



Aus der Klinik für Neurologie der
Universität des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med Klaus Faßbender

Echogenität der Substantia nigra und ihre Bedeutung als Vulnerabilitätsfaktor für Morbus Parkinson

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2006

vorgelegt von Christian Grosser
geboren am 14.09.1977 in Püttlingen

gewidmet:

Herrn Prof. Dr. med. Georg Becker,
meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung und Summary	1
1.1	Zusammenfassung.....	1
1.2	Summary.....	3
2	Einleitung	5
2.1	Das idiopathische Parkinson Syndrom.....	5
2.2	Transkranielle B-mode Sonographie.....	7
2.3	Studienziele.....	10
3	Material und Methoden	11
3.1	Probanden.....	11
3.2	Studiendesign.....	11
3.3	Statistische Analyse.....	22
4	Ergebnisse	23
4.1	Deskriptive Statistiken.....	23
4.2	Korrelationen der SN-Echogenität mit den Untersuchungsreihen.....	29
5	Diskussion	36
6	Anhang	48
7	Literaturverzeichnis	57
8	Publikationen und Danksagung	70
9	Lebenslauf	73

1. Zusammenfassung Summary

1.1 Zusammenfassung

Hintergrund: Bei Patienten mit idiopathischem Parkinson Syndrom (IPS) lässt sich in 90% der Fälle mittels transkranieller Hirnparenchymsonographie (TCS) ein Echogenitätsanstieg im Bereich der Substantia nigra (SN) nachweisen. Auch bei Gesunden jeden Alters kommt dieses sonographische Merkmal in Einzelfällen vor, wenngleich die Bedeutung nicht vollständig klar ist. Diskutiert wird eine erhöhte Vulnerabilität für die Entwicklung nigrostriataler Dysfunktionen.

Ziel der vorliegenden Studie war die Beschreibung der Häufigkeit dieses Merkmals in einer großen Population, deren Alter in dem Häufigkeitsgipfel des Auftretens eines IPS lag. Dies entsprach einem Alter zwischen dem 50 und 65 Lebensjahr.

Weiterhin wurden alle Probanden auf diskrete neurologische Defizite, wie motorische und olfaktorische Auffälligkeiten hin untersucht. Ferner dient diese Arbeit als Ausgangspunkt für eine Longitudinalstudie.

Methoden: Bei 500 neurologisch gesunden Probanden (50-65 Jahre; Median 56,9 Jahre \pm 4,4; 246 Männer, 254 Frauen) wurde mittels TCS der linke, als auch der rechte mesencephale Anteil des Hirnstammes dargestellt. War innerhalb des echoarmen Crus cerebri eine Signalanhebung im Bereich der SN erkennbar, wurde das Bild, das diese in maximaler Ausdehnung zeigte, eingefroren, vergrößert und durch Umfahren planimetrisch ausgemessen.

Alle Probanden wurden neurologisch untersucht und der motorische Teil der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS III) bestimmt. Daneben unterliefen sie eine standardisierte motorische Leistungsserie (MLS) und einen Riechtest (Sniffin' Sticks).

Ergebnisse: Rechtsseitig konnte bei 90,4% (n=452) aller Studienteilnehmer der mesencephale Hirnstamm via temporalen Knochenfenster dargestellt werden. 88% (n=440) der untersuchten Probanden hatten linksseitig ein suffizientes Schallfenster. Ein beidseitig suffizientes Schallfenster zeigten 85,8% (n=429).

Der Median der SN-Fläche betrug je $0,11\text{cm}^2$ (rechts: $\pm 0,075$; links: $\pm 0,072$). Keine Echogenitätsanhebung war bei 15,7% rechts bzw. 15,7% links und beidseitig bei

5,6% zu erkennen. 75% zeigten sowohl rechts als auch links eine Fläche von $<0,16\text{cm}^2$ (75% Perzentil). Die maximale Fläche der rechten SN betrug $0,38\text{cm}^2$, die der linken $0,41\text{cm}^2$. Eine SN-Echogenität $>0,20\text{cm}^2$ (90% Perzentil) konnte in 55 Fällen rechts, in 56 Fällen links, sowie beidseits bei 24 Personen gefunden werden.

Je größer die SN-Fläche war, desto häufiger war diese mit diskreten neurologischen Auffälligkeiten verbunden (UPDRS III ein bis maximal 2 Punkte), wobei die p-Werte rechts bei $p<0.001$ und links bei $p<0.009$ lagen. Bei beidseitiger Hyperechogenität zeigten sich höhere UPDRS III-Werte ($p<0.001$). Kontralaterales reduziertes Armschwingen korrelierte mit ansteigender Echogenität sowohl rechts ($p<0.001$), als auch links ($p<0.001$).

Die Korrelation mit Riechtest und MLS erreichte keine statistische Signifikanz.

Diskussion: Einseitig eine hyperechogene SN von $>0,20\text{cm}^2$ zeigten rechts 55 und links 56 der Untersuchten. Beidseitig lagen 24 der Probanden über der 90% Perzentil. Dieses sonographische Merkmal war signifikant häufiger mit diskreten extrapyramidal-motorischen Symptomen verbunden, die möglicherweise auf eine beginnende nigrostriatalen Dysfunktion hinweisen.

Welcher Anteil dieser Probandengruppe eine Progredienz der motorischen Dysfunktion zeigt bzw. auf dem Niveau der diskreten klinischen Auffälligkeiten stehenbleibt, ist Gegenstand prospektiver Studien.

1.2 Summary

Echogenicity of the Substantia nigra and its meaning as a vulnerability factor for idiopathic Parkinson's disease

Abstract: Transcranial sonography (TCS) is a rapidly developing non-invasive technique to study the brain parenchyma through the intact skull. With this new technique it was demonstrated that patients with idiopathic Parkinson's disease (IPD) revealed a hyperechogenic signal of the substantia nigra (SN). This enlarged TCS signal was also found in some individual cases of healthy subjects in all ages whose meaning is not completely clear. It has been proposed that this hyperechogenicity could be a sign of increased vulnerability for nigrostriatal dysfunction.

We therefore wanted to study SN echogenicity and to describe the frequency in a great population of matched aged subjects without extrapyramidal cerebral disorders. The chosen age was between 50 and 65 years. This corresponds to the main period of the beginning IPD. We also tried to find out whether there is a correlation of clinical signs of a nigrostriatal dysfunction and the SN echogenicity. Further this work is the starting point for a longitudinal study.

Methods: We examined 500 healthy subjects by TCS. Their age was 50 to 65 years (middle age: 56,9 years \pm 4,4). The study included 246 males and 254 females. If an increased echogenicity could be found, the SN size measurements were performed on axial TCS scans by manually encircling the SN's outer circumference. Furthermore all persons were examined for movement disorders with the Unified Parkinson's Disease Rating Scale, part III (UPDRS III) and a standardized motoric test (MLS). It was also added a smelling test (Sniffin'sticks).

Results: A sufficient temporal bone window on the right side was found in 452 cases (90,4%), on the left side in 440 cases (88%). 429 (85,8%) persons showed a bilateral sufficient temporal bone window. The median of the area of SN-echogenicity was 0,11cm² on both sides (right \pm 0,075, left \pm 0,072). No SN signal was found in 15,7% on the right, 15,7% on the left and in 5,6% on both sides. 75% showed an SN area of <0,16cm² on both sides. The maximum on the right side was 0,38cm² and on

the left side 0,41cm². A SN-hyperechogenicity of >0,20cm² showed 55 subjects on the right, 56 subjects on the left side and 24 persons on both sides.

An increased SN-echogenicity was correlated to a discreet abnormality on neurological examination (up to a maximum of 2 points in UPDRS III). On the right side $p < 0.001$, on the left side $p < 0.009$. A bilateral hyperechogenicity revealed higher UPDRS III values ($p < 0.001$). Contralateral reduced armswinging correlated with SN-hyperechogenicity. This was found on both sides (right: $p < 0.001$; left: $p < 0.001$).

The correlation with the sniffing test and the MLS showed no statistic significance.

