrollen

Bei den Gruppen mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung und Depression, sowie REM-Schlaf-Verhaltensstörung und Hyposmie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich mit den Kontrollen. Bei genauerer Betrachtung kamen aber auch hier bei den Kontrollen höhere Einstufungen der Echogenität verhältnismäßig etwas häufiger vor als bei den Risikogruppen.

Echogenität		RBD+Dep.	Kontrollen	p-Wert	Odds Ratio(95% KI)
Raphe v. rechts	0/1	5	27	0,170	-
	2/3	12	140		
Raphe v. links	0/1	3	25	0,635	-
	2/3	12	138		

Tabelle 38: Echogenität der Raphe, Vergleich der Kohorte mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung und Depression mit den Kontrollen

Echogenität		RBD+Hyp	Kontrollen	p-Wert	Odds Ratio(95% KI)
Raphe v. rechts	0/1	9	27	0,180	-
	2/3	26	140		
Raphe v. links	0/1	10	25	0,076	-
	2/3	26	138		

Tabelle 39: Echogenität der Raphe, Vergleich der Kohorte mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung und Hyposmie mit den Kontrollen

Gegenüber der Kohorte aller Teilnehmer mit zwei Risikofaktoren unterschied sich die Kontrollgruppe mit $p < 0,001$ (von rechts und von links gemessen) hinsichtlich der Echogenität der Raphe signifikant (Odds Ratio rechts: 2,917; links: 3,196).

Echogenität		2 RF	Kontrollen	p-Wert	Odds Ratio(95% KI)
Raphe v. rechts	0/1	45	27	<0,001	2,917 (1,682; 5,058)
	2/3	80	140		
Raphe v. links	0/1	44	25	<0,001	3,196 (1,816; 5,623)
	2/3	76	138		

Tabelle 40: Echogenität der Raphe, Vergleich aller Testpersonen mit zwei Risikofaktoren mit den Kontrollen

Auch bei der Kohorte mit drei Risikofaktoren wurde die Kontrollgruppe mit $p=0,011$ (rechts) und $p=0,005$ (links) signifikant häufiger hinsichtlich der Echogenität höher eingestuft (Odds Ratio rechts 3,630; links 4,293).

Echogenität		3 RF	Kontrollen	p-Wert	Odds Ratio(95% KI)
Raphe v. rechts	0/1	7	27	0,011	3,630 (1,270; 10,373)
	2/3	10	140		
Raphe v. links	0/1	7	25	0,005	4,293 (1,464; 12,588)
	2/3	9	138		

Tabelle 41: Echogenität der Raphe, Vergleich der Kohorte mit drei Risikofaktoren mit den Kontrollen

3.6 Vergleich der Ebenen der Substantia nigra und des Nucleus ruber

Bei der Erhebung der Ultraschall-Messdaten wurde die Substantia nigra neben der sogenannten SN-Ebene, in welcher sie selbst dem Untersucher am größten erscheint, auch in der NR-Ebene gemessen, in der der Nucleus ruber dem Untersucher am größten erscheint.

Zur Verifikation der erhobenen Daten, dass also in der richtigen Ebene gemessen wurde, wurden die jeweils erhobenen Flächenmaße der beiden Strukturen in den beiden Ebenen auf statistische Unterschiede untersucht.

Die gemessenen Werte der Fläche der Substantia nigra unterschieden sich demnach für die Gesamtstichprobe signifikant zwischen den beiden Ebenen.

Das Gleiche galt für die ebenfalls in beiden Ebenen ermittelte Fläche des Nucleus ruber (vgl Tabelle 42 und Abbildungen 5 und 6). Das Signifikanzniveau lag dabei in allen 4 Fällen bei $p < 0,001$. Die Effektstärke Rho lag für die SN bei 0,252 bzw. 0,229, was einem schwachen bis mittleren Effekt entspricht, die Effektstärke für den NR lag bei 0,418 bzw. 0,424 was einem mittleren bis starken Effekt entspricht.

		Ebene SN	Ebene NR	p-Wert	Rho
Fläche SN re	Mittelwert	0,22	0,19	<0,001	0,252
Fläche SN li	Mittelwert	0,25	0,21	<0,001	0,229
Fläche NR re	Mittelwert	0,07	0,10	<0,001	0,418
Fläche NR li	Mittelwert	0,10	0,10	<0,001	0,424

Tabelle 42: Vergleich der Mittelwerte der SN und des NR zwischen den Ebenen SN und NR

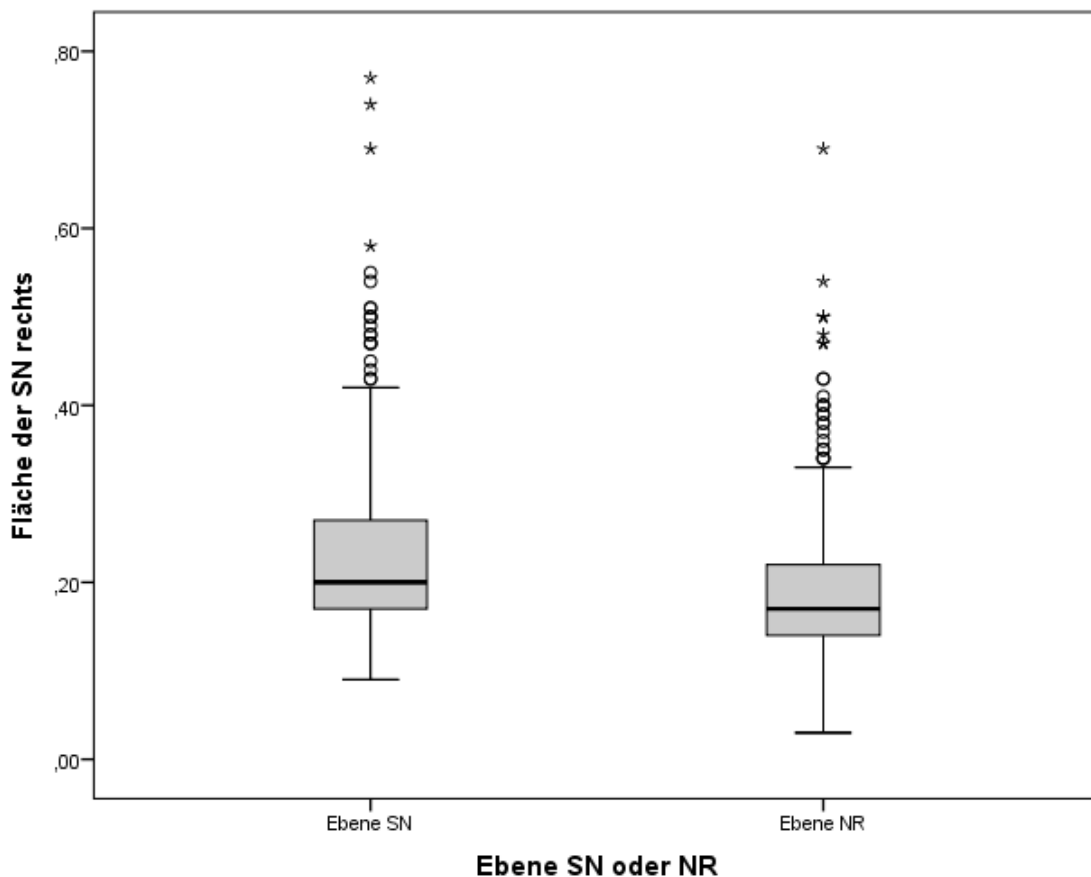


Abbildung 5: Vergleich der Fläche der SN in den Ebenen der Substantia nigra (SN) und des Nucleus ruber (NR) rechts

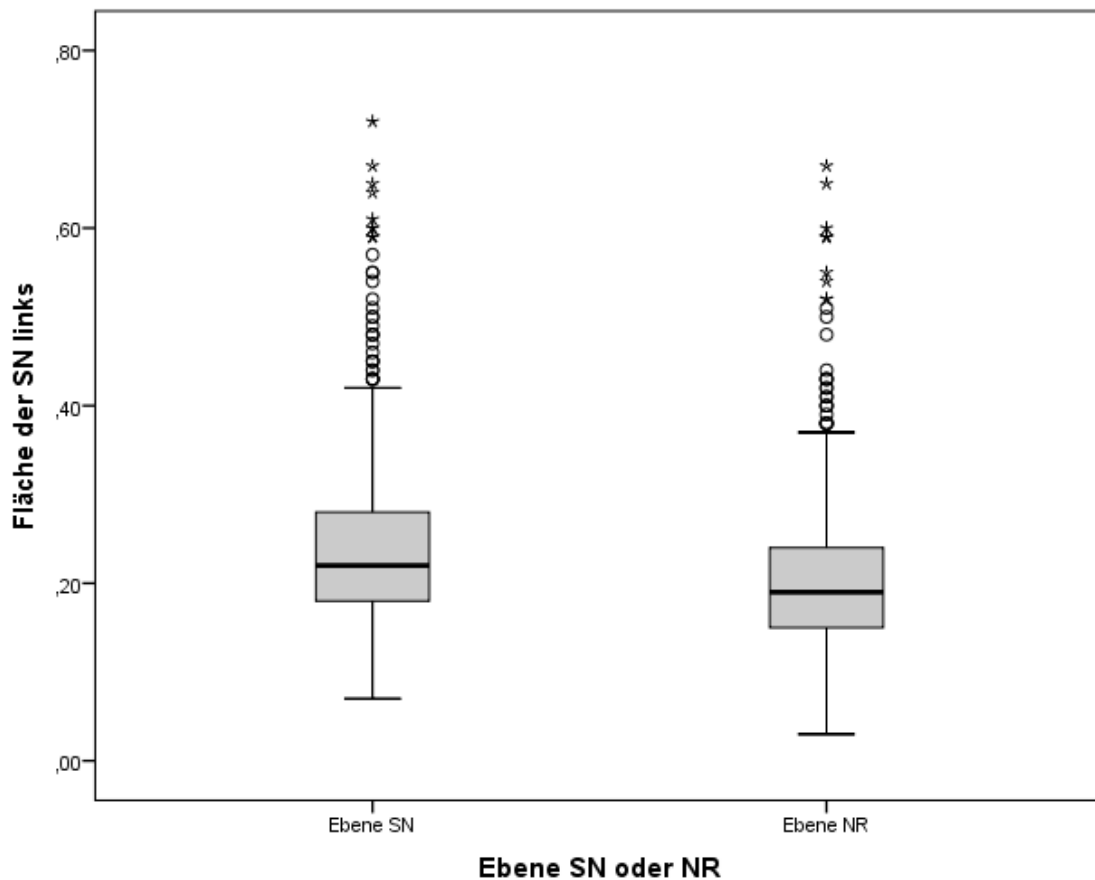


Abbildung 6: Vergleich der Fläche der SN in den Ebenen Substantia nigra (SN) und des Nucleus ruber (NR) links

Tabelle 43 zeigt außerdem, dass neben der Fläche auch die Echogenität von Substantia nigra und Nucleus ruber in den beiden Ebenen signifikant unterschiedlich bewertet wurde. Zu dieser Berechnung wurden die während der Messung festgehaltenen vier Echogenitätsklassifizierungen (0=nicht vorhanden, 1=gering, 2= mittel, 3=hoch) zu zwei Paaren zusammengefasst und in einem Chi-Quadrat-Test auf Unabhängigkeit gegenüber den beiden Ebenen getestet. Die errechnete Odds Ratio bestätigte, dass die Substantia nigra bei der Messung in der SN-Ebene häufiger als mittel- oder hoch echogen eingestuft wurde als in der NR-Ebene. Für den Nucleus ruber verhielt es sich genau umgekehrt.