Discussion: A marked hyperechogenicity of >0,20cm² was found in 55 cases on the right and in 56 cases on the left side. 24 subjects showed an increased SN signal upper the 90th percentile. This sonographic phenomom was significantly correlated to discreet extrapyramidal motoric symptoms, which are probably a sign of a beginning nigrostriatal dysfunction.

It remains to be seen if part of these persons will progress the extrapyramidal motoric symptoms. This will be the proposition of prospective studies.

2. Einleitung

2.1 Das idiopathische Parkinson Syndrom

Bereits 1817 beschrieb James Parkinson in seinem *Essay on the Shaking Palsy* den später nach ihm benannten Morbus Parkinson. Erstmals grenzte der Londoner Arzt die klassischen Symptome Ruhetremor, Bradykinese, Rigidität und Haltungstörungen von anderen Bewegungsstörungen ab (PARKINSON, 1817).

Der Morbus Parkinson, auch als idiopathisches Parkinson Syndrom (IPS) bezeichnet, ist eine progrediente neurodegenerative Erkrankung, die verschiedene Hirnregionen betrifft. Mit einer jährlichen Inzidenz von 200 Fällen pro 100.000 Einwohner zählt er zu den häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen im fortgeschrittenen Lebensalter. Es erkranken 10 Prozent der Betroffenen vor dem 40. Lebensjahr, 30 Prozent vor dem 50. und 40 Prozent vor dem 60. Lebensjahr (MARTILLA, 1992). Das mittlere Erkrankungsalter beträgt somit etwa 58-62 Jahre (SCHNEIDER, 1997). Bei 15 Prozent der Erkrankten findet sich eine familiäre Häufung (PAYAMI et al., 1994).

Klinisch zeichnet sich das IPS durch die charakteristischen Symptome *Tremor*, *Rigor* und *Bradykinese* aus. Weitere motorische Dysfunktionen wie *Akinese*, oder Störung *der posturalen Reflexe* bestimmen das Bild. Es kommt zu einem verminderten Mitschwingen des betroffenen Armes (POEWE et al., 1996). Gestik und Mimik sind deutlich reduziert, die Stimme des Patienten wird im Verlauf heiser und monoton.

Neben den klassischen Bewegungsstörungen tritt noch eine große Anzahl von kognitiven und neuropsychiatrischen Störungen auf. So zeigen sich demenzielle Symptome bei 20 Prozent der Patienten (BIGGINS et al., 1992). 40 Prozent der Erkrankten entwickeln eine Depression (POEWE, 1993; DOONEIEF et al., 1992). Sensorische Ausfälle, wie eine reduzierte Geruchsidentifikation (MÜLLER et al., 2002) oder Sehstörungen, wie insbesondere eine Blau-Grün-Schwäche (BÜTTNER et al., 1995; BÜTTNER et al., 1996) sind ebenfalls beschrieben worden. Daneben finden sich noch eine Reihe weiterer vegetativer Störungen, wie Blasenentleerungsstörungen, gastrointestinale Motilitätsstörungen, Hypotonie und Schweißsekretionsstörungen (RAIHA, SOURANDER, 1993).

Neben einer Vielzahl von Neurotransmittersystemen, die an der Pathogenese des IPS beteiligt sind, steht das dopaminerge System im Vordergrund. Das Hauptaugenmerk liegt dabei auf der Degeneration der neuromelanin-haltigen

2. Einleitung

dopaminergen Neuronen der Substantia nigra (SN), die für die bekannten Bewegungsstörungen sind verantwortlich gemacht werden (BECKER, 2003).

Bislang konnte, trotz intensiver Forschung, kein Medikament gefunden werden, welches das Fortschreiten der Nervendegeneration beeinflusst oder sogar aufzuhalten vermag. Eine mögliche Ursache für die fehlende neuroprotektive Wirksamkeit von Medikamenten liegt möglicherweise in der späten Diagnosestellung des IPS (BECKER, 2003). Denn bei Auftreten der klinischen Symptome sind bereits 60% der dopaminhaltigen Neurone in der SN degeneriert (BERNHEIMER et al., 1973; RIEDERER et al., 1976). Dies zeigt deutlich, welche Bedeutung eine frühe Identifikation der Erkrankung für eine suffiziente Therapie haben könnte.

Betrachtet man den Verlauf der Krankheit, dann lässt sich das IPS, wie in Abbildung 2.1 dargestellt, in 3 verschiedene Phasen einteilen (LANGSTON, KOLLER, 1991). Hier zeigen sich bereits in einer frühen Phase der Erkrankung diskrete Zeichen neurologischer Ausfälle, wie zum Beispiel ein reduziertes Armmitschwingen oder eine veränderte Handschrift. Im weiteren Verlauf treten die charakteristischen Symptome des IPS auf. Es kommt zum Vollbild der Erkrankung.

Histopathologische Untersuchungen geben Hinweise, dass sich bis zu 10% der über 60-jährigen im Phase 2, also in der präklinischen Phase des IPS, befinden (FORNO, 1969). Bei ihnen ließen sich, obgleich sie zu Lebzeiten keine Anzeichen eines IPS zeigten, postmortem Lewy-Korpuskel in der SN nachweisen. Diese findet man in Form eosinophiler Zytoplasmainschlüsse. Sie gelten als Zeichen der Zytoskelettläsion. Die Einschlusskörperchen bestehen aus Neurofilamenthaufen und dem Stressprotein Ubiquitin, als auch aus α -Synuclein, welches vor allem präsynaptisch zu finden ist. (BRAAK et al., 2000).

Phase 1: Risikofaktoren (z.B. genetische Mutationen) vorhanden, Patient jedoch klinisch unauffällig.

Phase 2: (*frühe präklinische Phase*): Patient weist leichte Symptome wie reduziertes Armmitschwingen, veränderte Handschrift, aber auch Einschränkungen in Geruchssinn und Depressionsneigungen auf.

Phase 3: Diagnose Morbus Parkinson aufgrund des manifesten klinischen Bildes.

Abb. 2.1 **Phasen des IPS nach Langston und Koller (1991)**

Dieses Phänomen wird auch als „inzidentielle Lewy-Korpuskel-Krankheit“ bezeichnet und gilt als präklinische Form der IPS (FORNO LS et al., 1971; FORNO LS, 1969).

Die Tatsache, dass bei 10% der über 60-jährigen Lewy-Korpuskel auftreten, ohne dass diese zu Lebzeiten an den Symptomen eines Morbus Parkinson gelitten haben, legt nahe, dass der Beginn des IPS nicht in der Degeneration der dopaminergen Neuronen der SN zu suchen ist. Vielmehr ist von einem Krankheitsbeginn in anderen Hirnregionen auszugehen.

Dies beweisen die Untersuchungen von Braak (2002). Bei 125 Verstorbenen konnten Lewy-Körperchen in den verschiedensten Hirnregionen nachgewiesen werden. Dieses charakteristische Auftreten von Einschlusskörperchen ermöglicht die Einteilung des IPS in sechs verschiedene Stadien [siehe Abb. 2.2, Seite 8]. So scheint die Neuronenschädigung vom Bulbus olfactorius, vom Nucleus olfactorius anterior, sowie vom dorsalen Vagus Kern auszugehen. Diese erstreckt sich im weiteren Verlauf über mehrere Neuronenbahnen, bis schließlich die Neuronen der SN erreicht sind und das IPS klinisch manifest wird.

Diese Erkenntnisse zeigen nochmals, wie bedeutsam eine frühzeitige Diagnosestellung für Therapie und Forschung ist. Eine genaue Identifikation der diskreten neurologischen Auffälligkeiten, welche in einer Phase auftreten, in der der nigrale Zellschaden noch nicht so weit fortgeschritten ist, könnte helfen, dieses Ziel zu verwirklichen. Fernab wäre es denkbar eine protektive und individuell angepasste Therapie noch vor dem klinisch manifesten Bild eines IPS einzuleiten (BECKER et al., 2002).

Derzeit beschäftigen sich mehrere Arbeitsgruppen mit dieser Problematik ein geeignetes Untersuchungsverfahren zu entwickeln, mit dem es zukünftig möglich sein könnte, die Diagnose eines IPS frühzeitig zu stellen.

2.2 Transkranielle B-mode Sonographie

Viel versprechende Ansätze zeigen dabei Untersuchungen des Gehirnes mittels Ultraschall. Dazu bedient man sich der *transkraniellen B-mode Sonographie* (TCS), welche ein neuartiges Bildverfahren darstellt, mit der sich Strukturen im Hirnparenchym sichtbar machen lassen [Abb.2.3a, Seite 9]. Verschiedene Strukturen, wie zum Beispiel der schmetterlingsförmige mesencephale Hirnstamm

2. Einleitung

lassen sich identifizieren (BEHNKE et al., 2002). Die genaue Vorgehensweise beschreibt Kapitel 3.1.2.

Gerade bei Parkinson-Patienten scheint die Echomorphologie des Hirnstammes von größter Bedeutung zu sein. So zeigen im Vergleich zu Gesunden über 90% der Patienten mit einem Parkinson-Syndrom ein echoreiches Areal im Bereich der Crus Substantia nigra [Abb.2.3b, Seite 9]. Man spricht auch von Hyperechogenität der Substantia nigra oder einer echoreichen SN-Fläche. Solche Veränderungen der Echogenität treten deutlicher kontralateral zur stärker betroffenen Körperhälfte auf. Patienten mit einem frühen Krankheitsbeginn zeigen eine größere echogene Fläche der SN, als solche mit einem späteren Krankheitsbeginn (BERG et al., 2001a).

Derartige sonographische Phänomene der SN lassen sich nicht nur bei Parkinsonpatienten, sondern auch bei gesunden Erwachsenen nachweisen. Dies

Stadium 1: Auftreten von Lewy-Körperchen im Bulbus olfactorius und Nucleus olfactorius anterior, sowie im dorsalen Vagus Kern.

Stadium 2: Zunahme des Läsionsgrades im dorsalen Vagus Kern. Außerdem beginnende Zytoskelettläsion der kaudalen Raphekerne, des Nucleus coeruleus, sowie des Nucleus gigantocellularis reticularis.

Stadium 3: Erstmals Schädigung der Pars compacta der SN, jedoch scheinbar makroskopisch noch intakt. Zentraler Nucleus der Amygdala, sowie die magnozellularen Kerne des basalen Frontalhirnes zeigen bereits Zeichen eines Neuronenunterganges.

Stadium 4: Weitere Ausdehnung der Läsion auf die dorsalen posterolateralen Subnuclei der Pars compacta, der cholinergen Kerne des basalen Frontalhirnes, sowie auf den anteromedialen temporalen Mesokortex.

Stadium 5: Auftreten von Lewy-Körperchen in Assoziationszentren des Neokortex

Stadium 6: Ausbreitung der Läsion in die sensorischen Assoziationszentren und in die prämotorischen Felder.

Stadium 1 bis 3 gelten als asymptomatisches Stadium des IPS. In Stadium 5. und 6. ist die Zytoskelettschädigung soweit fortgeschritten, dass nun das IPS klinisch manifest wird

Abb. 2.2 **Stadien des IPS nach Braak (2002)**

2. Einleitung

zeigt eine Untersuchung der Arbeitsgruppe um Berg. Hier untersuchte man 330 Personen jeden Alters (2-79 Jahren) mittels TCS. Anhand von Perzentilen lies sich eine Einteilung in „normale“ und deutliche Echogenität vornehmen. Dabei konnte in 8,6% eine hyperechogene SN-Fläche über 0,25cm² (90% Perzentil) im Sonogramm gefunden werden. Interessanterweise fand sich das Merkmal bereits bei jungen Erwachsenen im Alter von 40 Jahren oder weniger, selbst Kinder waren von einer Echogenitätsanhebung betroffen. Bei 10 dieser Probanden mit deutlicher SN-Hyperechogenität (SN-Fläche über 0,25cm²) wurde eine PET-Untersuchung (Positronen-Emissions-Tomographie) durchgeführt. Im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe zeigten diese einen niedrigeren ¹⁸F-Dopa-uptake im Putamen und im Nucleus caudatus (BERG et al., 1999a). Tatsächlich scheint eine Korrelation zwischen SN-Echogenität und motorischen Defiziten zu bestehen. Dies lies sich anhand einer Studie mit 93 über 60jährigen evaluieren: Personen mit einer SN-Hyperechogenität schnitten signifikant schlechter in motorischen Testreihen ab, als diejenigen ohne diese Merkmal (BERG et al., 2001b). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Psychiatrie-Patienten, die ein auffälliges SN-Signal aufwiesen,

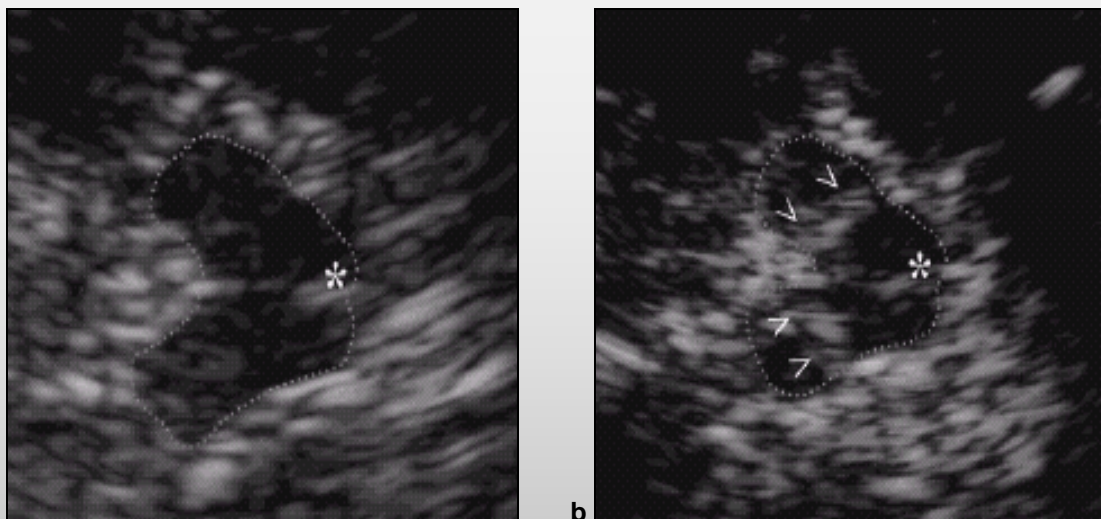


Abb.2.3 a-b) SN-Echogenitäten im Sonogramm

a)SN-Echogenität eines Gesunden

b) hyperechogene SN bei IPS

(als Stern gekennzeichnet: Aquädukt)

(Mit freundlicher Genehmigung von Herr Prof. Dr. med. Georg Becker, aus der Abteilung für Neurologie der Universitätskliniken des Saarlandes)

häufiger extrapyramidal-motorische Defizite unter Neuroleptikatherapie entwickelten, als Patienten ohne dieses sonographische Merkmal. Dies könnte ein Hinweis auf einen verminderten Gehalt an dopaminergen Neuronen sein und als Zeichen einer beginnenden neuronalen Degeneration angesehen werden (BERG et al., 2001c).

Betrachtet man die vorliegenden Ergebnisse, so wäre es denkbar, dass wohl alle Personen mit signifikant erhöhter Echogenität der SN motorische Ausfälle zu erwarten hätten, wenn sie nur lange genug leben würden. Lediglich bei einer Minderheit kommt es zu Lebzeiten zu dem Vollbild Morbus Parkinson (BERG et al, 2001a).

2.3 Studienziele

Dem Grundgedanken unserer Studie lag die Entwicklung eines Untersuchungsverfahrens zugrunde, mit dessen Hilfe es zukünftig möglich sein könnte, die Diagnose eines IPS frühzeitig, d.h. noch vor Ausbruch der klassischen klinischen Symptome, zu stellen. Dazu bedienten wir uns, der bereits von Berg und Becker angewandten, TCS zur Beschreibung des Phänomens der SN-Echogenität.