Echogenität		Ebene SN	Ebene NR	p-Wert	Odds Ratio(95% KI)
SN re	0/1	69	136	<0,001	0,442 (0,323; 0,606)
	2/3	530	462		
SN li	0/1	63	103	0,001	0,558 (0,398; 0,783)
	2/3	505	461		
NR re	0/1	201	99	<0,001	2,565 (1,949; 3,375)
	2/3	395	499		
NR li	0/1	158	79	<0,001	2,383 (1,765; 3,219)
	2/3	407	485		

Tabelle 43: Vergleich der Echogenität der Substantia nigra in den beiden Ebenen SN und NR

3.7 Messunterschiede Tübingen-Stuttgart

Bei der Auswertung der Messwerte der Substantia nigra fiel auf, dass die in Stuttgart erhobenen Werte sich von denen in Tübingen unterschieden.

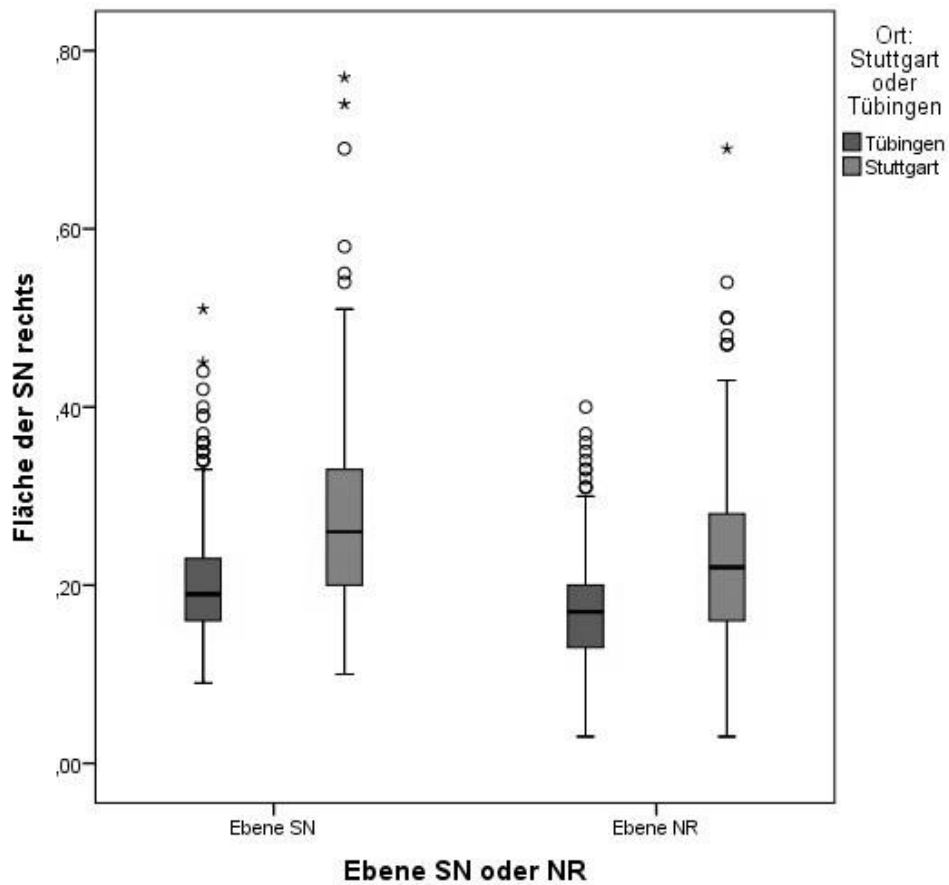


Abbildung 7: Vergleich Tübingen-Stuttgart, Fläche der Substantia nigra rechts

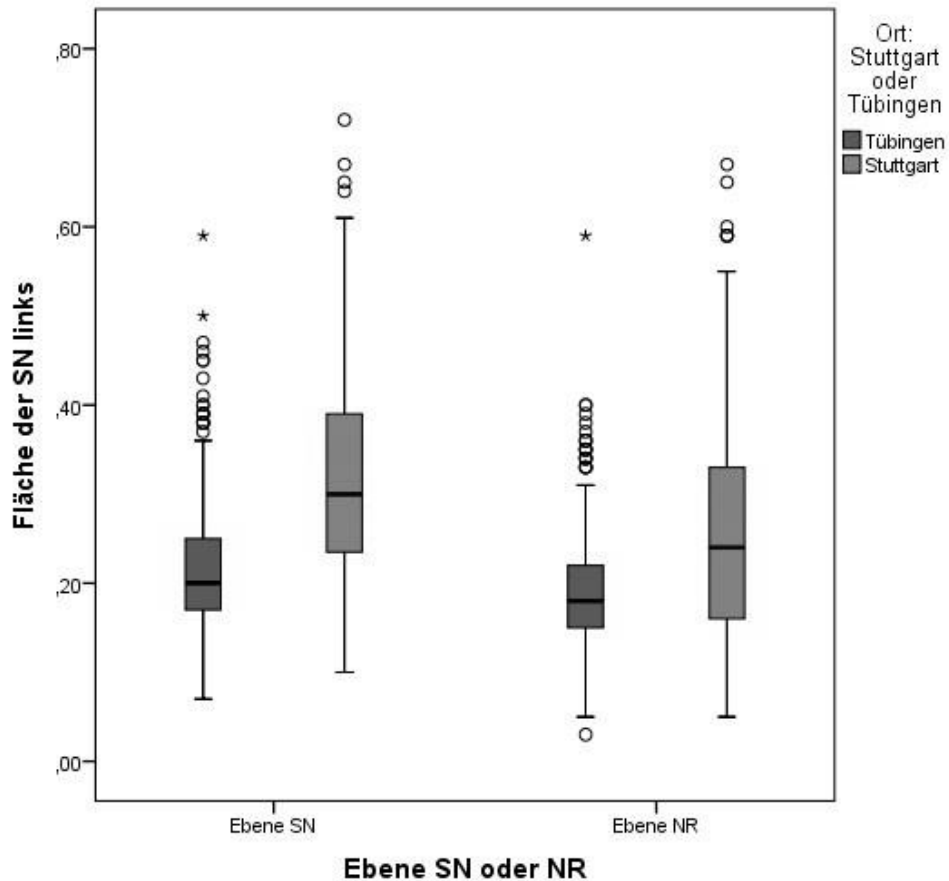


Abbildung 8: Vergleich Tübingen-Stuttgart, Fläche der Substantia nigra links

Was die Abbildungen bereits zeigen, bestätigte sich bei der Betrachtung folgender Tabelle. Die Mittelwerte der Fläche der Substantia nigra unterschieden sich in beiden Ebenen signifikant zwischen den Messungen an den beiden Standorten (alle $p < 0,001$). Die Effektstärke Rho lag bei 0,321 (SN rechts) bzw. 0,343 (SN links) und entsprach einem mittleren Effekt.

		Ebene SN		Ebene NR	
		Tübingen	Stuttgart	Tübingen	Stuttgart
Fläche SN re	Mittelwert	0,20	0,28	0,17	0,23
	Median	0,19	0,26	0,17	0,22
	5% Perz.	0,12	0,15	0,08	0,07
	95% Perz.	0,33	0,5	0,28	0,47
	SD	0,06	0,12	0,06	0,11
Fläche SN li	Mittelwert	0,22	0,32	0,19	0,27
	Median	0,20	0,30	0,18	0,24
	5% Perz.	0,14	0,14	0,09	0,11
	95% Perz.	0,36	0,59	0,33	0,54
	SD	0,07	0,13	0,07	0,13

Tabelle 44: Vergleich Tübingen-Stuttgart, Fläche der SN in den Ebenen SN und NR

3.7.1 Vergleich der Ebenen der Substantia nigra und des Nucleus ruber

Der separate Vergleich der Ebenen SN und NR für Stuttgart und Tübingen ergab wie bereits bei der Gesamtbetrachtung der Fläche der SN in den zwei Ebenen signifikante Unterschiede (alle $p < 0,001$). Die Effektstärken Rho hierfür beträgt für Tübingen 0,281 (SN rechts) bzw. 0,244 (SN links) sowie für Stuttgart 0,227 (SN rechts) und 0,236 (SN links) und entsprachen alle einem schwachen bis mittleren Effekt.

		Tübingen		Stuttgart	
		Ebene SN	Ebene NR	Ebene SN	Ebene NR
Fläche SN re	Mittelwert	0,20	0,17	0,28	0,23
Fläche SN li	Mittelwert	0,22	0,19	0,32	0,27

Tabelle 45: Vergleich der Fläche der SN in den beiden Ebenen, separat für Tübingen und Stuttgart

3.7.2 Z-Wert-Standardisierung

Um herauszufinden, ob die abweichenden Messergebnisse der beiden Standorte bei der Fläche der Substantia nigra einen Einfluss auf die zuvor beschriebenen Resultate der einzelnen Kohorten hatten, wurde eine Standardisierung der Werte der Fläche der Substantia nigra einzeln für beide Mess-Standorte durchgeführt, um die beiden unterschiedlichen Verteilungen vergleichen zu können. Dabei entsprach der Wert 1 bzw. -1 einer Standardabweichung vom Mittelwert der Verteilung.

Die Standardisierung führte zunächst dazu, dass beide Verteilungen nicht mehr signifikant voneinander abweichen:

		Ebene SN			Ebene NR		
		Tüb	Stgt	p-Wert	Tüb	Stgt	p-Wert
Fläche SN re	Mittelwert	0,27	0,21	0,445	-0,27	-0,21	0,763
	Median	0,06	0,01		-0,25	-0,33	
	5% Perz.	-1,04	-0,93		-1,67	-1,62	
	95% Perz.	2,27	2,07		1,48	1,81	
	SD	1,00	1,01		0,92	0,94	
Fläche SN li	Mittelwert	0,22	0,21	0,88	-0,22	-0,21	0,615
	Median	-0,03	0,06		-0,32	-0,40	
	5% Perz.	-0,90	-1,17		-1,63	-1,40	
	95% Perz.	2,29	2,28		1,85	1,89	
	SD	1,00	0,97		0,95	0,99	

Tabelle 46: Vergleich Tübingen Stuttgart nach Standardisierung der Werte für die Fläche der SN in den Ebenen SN und NR

Die nun standardisierten Werte wurden wieder zusammengefasst und konnten für einen erneuten Abgleich innerhalb der Gesamtkohorte herangezogen werden.

		Ebene SN	Ebene NR
Fläche SN re	Mittelwert	0,26	-0,26
	Median	0,06	-0,29
	5% Perz.	-1,04	-1,67
	95% Perz.	2,27	1,48
	SD	1	0,92
Fläche SN li	Mittelwert	0,22	-0,22
	Median	-0,02	-0,32
	5% Perz.	-1,02	-1,49
	95% Perz.	2,29	1,85
	SD	0,99	0,96

Tabelle 47: z-Werte in den Ebenen SN und NR nach Zusammenfassung der Standorte

Die nun durchgeführten statistischen Tests auf Unterschiede hinsichtlich der Verteilung der Fläche der Substantia nigra bei allen zuvor benannten Risikogruppen und der Kontrollgruppe ergaben nun teilweise statistisch signifikante Ergebnisse.

So zeigte sich die SN signifikant größer bei den Risikomerkmaltägern, allerdings streng linksseitig, bei der Hyposmiekohorte ($p=0,024$, $r=0,128$) und der Kohorte aller Träger mit 2 Risikofaktoren ($p=0,041$, $r=0,121$), sowie mit statistischem Trend bei der Kohorte mit Hyposmie und Depression ($p=0,069$, $r=0,119$). Die Effektstärke r entsprach in allen 3 Fällen einem schwachen statistischen Effekt. Für die jeweils rechte SN zeigte sich nicht einmal mehr ein statistischer Trend ($p>.1$).

Auf das Zustandekommen und die möglichen Auswirkungen von systematischen Abweichungen bei der Messung wird noch im Diskussionsteil näher eingegangen.

4 Diskussion

Bisher ist eine Identifikation von Menschen in der frühen neurodegenerativen Phase bevor motorische Symptome die Diagnose einer Parkinsonerkrankung erlauben, nicht möglich. Symptome wie u.a. Hyposmie, Depression oder REM-Schlaf-Verhaltensstörung treten in dieser Jahre bis möglicherweise Jahrzehnte dauernden Prodromalphase genannten Zeit auf und können zusammen mit Risikofaktoren für die Erkrankung – wie einer Hyperechogenität der SN dargestellt mittels TCS – zur Frühdiagnose beitragen [24].

In dieser Arbeit wurden Menschen mit den o.g. Symptomen untersucht, ob sie sich hinsichtlich Risikofaktoren in der TCS für die Erkrankung signifikant von Kontrollindividuen unterscheiden.

Innerhalb der Diskussion soll auf die Unterschiede der Träger der Symptome REM-Schlaf-Verhaltensstörung, Depression und Hyposmie gegenüber den Kontrollen bezüglich der bei der TCS erhobenen Werte eingegangen, deren Ergebnisse mit den Resultaten anderer Studien verglichen, sowie ihre Rolle bei der Parkinson-Früherkennung eingeordnet werden.

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine explorative Arbeit, die Zusammenhänge einer Vielzahl von Hirnstrukturen (TCS-Maße) und Gruppen von Risikopatienten untersucht, daher wurde auf eine Korrektur des α -Niveaus aufgrund der multiplen Testsituation (z.B. durch Bonferroni-Korrektur) verzichtet. Dementsprechend sind die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren.

Da sich die Kohorte Depression hinsichtlich des Alters und Geschlechts, sowie die Kohorte Hyposmie hinsichtlich des Alters signifikant von der Kontrollkohorte unterscheiden, wurden für diese Gruppenvergleiche zusätzlich die Berechnungen nochmals nach einem Matching durchgeführt (s. Ergebnisteil). Das Matching der Gruppen anhand von Alter und/oder Geschlecht hatte zum Ziel diese Gruppen vergleichbar hinsichtlich dieser Faktoren zu machen

(Unterschied $p > .1$), damit bei der statistischen Testung in anschließenden gematchten Gruppenvergleichen der Einfluss dieser Faktoren weitgehend ausgeschlossen werden konnte.

4.1 Substantia nigra

Die SN-Hyperechogenität stellt inzwischen einen wichtigen anerkannten Risikofaktor für die Diagnose der Erkrankung an Morbus Parkinson dar. Die Darstellung der Substantia nigra ist eine Level A Empfehlung der EFNS Leitlinien zur Unterstützung der Diagnose von M. Parkinson und dient der Unterscheidung von sekundärem und atypischem Parkinson [62]. Ein 17-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko an Morbus Parkinson nach 3 Jahren [75], bzw. 20,6-fach nach 5 Jahren [76] für Personen über 50 Jahre mit hyperechogener Substantia nigra gegenüber Teilnehmern mit normoechogenen Werten wurden in einer Studie beschrieben.

Männliche Probanden wiesen in TREND signifikant häufiger ($p=0,028$) das Kriterium SN+ mindestens einseitig auf (Fläche der Substantia nigra $>0,24$ cm²). Dieses Ergebnis passt auch zu den Resultaten anderer Publikationen, die ebenfalls eine häufigere Hyperechogenität der SN bei Männern beschreiben [68]. Dass Männer zudem häufiger an der Parkinsonerkrankung erkranken als Frauen wurde bereits vielfach belegt [4, 5]. Da SN-Hyperechogenität auch mit einem höheren Erkrankungsrisiko an Morbus Parkinson assoziiert ist [76], stellen die gefundenen Resultate den Zusammenhang her zur späteren häufigeren Erkrankung bei Männern.

Hinsichtlich der Fläche der SN zeigte sich eine signifikant positive Korrelation zwischen Alter und Größe der Fläche. So waren die als SN+ rechts ($>0,24$ cm²) eingestufteten Individuen signifikant älter, als die als SN- eingestufteten Individuen. Ein gleicher Trend zeigte sich auch bei der Messung der linken SN und bei der Erhebung der mindestens einseitig SN+-Individuen, jedoch ohne statistische

Signifikanz. Die gefundene positive Korrelation zwischen Alter und SN-Hyperechogenität bzw. Fläche der SN zeigte sich auch in anderen Studien[109] und passt zu der bereits in anderen Veröffentlichungen beschriebenen zunehmenden Prävalenz von Morbus Parkinson mit höherem Alter und der damit in Verbindung stehenden Hyperechogenität [75, 110].

Weder die semiquantitative Erfassung der Echogenität noch die Ausmessung der Fläche der Substantia nigra wiesen signifikante Unterschiede beim Vergleich zwischen den Kohorten und der Kontrollgruppe auf. Es zeigte sich keine erhöhte Anzahl von Probanden mit Hyperechogenität der SN bei allen Kohorten mit Risikofaktoren. Als hyperechogen eingestufte Probanden waren hinsichtlich ihres Alters nicht signifikant älter als Probanden ohne SN+, weder bei der semiquantitativen, noch bei der planimetrischen Ermittlung der Echogenität. Auch das Matching von Alter und Geschlecht bei den Kohorten mit Hyposmie bzw. Depression führte zu keiner Änderung der Ergebnisse.

Im Gegensatz dazu fanden andere Studien sehr wohl Unterschiede bei der SN hinsichtlich der hier untersuchten Risikofaktoren. So beschrieben Sommer (2004) und Haehner (2007) einen klaren Zusammenhang zwischen gehäuft vorkommender Hyperechogenität der SN bei Probanden mit idiopathischer Hyposmie und dem späteren Auftreten eines IPS [40, 86]. Hinsichtlich des Risikofaktors Depression, ein IPS zu entwickeln, wiesen bei einer Studie Personen mit Depression zu 39% eine SN-Hyperechogenität auf [87]. In einer anderen Studie zeigte sich bei 40% mit Depression eine SN-Hyperechogenität, bei den Kontrollen hingegen bei 13%. Ähnliche Ergebnisse wurden auch für die idiopathische REM-Schlaf-Verhaltensstörung publiziert. Hier fand sich SN-Hyperechogenität von 37% bei Patienten mit RBD, gegenüber 11% bei den Kontrollen [88].

Warum Probanden, die ein erhöhtes Risiko für Parkinson haben, hier in der TREND-Studie nicht auffällig sind und die Ergebnisse somit von andern Publikationen abweichen ist nicht ganz klar. Die Ursachen sind vermutlich

vielfältig. Eine falsche Zuordnung der Probanden in die Kohorten könnte eine Rolle gespielt haben. So erfolgte beispielsweise die Zuordnung zur Gruppe RBD nicht durch den Goldstandard Schlaflabor, sondern den Fragebogen „The REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire“ (RBDSQ) [97]. Dadurch könnten auch fälschlicherweise andere Schlafstörungen miterfasst worden sein oder Probanden mit RBD fehlerhaft den Kontrollen zugeordnet worden sein. Trotz sorgfältiger Auswahl (vgl. Material und Methoden) könnten auch bei den Prodromalmarkern Hyposmie und Depression Probanden mit diesen Merkmalen fälschlicherweise den Kontrollen zugeordnet worden sein, bzw. Gesunde in die Risikogruppen gelangt sein.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist, dass die Rekrutierung für diese Studie komplett freiwillig war. Man kann davon ausgehen, dass sich v.a. diejenigen gemeldet haben, die Sorge haben Parkinson zu bekommen, also z.B. Menschen mit einer positiven Familienanamnese. Eine positive familiäre Vorbelastung ist jedoch auch mit einem gehäuften Vorkommen von SN-Hyperechogenität gekoppelt [111]. Dieser Risikofaktor fließt genau so wenig wie andere in die Studie ein, z.B. eine leichte Veränderung der Beweglichkeit, die aber noch nicht die Diagnosekriterien für Parkinson erfüllen [24]. Sie können aber durchaus zu einem nicht unerheblichen Maß zu einer SN-Hyperechogenität in der Kontrollgruppe beigetragen haben.