Wurden bei den sonographischen Voruntersuchungen jeweils nur kleine Probandenkollektive, meist mit unterschiedlichem Alter, untersucht, so konnten wir erstmals ein riesiges Kollektiv von 500 neurologisch gesunde Probanden zwischen 50 und 65 Jahren, dem Hauptmanifestationsalter des IPS, mittels TCS auf das sonographische Merkmal hin examinieren. Wir bedienten uns neben der TCS noch weiterer apparativer Verfahren, um die sonographisch gefundenen Parameter mit eventuellen motorischen Auffälligkeiten, wie sie in Phase 2 [Abb. 2.2, Seite 6] zu finden sind, zu vergleichen. Dazu gehörten ein *Geruchstest*, eine *computergestützte Motorische Leistungsserie* und eine klinisch-neurologische Untersuchung (Erhebung der *Unified Parkinson's Disease Rating Scale, motorischer Teil III*). Weiterhin hinzu kam noch ein spezieller Fragebogen und der *Beck-Depressions-Inventar* (BDI), der zur Erfassung depressiver Verstimmungen dient.

Ferner dient diese Studie als Ausgangspunkt für prospektive longitudinale Studien, mit der Fragestellung, wie sich die SN-Echogenität im Laufe der Zeit ändert. Es gilt auch zu eruieren, wer von den Probanden mit dem „auffälligen“ SN-Befund eine motorische Dysfunktion entwickelt oder ob Personen mit bereits diskreten motorischen Auffälligkeiten eine Progredienz der Symptome zeigen.

3. Material und Methoden

3.1 Probanden

Im Zeitraum von September 2001 bis Juni 2003 wurde an der Klinik für Neurologie der Universität des Saarlandes die Studie „*Echogenität der Substantia nigra und ihre Bedeutung als Vulnerabilitätsfaktor für Morbus Parkinson*“ durchgeführt.

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte über Zeitungsannoncen, über die Einbeziehung von Mitarbeitern der Firma Bosch und Gerlach, sowie über Mund-zu-Mund Propaganda. Sonographie und die in den folgenden Abschnitten beschriebenen Testserien wurden jeweils von zwei Untersuchern unabhängig voneinander durchgeführt. Untersucht wurden insgesamt 500 Personen, wobei beide Geschlechter gleich häufig vertreten waren.

3.1.1 Einschlusskriterien

Teilnahmebedingung war ein Probandenalter von 50 bis 65 Jahren. Weiterhin sollten die zu untersuchenden Personen zentral-neurologisch gesund sein.

3.1.2 Ausschlusskriterien

Erkrankungen, wie Epilepsie, apoplektische Ereignisse, raumfordernde Prozesse, Multiple Sklerose, Hydrozephalus o.ä., führten zum Studienausschluss.

Um Verwechslungen mit einem *essentiellen Tremor* zu vermeiden, wurden Probanden, die einen *Tremor* zeigten ebenfalls aus der Studie ausgeschlossen.

3.2 Studiendesign

3.2.1 Anamnestischer Hintergrund

Jedem Probanden wurde ein selbst entwickelter Fragebogen ausgehändigt. Dieser zielte auf Fragen zur Parkinson-Symptomatik ab und diente zugleich der Erhebung der in Abschnitt 3.2.1.3 beschriebenen Einflussgrößen. Die Antworten des

3. Material und Methoden

Fragebogens sollten später mit den Untersuchungsergebnissen verglichen werden. Der genaue Wortlaut der Fragen ist im Kapitel 6.3 nachzulesen.

3.2.1.1 Fragen zur Parkinson-Symptomatik

Verdauungsprobleme: Gastrointestinale Motilitätsstörungen, wie Obstipation oder Diarrhoe, können das Bild eines IPS begleiten (RAIHA, SOURANDER, 1993). Um zu klären, ob sich derartige Begleitsymptome auch bereits bei Gesunden, die das sonographische Merkmal der SN-Hyperechogenität aufweisen, finden lassen, wurde dieser Punkt miteinbezogen.

Gedächtnisstörungen: Bei 20 Prozent der Parkinson-Patienten finden sich demenzielle Symptome (BIGGINS et al., 1992). Gefragt wurde nach subjektiv bemerkten Merkfähigkeitsstörungen, welche nicht weiter differenziert wurden. Die Aussagen sollten mit dem Merkmal der SN-Hyperechogenität verglichen werden.

Motorische Einschränkungen: Gefragt wurde nach subjektiv wahrgenommenen motorischen Einschränkungen. Auf eine genauere Differenzierung wurde verzichtet. Geklärt werden sollte, ob diese in Korrelation zu den sonographisch gefundenen Phänomenen stehen.

Parkinson-positive Familienanamnese: Da sich bei 15 Prozent der an IPS Erkrankten eine familiäre Häufung finden lässt (PAYAMI et al., 1994), wurde nach an Morbus Parkinson erkrankten Familienmitgliedern gefragt. Der Verwandtschaftsgrad wurde dabei nicht berücksichtigt.

Vorangegangene depressive Episoden: Durch Studien konnte gezeigt werden, dass bei 20% der an Parkinson-Erkrankten eine depressive Stimmungslage als Erstmanifestation des Morbus Parkinson vorausging (CUMMINGS, 1992; MINDHAM, 1970; ROBINS, 1976). Klärungsbedarf bestand daher für die Frage, ob vorangegangene depressiven Episoden mit den Ergebnissen der Ultraschalluntersuchung korrelieren. Eine genauere Abgrenzung der Depressionssymptomatik wurde nicht vorgenommen.

3.2.1.2 Beck Depressions Inventar

Zur Besseren Erfassung der Depressionssymptomatik wurde dem Fragebogen noch zusätzlich der *Beck-Depressions-Inventar* (BDI) beigefügt. Hierbei handelt es sich um ein Punktesystem, mit dem die Qualität einer Depression quantifiziert werden kann. Der BDI beinhaltet 21 normierte Fragen, mit jeweils vier Unterpunkten, die wahlweise angekreuzt werden können. Die Summe der Punkte aus den einzelnen Fragen bestimmt jeweils das Ausmaß der Depression (BECK et al., 1961). Eine Punktzahl über 18 ist als klinisch auffällig zu werten (HAUTZINGER, 1991). In Anlehnung an Hautzinger wurde der Grad der Depression in drei Kategorien eingeteilt. Personen mit einer Gesamtpunktzahl unter 12 galten als „unauffällig“, 12-18 Punkte waren als leichte depressive Verstimmung zu werten. Eine Punktzahl über 18 hingegen ließ auf eine deutliche depressive Verstimmung schließen. Der BDI ist im Anhang ausführlich beschrieben.

3.2.1.3 Fragen zu Einflussgrößen

Um einen Einfluss der aufgeführten Größen auf die Ergebnisse der statistischen Test ausschließen zu können, mussten diese erfasst und mit den SN-Gruppen korreliert werden. Das genaue Procedere beschreibt Kapitel 4.2.1.

Altersgruppen: Um zu prüfen, ob ältere Personen größere SN-Flächen aufweisen, als die vergleichsweise jüngeren Probanden, wurde zwei Altersgruppen gebildet: eine Gruppe von 50-57 Jährigen und 58-65 Jährigen.

Rauchgewohnheiten: Abnahme des olfaktorischen Pigmentes, verursacht durch starkes Rauchen, führt zur so genannten Rhinitis sicca, welche mit einem deutlichen Geruchsdefizit einhergehen kann (REGLI, MUMENTHALER, 1996b). Dieses Erkenntnis sollte in der Auswertung berücksichtigt werden. Gemessen wurde die Anzahl der Zigaretten pro Tag.

Alkoholkonsum: Überdurchschnittlicher Konsum kann zu neurotoxischen Ereignissen führen, die meist mit verstärktem Auftreten von extrapyramidal motorischen Störungen wie Haltetremor oder Aktionstremor bei peripherer Polyneuropathie

einhergehen (REGLI, MUMENTHALER, 1996c). Um falsch positive Ergebnisse ausschließen zu können, schien es sinnvoll das Merkmal *Alkoholkonsum* in die Auswertung einfließen zu lassen. Gemessen wurde der Alkoholkonsum in g/Tag.