Auch Fehler bei der Übertragung der Daten können ebenso wenig wie Fehler bei den Messungen ausgeschlossen werden.

Bei genauerer Betrachtung der erhobenen Daten wurden im semiquantitativen Verfahren meist über 80 % als mittel (2) eingestuft, sowohl bei den Kontrollen als auch bei den Kohorten mit Risikofaktoren, so dass bei teilweise recht kleinen Kohorten nur wenige Individuen den Unterschied zu statistisch signifikanten Ergebnissen ausmachten. Die Tatsache, dass vermutlich Untersucher häufiger zum Mittelwert tendieren, erklärt unter anderem warum

die planimetrische Messmethode seit längerem gegenüber einer Einteilung mit „nur“ 3 Stufen bevorzugt angewandt wird [64, 66, 101, 112].

4.2 Ventrikel

Die Weite der Ventrikel ist wenig spezifisch für die Parkinsonerkrankung, sondern kann bei Erweiterung Zeichen einer allgemeinen Hirnatrophie sein. Jedoch sind die Werte in Kombination mit der SN-Echogenität und Basalganglien in der TCS aussagekräftig in Bezug auf die Differentialdiagnose der Parkinson Syndrome [100]. So kommt ein vergrößerter Diameter des 3. Ventrikel gehäuft bei Patienten mit progressiver supranukleärer Blickparese vor [113].

Hinsichtlich der Messung der Weite der Seitenventrikel und des Diameters des 3. Ventrikels bei TREND zeigte sich eine signifikante positive Korrelation mit dem Faktor Alter. Diese altersabhängige Zunahme wird auch in anderen Untersuchungen beschrieben [65, 109]. Diese Werte, die als erweitertes Ventrikelsystem Ausdruck einer Hirnatrophie sein können, sind auch bei Probanden mit Morbus Parkinson und Demenz gegenüber jenen ohne Demenz signifikant erhöht [65].

Außerdem ergab die statistische Auswertung im Vergleich zu den Kontrollen eine größere Weite aller Ventrikel bei der Hyposmiekohorte (mit und ohne Matching nach Alter). Bei der Depressionskohorte war dies nur teilweise der Fall und auch nur vor dem Matching nach Alter und Geschlecht. Ursächlich hierfür sind wohl die allgemein erweiterten Ventrikel mit zunehmendem Alter (s.o.), so dass nach Korrektur des Faktor Alters keine signifikanten Unterschiede mehr auftraten.

Für die Gruppe mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung fanden sich keine signifikanten Abweichungen gegenüber den Kontrollen. Dies steht im Einklang mit dem Ergebnis von Vilas et al., die Ebenfalls keinen Unterschied fanden

hinsichtlich der Weite der Ventrikel beim Vergleich von Probanden mit idiopathischer REM-Schlaf-Verhaltensstörung mit Kontrollen [114].

Bei den Individuen mit zwei Risikofaktoren zeigten sich bei jenen mit Hyposmie im Mittel weitere Ventrikel als bei den Kontrollen, jedoch ohne statistische Signifikanz, was möglicherweise auch an der kleineren Anzahl der Individuen in den Kohorten mit zwei Risikofaktoren lag (HYP 179, HYP+DEP 85, HYP+RBD 42). Die Kohorten mit drei Risikofaktoren und mit RBD+DEP unterschieden sich statistisch nicht signifikant von den Kontrollen.

Zusammenfassend bleibt die erhöhte Weite der Ventrikel (Seitenventrikel und Diameter des 3. Ventrikels) bei allen Kohorten mit Probanden mit Hyposmie, trotz der Korrektur um den Faktor Alter. In der Literatur finden sich bislang keine weiteren konkreten Veröffentlichungen, die dieses Resultat stützen oder ihm entgegenstehen. Ursächlich für den hier gefundenen Zusammenhang könnte letztendlich eine miteinander einhergehende beginnende Neurodegeneration und damit verbundene Atrophie sein. Jedoch ist die Hyposmie insgesamt ein unspezifischer Prodromalmarker und ermöglicht beispielsweise keine Abgrenzung zur Alzheimer-Erkrankung [43].

4.3 Raphe

Die Raphe des Hirnstamms hat sich in Studien wiederholt als hypoechogen gezeigt bei Patienten mit Morbus Parkinson, besonders wenn gleichzeitig eine Depression vorlag [94, 95].

Um die Raphe zu beschreiben, wurde neben der Einteilung in vier verschiedene Echogenitätsstufen [115, 116] auch eine 2. Einteilung vorgenommen, die lediglich den Status abbildet (nicht vorhanden, unterbrochen, durchgängig) [114].

Es ergaben sich in TREND signifikante Unterschiede bei den Kohorten mit Depression, Hyposmie und aller Träger eines Risikofaktors, sowie bei den Kohorten mit Hyposmie und Depression, allen mit 2 Risikofaktoren und allen mit 3 Risikofaktoren. Sie alle wiesen gegenüber den Kontrollen eine Hypoechogenität der Raphe auf. Bei der RBD-Kohorte war dies nicht der Fall.

Bei männlichen Probanden wurde die Echogenität zudem der Raphe signifikant häufiger als hoch eingestuft als bei Frauen.

Besonders die Ergebnisse die hinsichtlich der Depression gefunden wurden, decken sich auch mit den Resultaten anderer Veröffentlichungen. Der Marker Depression wurde bereits wiederholt in Studien im Zusammenhang mit einer Hypoechogenität der Raphe in Verbindung gebracht. Eine 2016 veröffentlichte Studie von Zhang et al. beschrieb sogar einen Zusammenhang zwischen zunehmender schwere von Depression und abnehmender Echogenität [116]. Ein Review von Krogias und Walter von 2016 ergab ein relatives Risiko von 3.03 (95% KI 2.44; 3.75; $p < 0,001$) dass mit einer Hypoechogenität der Raphe auch eine Depression einhergeht (bei Patienten ohne neurodegenerative Erkrankung) [115]. Andere Publikationen zeigen, dass die Feststellung einer Hypoechogenität der Raphe bei Patienten mit idiopathischer REM-Schlaf-Verhaltensstörung geeignet ist, eine begleitende Depression vorherzusagen (Sensitivität: 32.0%, Spezifität: 88.6%), besonders bei kombiniertem Auftreten mit einer Hyperechogenität der Substantia nigra (Sensitivität: 23.1%, Spezifität: 97.1%) [114]. Der Zusammenhang zwischen Depression und Raphe-Hypoechogenität entsteht wohl a.e. durch eine Veränderung des serotonergen Systems [117].

Bei der Betrachtung der Ergebnisse dieser Arbeit führte offenbar das Co-Vorhandensein der Risikofaktoren Hyposmie und Depression zu noch stärkeren statistischen Unterschieden hinsichtlich der Hypoechogenität der Raphe im Vergleich zu den Kontrollen. Bisher gibt es jedoch kaum Publikationen, die sich explizit mit dem alleinigen Zusammenhang von Hyposmie und einer Hypoechogenität der Raphe in der TCS beschäftigen. Das nachgewiesene

vermehrte Vorkommen von Hypoechogenität der Raphe bei an Morbus Parkinson erkrankten Patienten (besonders jenen mit Depression) [65, 94, 115, 118] sowie der Tatsache, dass Hyposmie wiederholt als Risikofaktor definiert wurde [39, 40], stellt allerdings zumindest einen grundlegenden Zusammenhang her, der die oben beschriebene verminderte Echogenität der Raphe bei Probanden mit Hyposmie plausibel erscheinen lässt.

Bezüglich des Risikofaktors REM-Schlaf-Verhaltensstörung ergaben sich nur signifikante Resultate bei Patienten mit allen 3 Risikofaktoren (s.o.), bei alleinigem Vorliegen einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung war dies nicht der Fall. Auch Vilas et al. sahen keine signifikanten Unterschiede beim Auftreten von Raphe Hypoechogenität zwischen Kontrollen und idiopathischer REM-Schlaf-Verhaltensstörung[114].

Die in TREND gefundene häufiger bei männlichen Probanden vorkommenden Hyperechogenität der Raphe findet sich in früheren Studien nicht [91]. Welche Bedeutung dieses Ergebnis hat ist unklar. Darüber hinaus gilt es zu bedenken, dass bei einer erhöhten Prävalenz von Morbus Parkinson bei Männern[4, 5] eher eine mit dem erhöhten Risiko für die Erkrankung einhergehende Hypoechogenität zu erwarten wäre.

Bezüglich des Raphe-Status ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse beim Vergleich der Kontrollen mit den Trägern eines Risikofaktors. Bei den Kohorten mit Trägern von zwei oder drei Risikofaktoren zeigten sich vergleichbare Ergebnisse wie bei der Beschreibung der Echogenität. So war der Status besonders bei der Gruppe mit Hyposmie und Depression signifikant häufiger „unterbrochen“ oder „nicht vorhanden“ als bei den Kontrollen. dies galt ebenfalls für die Kohorte mit drei Risikofaktoren und auch angedeutet, wenn auch statistisch nicht signifikant, bei der Zusammenfassung aller Kohorten mit zwei Risikofaktoren.

Im Vergleich beider Methoden zur Beschreibung der Raphe (Status und Echogenität) scheint zumindest anhand der hier geschilderten Resultate die Bestimmung der Echogenität das geeignetere Verfahren zu sein Veränderungen der Raphe semi-quantitativ darzustellen, jedoch scheinen aufgrund der Auffälligkeiten in jeweils den selben Kohorten struktureller Schaden und Hypoechogenität miteinander einher zu gehen. Zu diesem Schluss kamen schon andere Studien, die sich allerdings vorrangig mit dem Zusammenhang von Depression und Messungen der Raphe in der TCS beschäftigen [116]. Ein Nachteil bei der Erhebung des Status könnte sein, dass im Gegensatz zur Echogenität keine klaren Referenzen definiert sind (N. ruber, Basalzisternen) [109]. Somit ist der Untersuchungsvorgang weniger standardisiert und damit abhängiger vom Untersucher. Ein valider Vergleich der beiden Einteilungen ist im Rahmen der erhobenen Daten ohnehin nicht möglich, da die Untersucher die Einteilung im gleichen Untersuchungsgang vornahmen und somit wohl in der Regel dazu tendierten, miteinander vereinbare Einordnungen vorzunehmen.

4.4 Vergleich der Ebenen SN und NR

Im Vergleich der Ebenen, der zur methodischen Verifikation erfolgte, bei der der Nucleus ruber bzw. die Substantia nigra am größten erscheinen, zeigte der Vergleich der Strukturen jeweils signifikante Größenunterschiede mit $p < 0,001$. Auch in der semiquantitativen Bestimmung der Echogenität zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den Ebenen, so wurde die der jeweiligen Ebene zugehörige Struktur in ihrer Ebene auch signifikant häufiger als hyperechogen eingestuft ($p <$ bzw. $= 0,001$). Das Ergebnis zeigt, wie wichtig sowohl für das semiquantitative Verfahren, als auch das planimetrische Verfahren das Messen in der korrekten Ebene ist. Zudem unterstützt es die Annahme, dass die von den Untersuchern durchgeführten Messungen in der richtigen axialen Schnittebene durchgeführt wurden.

4.5 Unterschiede der Standorte Tübingen Stuttgart

Zufällig fielen die im Ergebnisteil beschriebenen Unterschiede zwischen den zwei Mess-Standorten auf. Da die SN-Echogenität von den hier untersuchten TCS-Maßen das wohl wichtigste hinsichtlich der Frühdiagnose ist und ein Abgleich aller erhobenen Daten zwischen den beiden Standorten den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde, beschränkt sich die Analyse exemplarisch auf die SN. Es fand sich ein signifikantes Abweichen bei der planimetrischen Bestimmung der Substantia nigra in der SN Ebene, aber auch in der NR Ebene. Ein Mittelwert für die SN von 0,21 cm² (Tübinger Probanden) gegenüber 0,30 cm² (Stuttgart) konnte nicht allein durch eine ungleiche Verteilung der Probanden zwischen den Untersuchungsstandorten erklärt werden. Zum Vergleich: Iranzo et al. hatten 2014 in einem follow-up bei Patienten mit RBD u.a. verglichen, ob sich eine Art „Progress“ in der messbaren Hyperechogenität bei dieser Risikokohorte zeigte. Der Mittelwert für die SN bei dieser Risikogruppe blieb mit 0,20 bzw. 0,19 cm² nach 5 Jahren praktisch unverändert [119]. Die Zahlen legen nahe, dass die in Stuttgart erhobenen Werte systematisch zu groß sein könnten.

An den Standorten Tübingen und Stuttgart wurde die TCS jeweils hauptsächlich durch zwei verschiedene, jedoch sehr erfahrene Untersucher durchgeführt. Hinsichtlich der Abhängigkeit vom Untersucher bei der planimetrischen Ausmessung der SN zeigten van de Loo et al., dass die Variabilität bei unterschiedlichen klinisch erfahrenen Untersuchern gering ist [120], so dass anzunehmen ist, dass die doch hohe Abweichung eher nicht durch die Untersucher selbst zu erklären ist.

An beiden Standorten wurde das gleiche Gerät verwendet. Ursächlich für die großen Messunterschiede könnte eine Verstellung von Parametern beim Transport des Gerätes gewesen sein der dafür sorgte, dass Messungen systematisch größer ausfielen. Unter der Hypothese, es somit mit zwei

verschiedenen Skalierungen zu tun zu haben, erfolgte eine z-Wert-Standardisierung der Messwerte der Fläche der SN, auch Transformation genannt, bei der die einzelnen Werte als Vielfaches der Standardabweichung vom Mittelwert angegeben werden. Nach erneutem Zusammenfassen der beiden standardisierten Mess-Standorte zeigte sich streng linksseitig eine statistisch signifikant größere Fläche der SN bei der Hyposmiekohorte und der Kohorte aller Träger mit 2 Risikofaktoren, sowie ein statistischer Trend bei der Kohorte mit Hyposmie und Depression.

Inwiefern diese mögliche Verzerrung durch Stuttgart wirklich relevant ist, bleibt letztendlich unklar, da auch die semiquantitative Methode hinsichtlich der Substantia nigra ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen Risikomerkmalssträgern und Kontrollen ist, allerdings deutliche Unterschiede aufzeigt bei den Ergebnissen der Raphe, die in der gleichen Schnittebene bei derselben Messung erhoben wurde. Auch die oben geschilderten Ergebnisse zum Vergleich der Ebenen SN und NR legen nahe, dass am richtigen Ort gemessen wurde. So scheint insgesamt die Erhebung der Echogenitätsstufen durch die Untersucher durchaus verwertbar.

4.6 Fazit und Ausblick

Insgesamt ist die TREND-Studie groß angelegt, sodass eine gute Datengrundlage, besonders für die Risikofaktoren Depression und Hyposmie besteht. Die Kohorten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung bzw. mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung und zusätzlich anderen Risikofaktoren sind etwas kleiner, was die Aussagekraft womöglich etwas verringert.

Die Limitationen dieser Arbeit liegen unter anderem in den sehr ungleich großen Kohorten, was verlässliche Aussagen erschwert. Besonders die Zahl der Probanden mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung ist gering. Zudem fanden die Erhebungen der Daten an zwei Orten statt (Tübingen und Stuttgart). Dass dies

neben den Abweichungen bei der planimetrischen Messung der SN weitere Auswirkungen auf die Ergebnisse hatte kann zumindest nicht ausgeschlossen werden. Auch beinhaltet diese Arbeit nur die Ergebnisse der ersten Messrunde dieser langfristig angelegten Studie, sodass besonders im weiteren Verlauf noch aufschlussreichere Ergebnisse zu erwarten sind hinsichtlich des Verlaufs bei den Symptomen der Prodromalphase, als auch bei den Risikofaktoren, hier ganz besonders bei der SN-Hyperechogenität.

Neben den a.e. im Rahmen eines technischen Fehlers entstandenen Abweichungen bei der SN zwischen den Standorten scheinen auch noch andere Faktoren ursächlich dafür zu sein, dass sich im Gegensatz zu vielen anderen wissenschaftlichen Studien keine gehäufte SN-Hyperechogenität bei Individuen mit den Prodromalmarkern Depression, Hyposmie und RBD fand. Dazu könne methodische Fehler bei der Kohortenzuteilung beigetragen haben, z.B. dass die Zuordnung zur RBD-Kohorte „nur“ anhand des Fragebogens erfolgte (vgl 4.1.), oder dadurch dass bei der Selektion für die Kohorten nicht alle bekannten Risikofaktoren Berücksichtigung fanden [24]. Zudem fand bei der Auswertung die Schallqualität, die im Rahmen der Studie miterhoben wurde, keine Berücksichtigung. Eventuell würde der Ausschluss von Probanden mit schlechter Schallqualität eine höhere Präzision und damit eventuell auch andere Ergebnisse liefern. Zuletzt können auch menschliche Fehler bei der Dateneingabe oder Fehlmessungen bei der TCS nicht ausgeschlossen werden.

Die Ergebnisse hinsichtlich der Ventrikel fanden wir die altersabhängige Zunahme sowie erweiterte Ventrikel bei der Kohorte mit Hyposmie. Ob Teilnehmer mit dieser Kombination aus erweiterten Ventrikeln und Hyposmie ein erhöhtes Risiko im Vergleich zu Teilnehmern mit normal weiten Ventrikeln haben bleibt abzuwarten und könnte Gegenstand zukünftiger Untersuchungen von TREND sein.

Die Raphe des Hirnstamms stellte sich bei TREND bei den Kohorten mit Depression und/oder Hyposmie gehäuft hypoechogen dar. Bei den Individuen mit Hyposmie gibt es dazu bisher kaum Publikationen. Da sie auch bei etwa

10% der Gesunden nicht sichtbar, also hypoechogen ist [91, 92], müssen weitere Untersuchungen zeigen, ob sie zur (sicheren) Identifikation von Patienten in der Prodromalphase von Morbus Parkinson beitragen kann. Insgesamt scheint die viergliedrige Einteilung der Echogenität der Raphe die verlässlichere Methode zur Einteilung zu sein.

Aufgrund des bekannten Risikos, Jahre nach der Diagnose einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung an einer neurodegenerativen Erkrankung wie M. Parkinson zu erkranken [33, 34, 53], werden die Ergebnisse der geplanten follow-up Untersuchungen der TREND-Studie von großem Interesse sein und weiteren Aufschluss geben.

Ein erhöhtes Risiko für Träger mehrerer nicht motorischer Risikofaktoren, an Morbus Parkinson zu erkranken, wurde bereits in mehreren Studien beschrieben [121, 122]. Die Entwicklung bei diesen Individuen wird sicher auch Rückschlüsse hinsichtlich ihrer Ergebnisse aus der TCS zulassen.

Ob die SN-Echogenität zur Beobachtung des Verlaufs während der Prodromalphase eignet, ist ungewiss. Nach 5 Jahren kamen Iranzo et al. zu dem Schluss, dass dies nicht der Fall ist [119]. Die TREND-Studie wird im weiteren Verlauf Daten über einen deutlich längeren Zeitraum liefern und diesbezüglich weitere Schlüsse zulassen.

Die TCS wird vermutlich, auch mit zunehmender technischer Entwicklung und damit erhöhter Präzision der Messungen, aufgrund ihrer leichten Verfügbarkeit in Zukunft wohl eine zunehmend wichtige Rolle bei der Diagnostik der Parkinsonerkrankung spielen, besonders in Kombination mit der Erkennung anderer Risikofaktoren und prodromalen Symptomen [100]. In den letzten Jahren gab es zudem vielversprechende Resultate aus dem Bereich der dreidimensionalen Sonografie, die mit hoher Sensitivität und Spezifität eine SN-Hyperechogenität erkannte [123].

Langfristig gedacht könnte die Identifikation von Individuen im Prodromal-Stadium Therapieansätze ermöglichen, die den Beginn der Parkinsonerkrankung hinauszögern.

5 Zusammenfassung

Die TCS nimmt nun seit über 20 Jahren eine zunehmend wichtige, unterstützende Rolle bei sowohl der Diagnostik als auch der Früherkennung der Parkinsonerkrankung ein. Besonders die SN-Hyperechogenität hat sich als Risikofaktor zunehmend etabliert. Im Rahmen der ersten Runde der TREND-Studie wurden insgesamt 715 Probanden im Alter von 50 bis 80 Jahren per TCS an den Standorten Tübingen und Stuttgart untersucht, die entweder ohne Risikofaktoren für eine Parkinsonerkrankung waren oder die bereits etablierte Prodromalmarker wie Hyposmie, Depression und REM-Schlaf-Verhaltensstörung aufwiesen. Der Fokus lag dabei auf den TCS-Maßen SN-Echogenität, Status (durchgängig, unterbrochen, nicht vorhanden) und Echogenität der Hirnstammraphe und dem Diameter des 3. Ventrikels bzw. der Weite der Seitenventrikel.