Erkrankungen: Hier sind Erkrankungen zu verstehen, welche die Leistungsfähigkeit des Probanden in den einzelnen Tests beeinflussen können. Zu solchen Erkrankungen zählten zum Beispiel Myasthenien, Polyneuropathien, Erkrankungen des Bewegungsapparates, Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis, Gicht oder posttraumatische Bewegungseinschränkungen.

Medikation: Hierunter fielen vor allem Medikamente mit zentralnervöser (Neben-) Wirkung. Pharmaka, die extrapyramidal-motorische Symptome, wie Parkinsonoid oder Tremor induzieren können (wie z.B. Neuroleptikapräparate, Reserpin o.ä.) wurden als Einflussgrößen in die Auswertung einbezogen.

3.2.2 Transkranielle B-mode Sonographie

In der sonographischen Untersuchung wurden niedrigfrequente Sonden (Sonoline Elegra, Siemens, Erlangen) verwendet, um Hirnanteile durch den intakten Schädel beschallen zu können. Es wurden Schallköpfe im Sendefrequenzbereich von 2,5MHz benutzt. Begrenzt durch die Reichweite des transmittierten Ultraschallimpulses lies sich eine axiale Auflösung der fokussierten Zone von 0,7mm erreichen. Die laterale Auflösung beträgt 2,4 bis 3,8mm und war abhängig von der Reichweite der Ultraschallstrahlung. Eine Bilddurchdringungstiefe von 16cm und ein dynamischer Range von 45 bis 50dB wurden verwendet. Unter Berücksichtigung der individuellen Gegebenheiten wurde zur Verbesserung der Bildqualität ein Tiefenzeitausgleich und eine spezifische Adaptation der Helligkeitsverstärkung durchgeführt.

3.2.2.1 Darstellung des Hirnstammes mittels TCS

Die Beschallung der Substantia nigra erfolgt ipsilateral durch das sogenannte transtemporale Knochenfenster. Dieses liegt im Bereich der Temporalschuppe, oberhalb des Os zygomaticum und unterhalb der Linea temporalis inferior. Diese anatomischen Strukturen eignet besonders zur Darstellung von Anteilen des

Hirnstammes, da hier die beiden Kompaktaschichten des Os temporale keine Spongiosa enthalten. Somit wird die Absorption und Streuung der Ultraschallwellen durch Knochenspongiosa vermindert. Die Ultraschallwellen erreichen somit eine größere Eindringtiefe (BECKER, GRIEWING, 1999) .

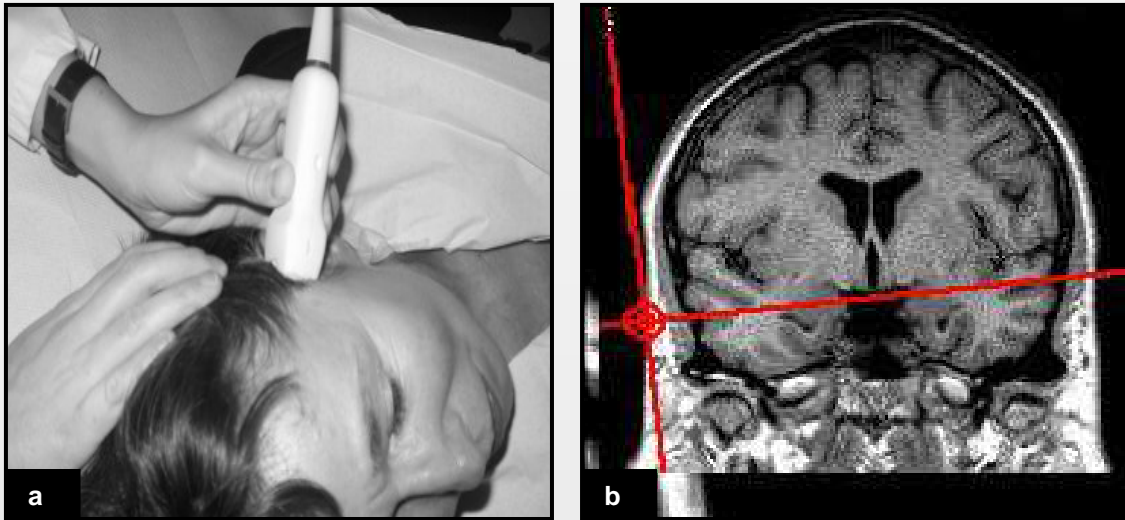
Ist der Schallkopf richtig in Position gebracht, stellt sich der schmetterlingsartige hypoechogene mesencephale Hirnstamm im Zentrum des Bildes dar. Der Hirnstamm ist von den hyperechogenen perimesencephalen Zisternen umgeben. Der Aquädukt erscheint als hyperechogene Struktur. Weiterhin präsentiert sich eine helle Mittellinie, die als Hirnstammraphe identifiziert werden kann. Ebenfalls stellten sich dar: Falx cerebri, basaler Frontallappen, Kleinhirnteile und Temporallappen. Innerhalb der Crura cerebri ist eine umschriebene Signalanhebung (Hyperechogenität) im Bereich der SN im „auffälligen“ Fall erkennbar. Das Procedere ist nochmals in Abbildung 3.1, Seite 16, erläutert.

3.2.2.2 Bestimmung der SN-Fläche

Die in dieser Studie getesteten Personen wurden auf Veränderungen dieser SN-Echogenität hin untersucht und die Fläche der echogenen Areale mittels planimetrischer Ausmessung bestimmt. Dabei umkreist man manuell die Fläche der echoreichen Struktur im Bereich der Crus cerebri. Somit kann man das eingekreiste Areal als Summe der Flächen der darin enthaltenen einfachen geometrischen Teilfiguren, wie Dreiecke, Trapeze oder Rechtecke berechnen. Eine solche Berechnung von Flächen geschieht bei den modernen Ultraschallgeräten automatisch.

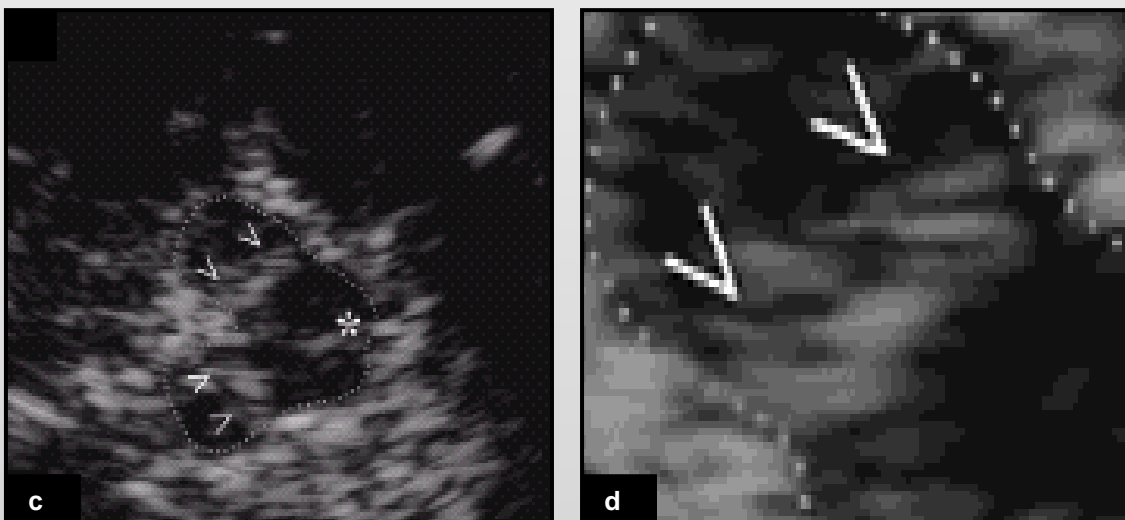
3.2.3 Geruchsidentifikation mit Hilfe der Sniffin´ Sticks

Die von der Firma *Burghart Medizintechnik* (Wedel) vertriebenen Sniffin´ Sticks dienen zur Feststellung olfaktorischer Defizite. Sie stellen eine Reihe von Riechstiften dar, die mit den unterschiedlichsten Gerüchen ausgestattet sind. Eine Anzahl von Testserien, wie Geruchsschwellen-, Diskriminierungs- oder Identifikationstest ist durchführbar. Die in dieser Studie verwendete Prüfung diente zur Beurteilung von Störungen der *Geruchsidentifikation*. Diese beinhaltete 16 unterschiedliche Geruchsstoffe, die nacheinander identifiziert werden sollten.