Männliche Probanden wiesen signifikant häufiger ($p=0,028$) das Kriterium SN+ mindestens einseitig auf (Fläche der Substantia nigra $>0,24 \text{ cm}^2$). Es zeigte sich eine signifikant positive Korrelation zwischen Alter und Größe der Fläche der SN. Die SN-Echogenität zeigte beim Vergleich zwischen den Kohorten und der Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede, auch gab es keine erhöhte Anzahl von Probanden mit SN+ bei allen Kohorten mit Risikofaktoren.

Bei den Ventrikeln zeigten sich eine altersabhängige Zunahme der Weiten der Ventrikel und das Auftreten von weiteren Ventrikel bei Individuen mit Hyposmie.

Individuen mit Depression und/oder Hyposmie wiesen signifikant häufiger eine hypoechogene Hirnstammraphe auf. Die beiden verschiedenen Methoden zur Bestimmung von Echogenität und Status der Raphe kommen zu ähnlichen Ergebnissen, struktureller Schaden und Hypoechogenität scheinen miteinander einher zu gehen, wobei die Bestimmung der Echogenität etwas präzisere Ergebnisse lieferte und auch gängigere wissenschaftliche Praxis ist.

Zwischen den Standorten Tübingen und Stuttgart gab es Unterschiede bei den planimetrisch erhobenen Werten der Fläche der SN, die am ehesten auf einen technischen Fehler zurückzuführen sind. Der Versuch einer statistischen „Bereinigung“ des Fehlers mittels z-Wert-Standardisierung brachte jedoch keine anderen Ergebnisse im Hinblick auf die Korrelation der SN-Echogenität mit den demographischen und klinischen Parametern.

Hinsichtlich der Echogenität der SN beschrieben andere Autoren bereits ein gehäuftes Auftreten bei Männern und einer Größenzunahme der SN im Alter. Jedoch fand sich auch bei den drei untersuchten Symptomen in anderen Arbeiten ein gehäuftes Auftreten von SN+, bzw. eine höhere Echogenität.

Der Zusammenhang von Ventrikelweite mit dem Alter findet sich auch in anderen wissenschaftlichen Veröffentlichungen. Auch ein Zusammenhang der zwischen Hypoechogenität der Hirnstammraphe mit Depression ist vielfach vorbeschrieben. Es gibt allerdings bislang kaum Daten zu den Ergebnissen, dass die Individuen mit Hyposmie zum einen signifikant weitere Ventrikel aufwiesen und zum anderen mit einer Hypoechogenität der Raphe assoziiert waren.

Die Gründe für die negativen Ergebnisse bezüglich der hypothetisierten SN-Hyperechogenität bei Risikopersonen liegen wohl vielschichtig. Neben den erwähnten technischen Problemen könnten Fehler bei der Zuordnung der Kohorten eine Rolle spielen. Nicht auszuschließen sind auch Fehler bei den Untersuchern oder bei der elektronischen Eingabe der Daten.

Da die TREND-Studie longitudinal angelegt ist und alle zwei Jahre follow-up Untersuchungen durchgeführt werden, wird sich zeigen ob, vielleicht auch im Rahmen neuer Methoden und Technik (z.B: 3D-Sonografie), die Ergebnisse hinsichtlich der SN-Echogenität sich so bestätigen. Insgesamt kann die Studie dazu beitragen, Konzepte zu entwickeln, Risikopatienten für eine Parkinsonerkrankung präziser zu identifizieren und auf die lange Sicht Grundlage für mögliche therapeutische Frühinterventionen sein.

6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: TCS des mesenzephalen Hirnstamms _____	25
Abbildung 2: Identifikationstest aus der Sniffin Sticks Testreihe _____	28
Abbildung 3: Anzahl der Probanden und Kohorteneinteilung _____	30
Abbildung 4: Altersverteilung der Gesamtstichprobe nach Geschlechtern _____	37
Abbildung 5: Vergleich der Fläche der SN in den Ebenen der Substantia nigra (SN) und des Nucleus ruber (NR) rechts _____	62
Abbildung 6: Vergleich der Fläche der SN in den Ebenen Substantia nigra (SN) und des Nucleus ruber (NR) links _____	63
Abbildung 7: Vergleich Tübingen-Stuttgart, Fläche der Substantia nigra rechts _____	65
Abbildung 8: Vergleich Tübingen-Stuttgart, Fläche der Substantia nigra links _____	66

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demografische und klinische Daten für alle Teilnehmer und nach Geschlecht. _____	38
Tabelle 2: Geschlechtsunterschiede der metrischen TCS-Maße 3. Ventrikel, Vorderhörner, SN und NR _____	39
Tabelle 3: Geschlechtsunterschiede bei den als numerische Variablen erhobenen TCS Maßen _____	40
Tabelle 4: Vergleich der Kohorten mit den Kontrollen hinsichtlich der Geschlechterverteilung _____	41
Tabelle 5: Spearman-Korrelation zwischen Alter und metrischem TCS-Maß _____	42
Tabelle 6: Verhalten numerischer Variablen hinsichtlich des Alters _____	43
Tabelle 7: Vergleich von Kohorten mit Kontrollen auf Unterschiede beim Alter _____	44
Tabelle 8: Verteilung der Echogenitätsstufen 3 (hoch) im Vergleich zu 0-2 (nicht vorhanden bis mittel) in den Untersuchten Kohorten mit einem Risikofaktor _____	45
Tabelle 9: Fläche der SN in cm ² , Vergleich Depressionskohorte und Kontrollen _____	46
Tabelle 10: Fläche der SN in cm ² , Vergleich Hyposmiekohorte und Kontrollen _____	46
Tabelle 11: Fläche der SN in cm ² , Vergleich Kohorte mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung und Kontrollen _____	46

Tabelle 12: Fläche der SN in cm², Vergleich aller Testpersonen mit genau einem Risikofaktor und Kontrollen	47
Tabelle 13: Mittelwerte der Weiten der Ventrikel, Vergleich Depressionskohorte und Kontrollen	47
Tabelle 14: Mittelwerte der Weiten der Ventrikel, Vergleich Hyposmiekohorte und Kontrollen	48
Tabelle 15: Mittelwerte der Weiten der Ventrikel, Vergleich Kohorte mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung und Kontrollen	49
Tabelle 16: Mittelwerte der Weiten der Ventrikel, Vergleich aller Testpersonen mit genau einem Risikofaktor und Kontrollen	49
Tabelle 17: Echogenität der Raphe, Vergleich Depressionskohorte und Kontrollen	51
Tabelle 18: Echogenität der Raphe, Vergleich Hyposmiekohorte und Kontrollen	51
Tabelle 19: Echogenität der Raphe, Vergleich Kohorte mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung und Kontrollen	51
Tabelle 20: Echogenität der Raphe, Vergleich aller Testpersonen mit genau einem Risikofaktor und Kontrollen	52
Tabelle 21: Verteilung der Echogenitätsstufen 3 (hoch) im Vergleich von 0-2 (nicht vorhanden bis mittel) und in den Untersuchten Kohorten mit 2 oder mehr Risikofaktoren	53
Tabelle 22: Fläche der SN in cm², Vergleich der Kohorte mit Hyposmie sowie Depression und Kontrollen	53
Tabelle 23: Fläche der SN in cm², Vergleich der Kohorte mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung sowie Depression und Kontrollen	54
Tabelle 24: Fläche der SN in cm², Vergleich der Kohorte mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung sowie Hyposmie und Kontrollen	54
Tabelle 25: Fläche der SN in cm², Vergleich aller Testpersonen mit genau zwei Risikofaktoren und Kontrollen	54
Tabelle 26: Fläche der SN in cm², Vergleich der Kohorte mit drei Risikofaktoren und Kontrollen	54
Tabelle 27: Mittelwerte der Weiten der Ventrikel, Vergleich der Kohorte mit Hyposmie sowie Depression und Kontrollen	55
Tabelle 28: Mittelwerte der Weiten der Ventrikel, Vergleich der Kohorte mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung sowie Depression und Kontrollen	55
Tabelle 29: Mittelwerte der Weiten der Ventrikel, Vergleich Kohorte mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung sowie Hyposmie und Kontrollen	56
Tabelle 30: Mittelwerte der Weiten der Ventrikel, Vergleich aller Testpersonen mit zwei Risikofaktoren und Kontrollen	56
Tabelle 31: Mittelwerte der Weiten der Ventrikel, Vergleich der Testpersonen mit drei Risikofaktoren und Kontrollen	57
Tabelle 32: Status der Raphe, Vergleich der Kohorte mit Hyposmie und Depression mit den Kontrollen	57
Tabelle 33: Status der Raphe, Vergleich der Kohorte mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung und Depression mit den Kontrollen	58
Tabelle 34: Status der Raphe, Vergleich der Kohorte mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung und Hyposmie mit den Kontrollen	58

Tabelle 35: Status der Raphe, Vergleich aller Testpersonen mit zwei Risikofaktoren mit den Kontrollen	59
Tabelle 36: Status der Raphe, Vergleich der Kohorte mit drei Risikofaktoren mit den Kontrollen	59
Tabelle 37: Echogenität der Raphe, Vergleich der Kohorte mit Hyposmie und Depression mit den Kontrollen	60
Tabelle 38: Echogenität der Raphe, Vergleich der Kohorte mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung und Depression mit den Kontrollen	60
Tabelle 39: Echogenität der Raphe, Vergleich der Kohorte mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung und Hyposmie mit den Kontrollen	60
Tabelle 40: Echogenität der Raphe, Vergleich aller Testpersonen mit zwei Risikofaktoren mit den Kontrollen	61
Tabelle 41: Echogenität der Raphe, Vergleich der Kohorte mit drei Risikofaktoren mit den Kontrollen	61
Tabelle 42: Vergleich der Mittelwerte der SN und des NR zwischen den Ebenen SN und NR	62
Tabelle 43: Vergleich der Echogenität der Substantia nigra in den beiden Ebenen SN und NR	64
Tabelle 44: Vergleich Tübingen-Stuttgart, Fläche der SN in den Ebenen SN und NR	67
Tabelle 45: Vergleich der Fläche der SN in den beiden Ebenen, separat für Tübingen und Stuttgart	67
Tabelle 46: Vergleich Tübingen Stuttgart nach Standardisierung der Werte für die Fläche der SN in den Ebenen SN und NR	68
Tabelle 47: z-Werte in den Ebenen SN und NR nach Zusammenfassung der Standorte	69