Positionierung des Schallkopfes

Ipsilaterales Anbringen des Schallkopfes am transtemporalen Knochenfenster unter Berücksichtigung der individuellen anatomischen Gegebenheiten.



Einstellen des Bildes

Bei korrekter Lage erscheint im Sonogramm der schmetterlingsartige hypoechogene Hirnstamm, die hyperechogenen Zisternen. Die mit den Pfeilen markierten Anteile stellen die hyperechogenen Areale der SN dar. Der Stern markiert den Aquädukt.

Bestimmung der SN-Fläche

Planimetrische Ausmessung der hellen Anteile durch manuelles Umkreisen.

Abb 3.1 Vorgehensweise der sonographischen Darstellung

(*^{b-d}) Mit freundlicher Genehmigung von Herr Prof. Dr. med. Georg Becker, aus der Abteilung für Neurologie der Universitätskliniken des Saarlandes)

3. Material und Methoden

Folgende Gerüche standen zur Verfügung:

Stift 1: Orange	Stift 5: Banane	Stift 9: Knoblauch	Stift 13: Ananas
Stift 2: Schuhleder	Stift 6: Zitrone	Stift 10: Kaffee	Stift 14: Rose
Stift 3: Zimt	Stift 7: Lakritz	Stift 11: Apfel	Stift 15: Anis
Stift 4: Pfefferminz	Stift 8: Terpentin	Stift 12: Nelke	Stift 16: Fisch

3.2.3.1 Testdurchführung

Jeder Person wurden 3 bis 4 Sekunden lang mittig vor beide Nasenhöhlen die 16 verschiedenen Riechstifte nacheinander angeboten. Somit wurden beide Nasenflügel gleichzeitig getestet. Hierbei war aus hygienischen und untersuchungstechnischen Gründen zu beachten, dass bei allen Stiften der gleiche Abstand zur Nase eingehalten wurde (ca. 2cm). Um bessere Ergebnisse zu erzielen sollte etwa 15 Minuten vor der Durchführung auf Rauchen und Essen verzichtet werden. Zu jedem Stift wurden vier unterschiedliche Antworten auf einem Testbogen vorgegeben, wobei nur eine der Antworten als richtig galt (siehe dazu im Anhang, Kapitel 6.5). Glaubte der zu Untersuchende den Geruch identifiziert zu haben, so musste dieser die entsprechende Antwort auf dem Testbogen ankreuzen.

Für jede korrekte Identifikation eines Geruches wurde ein Punkt vergeben, anschließend die Punkte zusammengezählt. Somit ergab sich eine Spanne von 0-16 Punkten. Da für eine beidseitige Testung kein Normwertkollektiv bestand, wurden die erreichten Punktzahlen mit Hilfe statistischer Tests mit den SN-Untersuchungsergebnissen korreliert .

3.2.4 Motorische Leistungsserie

Die motorische Leistungsserie (MLS), entwickelt von der Firma *Schuhfried* (Wien), bietet dem Untersuchenden neue Möglichkeiten der klinisch-neurologischen Examination am Patienten. Zusätzlich zu den üblichen Untersuchungsmethoden zur Feststellung motorischer Störungen, lässt sich eine computergestützte Durchführung

3. Material und Methoden

und Auswertung durchführen. Sie ermöglicht eine schnelle und einfache Handhabung.

Als Instrumentarium benötigt man die in Abbildung 3.2 gezeigte Arbeitsplattform, zwei Griffel (rot für die linke Hand, schwarz für die rechte) und die mitgelieferte Software, zur Datenerfassung. Eine Reihe von „Testformen“ steht zur Verfügung, welche die diagnostischen Möglichkeiten um vieles bereichern. In dieser Arbeit wurde die Testform nach *Vassella* verwandt.

3.2.4.1 Testform nach Vassella

Dieser Test beinhaltet fünf Subtests (*Aiming*, *Steadiness*, *Liniennachfahren*, *Lange Stifte einstecken* und *Tapping*), die zunächst mit der rechten, dann mit der linken Hand durchgeführt wurden. Dabei nahm man die beiden Metallgriffel zur Hilfe, mit denen die Tests computergestützt erfasst und anschließend ausgewertet wurden. Die Händigkeit wurde berücksichtigt.

Die Testdauer lag, je nach Mitarbeit bei 10 bis 20min. Die Testdurchführung wird anhand von Abbildung 3.3, Seite 20 verdeutlicht. Mit Hilfe der einzelnen Subtest

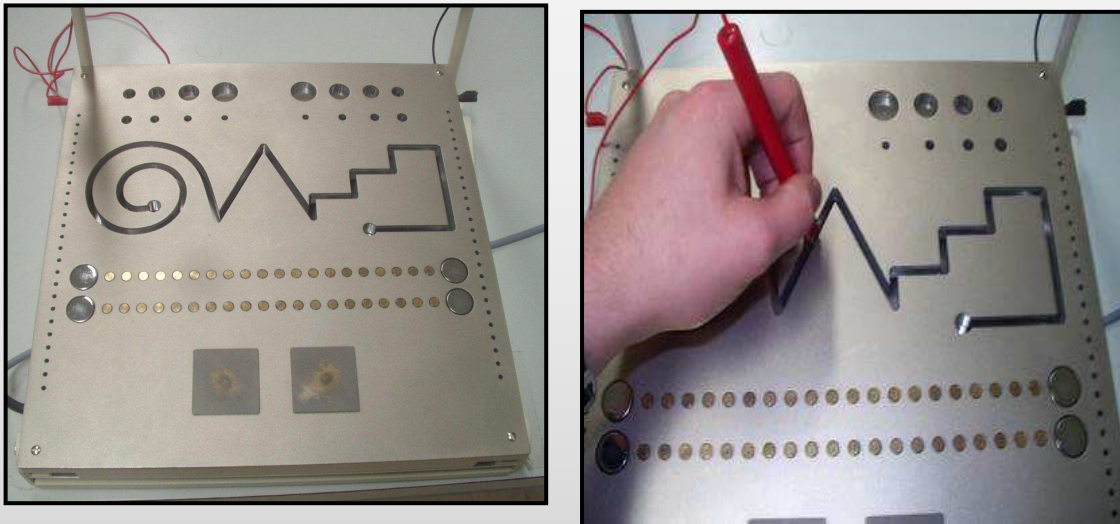


Abb.3.2 Arbeitsplattform der MLS

links: 300x300x15mm große Metallplattform mit Bohrungen, Fräsungen und Kontaktflächen

rechts: roter Griffel zur Durchführung der MLS

(Quelle: eigene Fotosammlung)

3. Material und Methoden

war es möglich die unterschiedlichsten motorischen Qualitäten zu prüfen:

Subtest 1: Aiming (Schnelligkeit einfacher zielgerichteter Bewegungen)

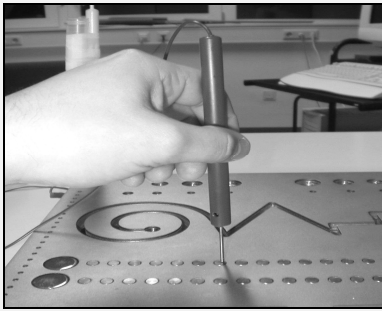
Subtest 2: Steadiness (Haltungskonstanz von Arm und Hand)

Subtest 3: Liniennachfahren (Genauigkeit/ Schnelligkeit komplexer Arm-Hand-Bewegungen)

Subtest 4: Lange Stifte einstecken (Schnelligkeit und Genauigkeit von kontrollierten Arm-Hand- Bewegungen und der Handgeschicklichkeit)

Subtest 5: Tapping (Schnelligkeit agonistischer/ antagonistischer Bewegungen)

Da für die Testform nach Vassella für unser Probandenkollektiv kein Normkollektiv bestand, wurden die Ergebnisse der einzelnen Subtests direkt mit den SN-Werten korreliert. Um die Gesamtleistung der Teilnehmer zu beurteilen erfolgte eine Gesamtauswertung der MLS anhand von Rängen (Methodik: vgl. Kapitel 4.2.4.2).