8 Literaturverzeichnis

1. Parkinson, J. and J. Flügge, *Eine Abhandlung über die Schüttellähmung*. 2009: Books on Demand GmbH.
2. Gardner-Thorpe, C., *James Parkinson (1755-1824)*. J Neurol, 2010. **257**(3): p. 492-3.
3. Hirsch, L., et al., *The Incidence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Neuroepidemiology, 2016. **46**(4): p. 292-300.
4. Baldereschi, M., et al., *Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study: two-fold higher incidence in men. ILSA Working Group. Italian Longitudinal Study on Aging*. Neurology, 2000. **55**(9): p. 1358-63.
5. Benito-Leon, J., et al., *Incidence of Parkinson disease and parkinsonism in three elderly populations of central Spain*. Neurology, 2004. **62**(5): p. 734-41.
6. de Lau, L.M., et al., *Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: the Rotterdam Study*. Neurology, 2004. **63**(7): p. 1240-4.
7. Liu, W.M., et al., *Time trends in the prevalence and incidence of Parkinson's disease in Taiwan: A nationwide, population-based study*. J Formos Med Assoc, 2016. **115**(7): p. 531-8.
8. Horsfall, L., et al., *Time trends in incidence of Parkinson's disease diagnosis in UK primary care*. J Neurol, 2013. **260**(5): p. 1351-7.
9. Rao, S.S., L.A. Hofmann, and A. Shakil, *Parkinson's disease: diagnosis and treatment*. Am Fam Physician, 2006. **74**(12): p. 2046-54.
10. Onofrij, M. and A. Thomas, *Acute akinesia in Parkinson disease*. Neurology, 2005. **64**(7): p. 1162-9.
11. *Leitlinien Parkinson-Syndrome – Diagnostik und Therapie*. 2012/09 [cited 2013/07/01; Available from: <http://www.dgn.org/leitlinien-online-2012/inhalte-nach-kapitel/2346-ii-09-2012-parkinson-syndrome-diagnostik-und-therapie.html>].
12. Postuma, R.B., et al., *MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease*. Mov Disord, 2015. **30**(12): p. 1591-601.
13. Klein, C. and M.G. Schlossmacher, *The genetics of Parkinson disease: Implications for neurological care*. Nat Clin Pract Neurol, 2006. **2**(3): p. 136-46.
14. Berg, D., J. Godau, and U. Walter, *Transcranial sonography in movement disorders*. Lancet Neurol, 2008. **7**(11): p. 1044-55.
15. McGeer, P.L., E.G. McGeer, and J.S. Suzuki, *Aging and extrapyramidal function*. Arch Neurol, 1977. **34**(1): p. 33-5.
16. McGeer, P.L., et al., *Rate of cell death in parkinsonism indicates active neuropathological process*. Ann Neurol, 1988. **24**(4): p. 574-6.
17. Braak, H., et al., *Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology*. Cell Tissue Res, 2004. **318**(1): p. 121-34.

18. Adler, C.H. and T.G. Beach, *Neuropathological basis of nonmotor manifestations of Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2016. **31**(8): p. 1114-9.
19. Engelender, S., *Ubiquitination of alpha-synuclein and autophagy in Parkinson's disease*. *Autophagy*, 2008. **4**(3): p. 372-4.
20. Moore, D.J., et al., *Molecular pathophysiology of Parkinson's disease*. *Annu Rev Neurosci*, 2005. **28**: p. 57-87.
21. Uversky, V.N., *Neuropathology, biochemistry, and biophysics of alpha-synuclein aggregation*. *J Neurochem*, 2007. **103**(1): p. 17-37.
22. Bernheimer, H., et al., *Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations*. *J Neurol Sci*, 1973. **20**(4): p. 415-55.
23. Riederer, P. and S. Wuketich, *Time course of nigrostriatal degeneration in parkinson's disease. A detailed study of influential factors in human brain amine analysis*. *J Neural Transm*, 1976. **38**(3-4): p. 277-301.
24. Berg, D., et al., *MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2015. **30**(12): p. 1600-11.
25. Braak, H., et al., *Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease*. *Neurobiol Aging*, 2003. **24**(2): p. 197-211.
26. Nurmi, E., et al., *Rate of progression in Parkinson's disease: a 6-[18F]fluoro-L-dopa PET study*. *Mov Disord*, 2001. **16**(4): p. 608-15.
27. Gibb, W.R. and A.J. Lees, *The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1988. **51**(6): p. 745-52.
28. Berendse, H.W. and M.M. Ponsen, *Detection of preclinical Parkinson's disease along the olfactory tract*. *J Neural Transm Suppl*, 2006(70): p. 321-5.
29. Tolosa, E., et al., *Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease*. *Neurology*, 2009. **72**: p. S12-S20.
30. Leentjens, A.F., *Depression in Parkinson's disease: conceptual issues and clinical challenges*. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2004. **17**(3): p. 120-6.
31. Burn, D.J., *Depression in Parkinson's disease*. *European Journal of Neurology*, 2002. **9**: p. 44-54.
32. Chaudhuri, K.R. and A.H. Schapira, *Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment*. *Lancet Neurol*, 2009. **8**(5): p. 464-74.
33. Iranzo, A., et al., *Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study*. *Lancet Neurol*, 2006. **5**(7): p. 572-7.
34. Postuma, R.B., et al., *Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder*. *Neurology*, 2009. **72**(15): p. 1296-300.
35. Savica, R., et al., *Medical records documentation of constipation preceding Parkinson disease: A case-control study*. *Neurology*, 2009. **73**(21): p. 1752-8.

36. Abbott, R.D., et al., *Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease*. *Neurology*, 2001. **57**(3): p. 456-62.
37. Postuma, R.B., J.F. Gagnon, and J. Montplaisir, *Clinical prediction of Parkinson's disease: planning for the age of neuroprotection*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010. **81**(9): p. 1008-13.
38. Berg, D., *Marker for a preclinical diagnosis of Parkinson's disease as a basis for neuroprotection*. *J Neural Transm Suppl*, 2006(71): p. 123-32.
39. Muller, A., et al., *Olfactory function in idiopathic Parkinson's disease (IPD): results from cross-sectional studies in IPD patients and long-term follow-up of de-novo IPD patients*. *J Neural Transm*, 2002. **109**(5-6): p. 805-11.
40. Sommer, U., et al., *Detection of presymptomatic Parkinson's disease: combining smell tests, transcranial sonography, and SPECT*. *Mov Disord*, 2004. **19**(10): p. 1196-202.
41. Berendse, H.W., et al., *Subclinical dopaminergic dysfunction in asymptomatic Parkinson's disease patients' relatives with a decreased sense of smell*. *Ann Neurol*, 2001. **50**(1): p. 34-41.
42. Ross, G.W., et al., *Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease*. *Ann Neurol*, 2008. **63**(2): p. 167-73.
43. Doty, R.L., et al., *Odor identification deficit of the parkinsonism-dementia complex of Guam: equivalence to that of Alzheimer's and idiopathic Parkinson's disease*. *Neurology*, 1991. **41**(5 Suppl 2): p. 77-80; discussion 80-1.
44. Doty, R.L., et al., *Olfactory testing differentiates between progressive supranuclear palsy and idiopathic Parkinson's disease*. *Neurology*, 1993. **43**(5): p. 962-5.
45. Ishihara, L. and C. Brayne, *A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease*. *Acta Neurol Scand*, 2006. **113**(4): p. 211-20.
46. Leentjens, A.F., et al., *Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study*. *Mov Disord*, 2003. **18**(4): p. 414-8.
47. Shiba, M., et al., *Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study*. *Mov Disord*, 2000. **15**(4): p. 669-77.
48. Ishihara, L. and C. Brayne, *What is the evidence for a premorbid parkinsonian personality: a systematic review*. *Mov Disord*, 2006. **21**(8): p. 1066-72.
49. Menza, M.A., et al., *Personality correlates of [18F]dopa striatal uptake: results of positron-emission tomography in Parkinson's disease*. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1995. **7**(2): p. 176-9.
50. Boeve, B.F., et al., *Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease*. *Brain*, 2007. **130**(Pt 11): p. 2770-88.
51. Schenck, C.H. and M.W. Mahowald, *REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP*. *Sleep*, 2002. **25**(2): p. 120-38.

52. Boeve, B.F., et al., *Synucleinopathy pathology and REM sleep behavior disorder plus dementia or parkinsonism*. *Neurology*, 2003. **61**(1): p. 40-5.
53. Schenck, C.H., S.R. Bundlie, and M.W. Mahowald, *Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder*. *Neurology*, 1996. **46**(2): p. 388-93.
54. Schenck, C.H., A.L. Callies, and M.W. Mahowald, *Increased percentage of slow-wave sleep in REM sleep behavior disorder (RBD): a reanalysis of previously published data from a controlled study of RBD reported in SLEEP*. *Sleep*, 2003. **26**(8): p. 1066; author reply 1067.
55. Eiseensehr, I., et al., *REM sleep behavior disorder in sleep-disordered patients with versus without Parkinson's disease: is there a need for polysomnography?* *J Neurol Sci*, 2001. **186**(1-2): p. 7-11.
56. Gagnon, J.F., et al., *REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease*. *Neurology*, 2002. **59**(4): p. 585-9.
57. Comella, C.L., C.M. Tanner, and R.K. Ristanovic, *Polysomnographic sleep measures in Parkinson's disease patients with treatment-induced hallucinations*. *Ann Neurol*, 1993. **34**(5): p. 710-4.
58. Boeve, B.F., et al., *REM sleep behavior disorder and degenerative dementia: an association likely reflecting Lewy body disease*. *Neurology*, 1998. **51**(2): p. 363-70.
59. Plazzi, G., et al., *REM sleep behavior disorders in multiple system atrophy*. *Neurology*, 1997. **48**(4): p. 1094-7.
60. Postuma, R.B., J.F. Gagnon, and J.Y. Montplaisir, *REM sleep behavior disorder: from dreams to neurodegeneration*. *Neurobiol Dis*, 2012. **46**(3): p. 553-8.
61. Stern, M.B. and A. Siderowf, *Parkinson's at risk syndrome: can Parkinson's disease be predicted?* *Mov Disord*, 2010. **25 Suppl 1**: p. S89-93.
62. Berardelli, A., et al., *EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease*. *Eur J Neurol*, 2013. **20**(1): p. 16-34.
63. Becker, G., et al., *Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography*. *Neurology*, 1995. **45**(1): p. 182-4.
64. Berg, D., C. Siefker, and G. Becker, *Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings*. *J Neurol*, 2001. **248**(8): p. 684-9.
65. Walter, U., et al., *Transcranial brain sonography findings in clinical subgroups of idiopathic Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2007. **22**(1): p. 48-54.
66. Berg, D., et al., *Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound*. *Neurology*, 1999. **53**(5): p. 1026-31.
67. Berg, D., et al., *Relationship of substantia nigra echogenicity and motor function in elderly subjects*. *Neurology*, 2001. **56**(1): p. 13-7.
68. Schweitzer, K.J., et al., *Cross-sectional study discloses a positive family history for Parkinson's disease and male gender as epidemiological risk*

- factors for substantia nigra hyperechogenicity. *J Neural Transm*, 2007. **114**(9): p. 1167-71.
69. Ruprecht-Dorfler, P., et al., *Echogenicity of the substantia nigra in relatives of patients with sporadic Parkinson's disease*. *Neuroimage*, 2003. **18**(2): p. 416-22.
 70. Berg, D., et al., *Echogenicity of substantia nigra determined by transcranial ultrasound correlates with severity of parkinsonian symptoms induced by neuroleptic therapy*. *Biol Psychiatry*, 2001. **50**(6): p. 463-7.
 71. Walter, U., et al., *Brain parenchyma sonography detects preclinical parkinsonism*. *Mov Disord*, 2004. **19**(12): p. 1445-9.
 72. Berg, D., et al., *Five-year follow-up study of hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2005. **20**(3): p. 383-5.
 73. Spiegel, J., et al., *Transcranial sonography and [123I]FP-CIT SPECT disclose complementary aspects of Parkinson's disease*. *Brain*, 2006. **129**(Pt 5): p. 1188-93.
 74. Behnke, S., et al., *Long-term course of substantia nigra hyperechogenicity in Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2013. **28**(4): p. 455-9.
 75. Berg, D., et al., *Enlarged substantia nigra hyperechogenicity and risk for Parkinson disease: a 37-month 3-center study of 1847 older persons*. *Arch Neurol*, 2011. **68**(7): p. 932-7.
 76. Berg, D., et al., *Enlarged hyperechogenic substantia nigra as a risk marker for Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2013. **28**(2): p. 216-9.
 77. Berg, D., et al., *Echogenicity of the substantia nigra: association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury*. *Arch Neurol*, 2002. **59**(6): p. 999-1005.
 78. Zecca, L., et al., *In vivo detection of iron and neuromelanin by transcranial sonography: a new approach for early detection of substantia nigra damage*. *Mov Disord*, 2005. **20**(10): p. 1278-85.
 79. Dunnett, S.B. and A. Bjorklund, *Prospects for new restorative and neuroprotective treatments in Parkinson's disease*. *Nature*, 1999. **399**(6738 Suppl): p. A32-9.
 80. Berg, D., et al., *Iron accumulation in the substantia nigra in rats visualized by ultrasound*. *Ultrasound Med Biol*, 1999. **25**(6): p. 901-4.
 81. Zecca, L., et al., *The absolute concentration of nigral neuromelanin, assayed by a new sensitive method, increases throughout the life and is dramatically decreased in Parkinson's disease*. *FEBS Lett*, 2002. **510**(3): p. 216-20.
 82. Hochstrasser, H., et al., *Ceruloplasmin gene variations and substantia nigra hyperechogenicity in Parkinson disease*. *Neurology*, 2004. **63**(10): p. 1912-7.
 83. Berg, D., et al., *Microglia activation is related to substantia nigra echogenicity*. *J Neural Transm (Vienna)*, 2010. **117**(11): p. 1287-92.

84. Walter, U., et al., *Sonographic discrimination of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia*. J Neurol, 2006. **253**(4): p. 448-54.
85. Gaenslen, A., et al., *The specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a prospective blinded study*. Lancet Neurol, 2008. **7**(5): p. 417-24.
86. Haehner, A., et al., *Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease*. Mov Disord, 2007. **22**(6): p. 839-42.
87. Hoepfner, J., et al., *Substantia nigra hyperechogenicity in depressive subjects relates to motor asymmetry and impaired word fluency*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2009. **259**(2): p. 92-7.
88. Stockner, H., et al., *Midbrain hyperechogenicity in idiopathic REM sleep behavior disorder*. Mov Disord, 2009. **24**(13): p. 1906-9.
89. Iranzo, A., et al., *Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra hyperechogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study [corrected]*. Lancet Neurol, 2010. **9**(11): p. 1070-7.
90. Becker, G., et al., *Basal limbic system alteration in major depression: a hypothesis supported by transcranial sonography and MRI findings*. Int J Neuropsychopharmacol, 2001. **4**(1): p. 21-31.
91. Becker, G., et al., *Reduced echogenicity of brainstem raphe specific to unipolar depression: a transcranial color-coded real-time sonography study*. Biol Psychiatry, 1995. **38**(3): p. 180-4.
92. Becker, G., et al., *Echogenicity of the brainstem raphe in patients with major depression*. Psychiatry Res, 1994. **55**(2): p. 75-84.
93. Berg, D., et al., *Depression in Parkinson's disease: brainstem midline alteration on transcranial sonography and magnetic resonance imaging*. J Neurol, 1999. **246**(12): p. 1186-93.
94. Cho, J.W., J.S. Baik, and M.S. Lee, *Mesencephalic midline change on transcranial sonography in early Parkinson's disease patients with depression*. J Neurol Sci, 2011. **310**(1-2): p. 50-2.
95. Walter, U., et al., *Parkinson's disease-like midbrain sonography abnormalities are frequent in depressive disorders*. Brain, 2007. **130**(Pt 7): p. 1799-807.
96. Sastre-Bataller, I., et al., *Mesencephalic area measured by transcranial sonography in the differential diagnosis of parkinsonism*. Parkinsonism Relat Disord, 2013. **19**(8): p. 732-6.
97. Stiasny-Kolster, K., et al., *The REM sleep behavior disorder screening questionnaire--a new diagnostic instrument*. Mov Disord, 2007. **22**(16): p. 2386-93.
98. Hummel, T., et al., *'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold*. Chem Senses, 1997. **22**(1): p. 39-52.
99. Goetz, C.G., et al., *Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan*. Mov Disord, 2007. **22**(1): p. 41-7.

100. Pilotto, A., R. Yilmaz, and D. Berg, *Developments in the role of transcranial sonography for the differential diagnosis of parkinsonism*. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2015. **15**(7): p. 43.
101. Berg, D., S. Behnke, and U. Walter, *Application of transcranial sonography in extrapyramidal disorders: updated recommendations*. *Ultraschall Med*, 2006. **27**(1): p. 12-9.
102. Seidel, G., et al., *Evaluation of the ventricular system in adults by transcranial duplex sonography*. *J Neuroimaging*, 1995. **5**(2): p. 105-8.
103. Go, C.L., et al., *Assessment of substantia nigra echogenicity in German and Filipino populations using a portable ultrasound system*. *J Ultrasound Med*, 2012. **31**(2): p. 191-6.
104. Folstein, M.F., S.E. Folstein, and P.R. McHugh, *"Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician*. *J Psychiatr Res*, 1975. **12**(3): p. 189-98.
105. Hautzinger, M., *[The Beck Depression Inventory in clinical practice]*. *Nervenarzt*, 1991. **62**(11): p. 689-96.
106. Yesavage, J.A., et al., *Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report*. *J Psychiatr Res*, 1982. **17**(1): p. 37-49.
107. Hautzinger, M.B., M., *Allgemeine Depressions Skala (ADS)*. Göttingen: Beltz Test Gesellschaft. 1993.
108. Hummel, T., et al., *Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects*. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2007. **264**(3): p. 237-43.
109. Puz, P., A. Lasek-Bal, and P. Radecka, *Transcranial sonography of subcortical structures in patients with multiple sclerosis*. *Acta Neurol Scand*, 2016.
110. de Rijk, M.C., et al., *Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group*. *Neurology*, 2000. **54**(11 Suppl 5): p. S21-3.
111. Liepelt, I., et al., *Pre-motor signs of PD are related to SN hyperechogenicity assessed by TCS in an elderly population*. *Neurobiol Aging*, 2011. **32**(9): p. 1599-606.
112. Walter, U., et al., *Substantia nigra echogenicity is normal in non-extrapyramidal cerebral disorders but increased in Parkinson's disease*. *J Neural Transm (Vienna)*, 2002. **109**(2): p. 191-6.
113. Hellwig, S., et al., *Transcranial sonography and [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the differential diagnosis of parkinsonism: a head-to-head comparison*. *Eur J Neurol*, 2014. **21**(6): p. 860-6.
114. Vilas, D., et al., *Brainstem raphe and substantia nigra echogenicity in idiopathic REM sleep behavior disorder with comorbid depression*. *J Neurol*, 2015. **262**(7): p. 1665-72.
115. Krogias, C. and U. Walter, *Transcranial Sonography Findings in Depression in Association With Psychiatric and Neurologic Diseases: A Review*. *J Neuroimaging*, 2016. **26**(3): p. 257-63.

116. Zhang, Y.C., et al., *Alteration of brainstem raphe measured by transcranial sonography in depression patients with or without Parkinson's disease*. *Neurol Sci*, 2016. **37**(1): p. 45-50.
117. Walter, U., et al., *Relationship of brainstem raphe echogenicity and clinical findings in depressive states*. *Psychiatry Res*, 2007. **155**(1): p. 67-73.
118. Stankovic, I., et al., *Transcranial midbrain sonography and depressive symptoms in patients with Parkinson's disease*. *J Neurol*, 2015. **262**(3): p. 689-95.
119. Iranzo, A., et al., *Five-year follow-up of substantia nigra echogenicity in idiopathic REM sleep behavior disorder*. *Mov Disord*, 2014. **29**(14): p. 1774-80.
120. van de Loo, S., et al., *Reproducibility and diagnostic accuracy of substantia nigra sonography for the diagnosis of Parkinson's disease*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010. **81**(10): p. 1087-92.
121. Siderowf, A., et al., *Impaired olfaction and other prodromal features in the Parkinson At-Risk Syndrome Study*. *Mov Disord*, 2012. **27**(3): p. 406-12.
122. Ross, G.W., et al., *Pre-motor features of Parkinson's disease: the Honolulu-Asia Aging Study experience*. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012. **18 Suppl 1**: p. S199-202.
123. Pauly, O., et al., *Detection of substantia nigra echogenicities in 3D transcranial ultrasound for early diagnosis of Parkinson disease*. *Med Image Comput Comput Assist Interv*, 2012. **15**(Pt 3): p. 443-50.

9 Erklärung zum Eigenanteil

Der Anteil des Doktoranden an dieser Arbeit umfasste die elektronische Eingabe der in der TREND-Studie erhobenen Werte in der TCS sowie deren statistische Auswertung.

Außerdem unterstütze der Promovend die TREND-Studie im organisatorischen Ablauf durch Hilfe beim Transport, sowie Auf- und Abbau der erforderlichen Gerätschaften für die verschiedenen Untersuchungen an den Standorten in Tübingen und Stuttgart.