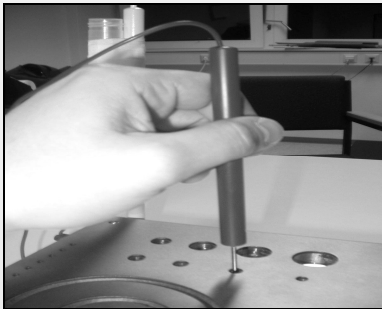


► *Aiming:*

Die Probanden wurden aufgefordert mit der rechten Hand 20 Metallkreise (Durchmesser 0,5cm), mit dem Metallgriffel nacheinander von rechts nach links anzutippen.

Score: Gemessen wurde die Fehlerzahl (Verfehlen der Metallkreise), die Trefferzahl (Treffer der Metallkreise), die Fehler- und Gesamtdauer (in sec).

Analog erfolgte die Prüfung der linken Hand von links nach rechts.

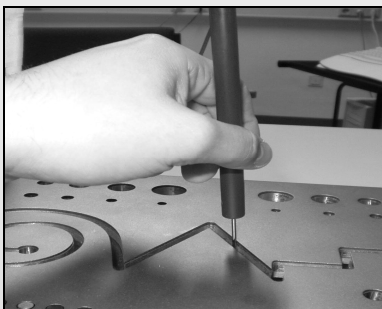


► *Steadiness:*

Hierbei galt es, den Metallgriffel in einer Zeit von 32 Sekunden ruhig in ein vorgegebenes Loch zu halten (Durchmesser 0,5cm).

Score: Berühren des Bodens oder des Randes wurde als Fehler gewertet. Messgrößen waren Fehlerzahl und Fehlerdauer (in sec).

Rechte und linke Hand wurde jeweils einzeln getestet.

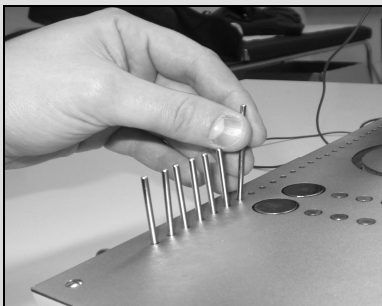


► *Liniennachfahren:*

In diesem Test sollte der zu Untersuchende mit dem Griffel eine in die Metallplatte eingefräste Linie, von rechts nach links, möglichst ohne Berührung des Randes oder des Bodens, entlang fahren.

Score: Erfasst wurden Fehlerzahl (Berührung mit dem Boden oder dem Rand), die Fehler- und Gesamtdauer (in sec).

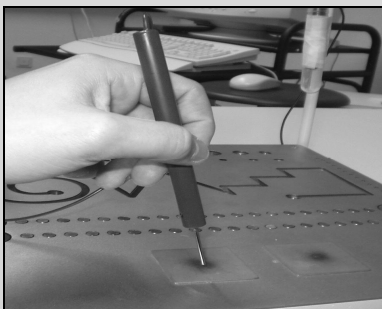
Analog erfolgte die Prüfung der linken Hand von links nach rechts.



► *Lange Stifte einstecken:*

25 kleine Metallstiftchen (Länge 5cm, Durchmesser 2,5mm) waren, wie hier im Bild zu sehen, nacheinander von unten nach oben schnellst möglich in vorgegebenen Löcher auf der Arbeitsplatte zu stecken. Dabei waren die Stifte 30cm von der Arbeitsplatte in einen Plastikblock eingelassen.

Score: Gemessen wurde die Gesamtdauer (in sec).
Beidseitige Testung.



► *Tapping:*

Der Proband wurde in diesem Versuch aufgefordert, mit dem Griffel zügig auf eine Metallplatte zu tippen.

Score: Dabei wurde über eine Zeitspanne von 32 Sekunden die Anzahl der Schläge bestimmt.
Beidseitige Testung.

Abb.3.3 Subtests der motorischen Leistungsserie (nach Vassella)

(Quelle: eigene Fotosammlung)

3.2.5 Unified Parkinson´s Disease Rating Scale, motorischer Teil III

Neben den oben genannten Testserien wurde jeder Probanden einer kurzen neurologischen Untersuchung unterzogen und dabei die Unified Parkinson´s Disease Rating Scale, motorischer Teil III (UPDRS III-Score) erhoben. Diese besteht aus einer Anzahl von Beurteilungskriterien [siehe Abbildung 3.4], mit denen die Qualität von Bewegungseinschränkungen anhand eines Punktesystems quantifiziert werden kann (FAHN et al., 1987). Je mehr Punkte, desto höher das Ausmaß motorischer Einschränkungen. Die Skala ist im Anhang (Kapitel 6.2) ausführlich beschrieben. Die Punktzahlen wurden später mit den SN-Untersuchungsergebnissen verglichen.

Sprache

normal, leichte Abnahme von Ausdruck, monoton, deutliche Beeinträchtigung, unverständlich

Gesichtsausdruck

normal, minimal, mäßig, deutlich vermindert, maskenhaft

Ruhetremor

Gesicht/ rechter Hand/ linker Hand/ rechter Fuß/ linker Fuß

Aktions-/Haltetremor

der rechten und linken Hand

Rigidität

passive Bewegung aller großen Gelenke der Extremitäten

Fingerklopfen

berühren des Daumens mit dem Zeigefinger in rascher Reihenfolge mit größtmöglicher Amplitude

Handbewegung

Patient schließt und öffnet die Hände in rascher Reihenfolge mit größtmöglicher Amplitude

Rasch wechselnde Bewegungen beider Hände

Pronations-Supinationsbewegungen

Agilität der Beine

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

Aufstehen vom Stuhl

Patient versucht von einem Stuhl aufzustehen (Arme verschränkt)

Haltung

normal, leicht, mäßig oder deutlich vorgebeugt

Gang

normal, verlangsamt, schwierig, starke Gehstörung, kein Gehen mehr möglich

Haltungsstabilität

Reaktion auf plötzliches Verlagern des Patienten durch Ziehen nach hinten

Brady-/Hypokinese des Körpers

Kombination aus Langsamkeit, Zögern, verminderter Mitbewegung der Arme, geringe Bewegungsamplitude und allgemeine Bewegungsarmut

Abb.3.4 Beurteilungskriterien der UPDRS III

3.3 Statistische Analyse

Die statistische Datenerhebung erfolgte in Kooperation mit dem *Biomedizinischen Institut der Universität des Saarlandes* unter Anleitung von Herrn Dr. T. Georg. Zur deskriptiven Beschreibung der statistischen Basisdaten wurden Mediane, range (Spannbreite: Minimum bis Maximum) angegeben. Weiterhin wurde zur Beschreibung des Merkmals *Substantia nigra Echogenität* die Einteilung in Gruppen vorgenommen. Die Einteilung erfolgte ähnlich, wie in den bereits von Berg durchgeführten Studien zur SN-Echogenität, anhand von Perzentilen (BERG et al,1999a). Es wurden drei Gruppen (später als SN-Gruppen bezeichnet) gebildet, wobei die *erste Gruppe* denen Probanden zugeordnet war, die eine SN-Fläche innerhalb des *75% Perzentil* aufwiesen und als „unauffällig“ galten. Die *zweite Gruppe* bestand aus Personen, die eine SN-Fläche zwischen dem *75% und 90% Perzentil* aufzeigten, was als moderater Echogenitätsanstieg angesehen wurde. Der *dritten Gruppe* zugehörig waren Probanden mit einer SN-Fläche über dem *90% Perzentil*. Diese Gruppe galt als deutlich hyperechogen.

Die statistische Analyse erfolgte mittels Chi²-Test, Kreuztabellen, dem nichtparametrischen Kruskal-Wallis-Test für k-unabhängige Stichproben und anhand des Spearman-Korrelationskoeffizient. Als graphische Darstellungen wurden Kreis- und Balkendiagramme verwand.

4. Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistiken

4.1.1 Probanden

Das Probandenkollektiv bestand insgesamt aus 254 Frauen und 246 Männern. Das mittlere Alter betrug 56,9 Jahre mit einer Standardabweichung von $\pm 4,4$ Jahren. Der jüngste Proband war zum Zeitpunkt der Untersuchung 50, der älteste 65 Jahre alt. Alle Personen litten zum Zeitpunkt der Untersuchung an keiner zentral-neurologischen Erkrankung.

4.1.2 Auswertung des Fragebogens

4.1.2.1 Fragen zur Parkinsonsymptomatik

Verdauungsprobleme: 12,8% (n=64) der Befragten gaben Verdauungsstörungen wie Obstipation, Diarrhoe oder kombinierte Symptome mit folgender Verteilung an: *Obstipation:* 6,2% (n= 31), *Diarrhoe:* 5,0% (n= 25), *kombinierte Symptomatik:* 1,6% (n=8). 4,6% (n=23) machten keine Angaben.

Gedächtnisstörungen: 69,6% (n=348) beantworteten die Frage nach Gedächtnisstörungen mit *Nein* und 25% (n=125) mit *Ja*. 5,4% aller Teilnehmer (n=27) trafen keine Aussage.

motorische Einschränkungen: 20,2% (n=101) der Befragten befanden in ihrer Bewegung eingeschränkt zu sein. In 4,8% der Fälle (n=24) wurden diesbezüglich keine Angaben gemacht.

Parkinson-positive Familienanamnese: Eine positive Familienanamnese, d.h. mindestens bei einem Familienangehörigen der untersuchten Person ist bereits die Diagnose Morbus Parkinson gestellt worden, ergab sich in 2,8% (n=14) der Fälle. Bei 4,4% (n=22) konnte keine Aussage hinsichtlich einer spezifischen Parkinsonanamnese getroffen werden.

4. Ergebnisse

Vorangegangene depressive Episoden: Bei 12,8% (n=64) der Personen aus dem Probandenkollektiv wurde bereits früher die Diagnose einer Depression gestellt. 2,8% (n=14) lehnten die Beantwortung der Frage ab.

4.1.2.2 Beck Depressions Inventar

2,7% (n=13) der Getesteten erreichten im BDI eine Punktzahl über 18 und waren zum Zeitpunkt der Untersuchung als depressiv Verstimmte einzustufen. 9,3% (n=45) lagen zwischen 12 und 18 Punkten, so dass von einer leichten depressiven Verstimmung auszugehen war. Bei dem größten Teil der Probanden (88,0% oder n=424) lag die erreichte Punktzahl unter 12, so dass diese als unauffällig kategorisiert wurden. Die maximale erreichte Punktzahl lag bei 45 Punkten. 3,6% (n=18) machten keine Angaben.

4.1.2.3 Fragen zu Einflussgrößen

Rauchgewohnheiten: 15,8% (n=79) der Probanden gaben einen regelmäßigen Tabakkonsum an. 401 (80,2%) der Probanden waren Nichtraucher. Der durchschnittliche Zigarettenkonsum betrug 3 Zigaretten pro Tag. Das Maximum war mit 50 Zigaretten pro Tag zu veranschlagen. 4% (n=20) der Befragten machten keine Angaben.

Trinkgewohnheiten: Die Häufigkeiten verteilten sich wie folgt: 51,2% (n=256) tranken angeblich keinen Alkohol, wogegen 139 (27,8%) einen regelmäßigen Konsum angaben. Der durchschnittliche Alkoholkonsum lag bei 9,8g/Tag. Dabei war maximal ein Konsum von 100g/Tag zu veranschlagen. 21% (n=105) der Untersuchten äußerten sich hinsichtlich ihrer Trinkgewohnheiten nicht.

Medikation: 17 Probanden nahmen zum Zeitpunkt der Untersuchung Medikamente mit zentral-nervöser Nebenwirkung. Die Pharmaka sind in Kapitel 6.3 aufgelistet.

Erkrankungen: In einem Fällen konnte eine testrelevante Erkrankung (Myasthenie) entdeckt werden.

4. Ergebnisse

Altersgruppen: 56,1% (n=280) Personen gehörten der Altersgruppe der 50- 57 Jährigen und 43,9% (n=219) der Altersgruppe der 58-65 Jährigen an. Eine Altersangabe fehlte.

4.1.3 Transkranielle B-mode Sonographie

4.1.3.1 Temporales Schallfenster

Rechtsseitig konnte bei 90,4% (n=452) aller Studienteilnehmer der mesencephale Hirnstamm via temporalen Knochenfenster dargestellt werden. 88% (n=440) der untersuchten Probanden hatten linksseitig ein suffizientes Schallfenster. Ein beidseitig suffizientes Schallfenster zeigten 85,8% (n=429). Bei 7,4% (n=37) der Probanden war eine Untersuchung aufgrund eines beidseits insuffizienten Schallfensters nicht möglich.

4.1.3.2 Verteilung der SN- Flächen

15,7% (n=71) der 452 rechtsseitig, sowie 15,7% (n=69) der 440 linksseitig geschallten SN-Areale zeigten keinen Echogenitätsanstieg (SN-Fläche: 0,00cm²). Bei 5,6% (n=24) der 429 Probanden lies sich beidseits kein echoreiches Signal im Bereich der SN nachweisen. Die maximale Ausdehnung der rechten SN betrug 0,38cm². Linksseitig konnte eine maximale SN-Fläche von 0,41cm² gefunden werden. Im Mittel lagen rechte und linke SN-Fläche bei 0,11cm² ($\pm 0,075$ rechts; $\pm 0,072$ links).

4.1.2.3 Verteilung der SN-Gruppen

Wie bereits beschrieben, wurde das Merkmal SN-Echogenität mittels Gruppenbildung in die Kategorien *unauffällig* (SN-Gruppe 1), *moderate Echogenität* (SN-Gruppe 2) und *deutliche Echogenität* (SN-Gruppe 3) aufgeteilt. Statistisch entsprachen die SN-Gruppen der Einteilung in Perzentile (siehe Kap. 3.3 Statistik).

SN-Gruppen mit einseitiger SN-Echogenität

Die SN-Gruppe 1 entsprach dem 75% Perzentil. Diese beinhaltete 348 Personen rechts, als auch links und war mit einer von *SN-Fläche* $\leq 0,16\text{cm}^2$ rechts, sowie links zu veranschlagen.

Die SN-Gruppe 2, der eine SN-Fläche zwischen dem 75% und 90% Perzentil zugeordnet war und einer *SN-Fläche* zwischen $0,16\text{cm}^2$ bis $0,20\text{cm}^2$ rechtsseitig und zwischen $0,16\text{cm}^2$ bis $0,21\text{cm}^2$ linksseitig entsprach, wurde von 49 Probanden für die rechte Seite und von 36 Personen für die linke Seite gebildet.

Der SN-Gruppe 3, diese entsprach SN-Flächen über dem 90% Perzentil, bestand aus Personen mit einer SN-Fläche $>0,20\text{cm}^2$ für die rechte und $>0,21\text{cm}^2$ für die linke Kopfhälfte. Eine derart deutliche Hyperechogenität konnte in 55 Fällen rechts und in 56 Fällen links gefunden werden. Dies entsprach für beide Seiten in etwas 12% der untersuchten Personen.

Betrachtet man die SN-Gruppen getrennt nach Geschlecht, so verteilen sich Frauen und Männer innerhalb der verschiedenen SN-Gruppen wie in den Kreisdiagrammen in Abbildung 4.1. auf Seite 27 dargestellt.

SN-Gruppen mit beidseitiger SN-Echogenität

Für die Einteilung der SN-Gruppen mit beidseitiger SN-Veränderung wurden die Perzentileinteilung der rechten SN-Gruppe übernommen. Es ergab sich somit folgende Werteverteilung:

Die SN-Gruppe 1 (*SN-Fläche* $\leq 0,16\text{cm}^2$) bestand aus 384 Personen (76,8%), davon waren 49,5% (n=190) Frauen und 50,5% (n=194) Männer.

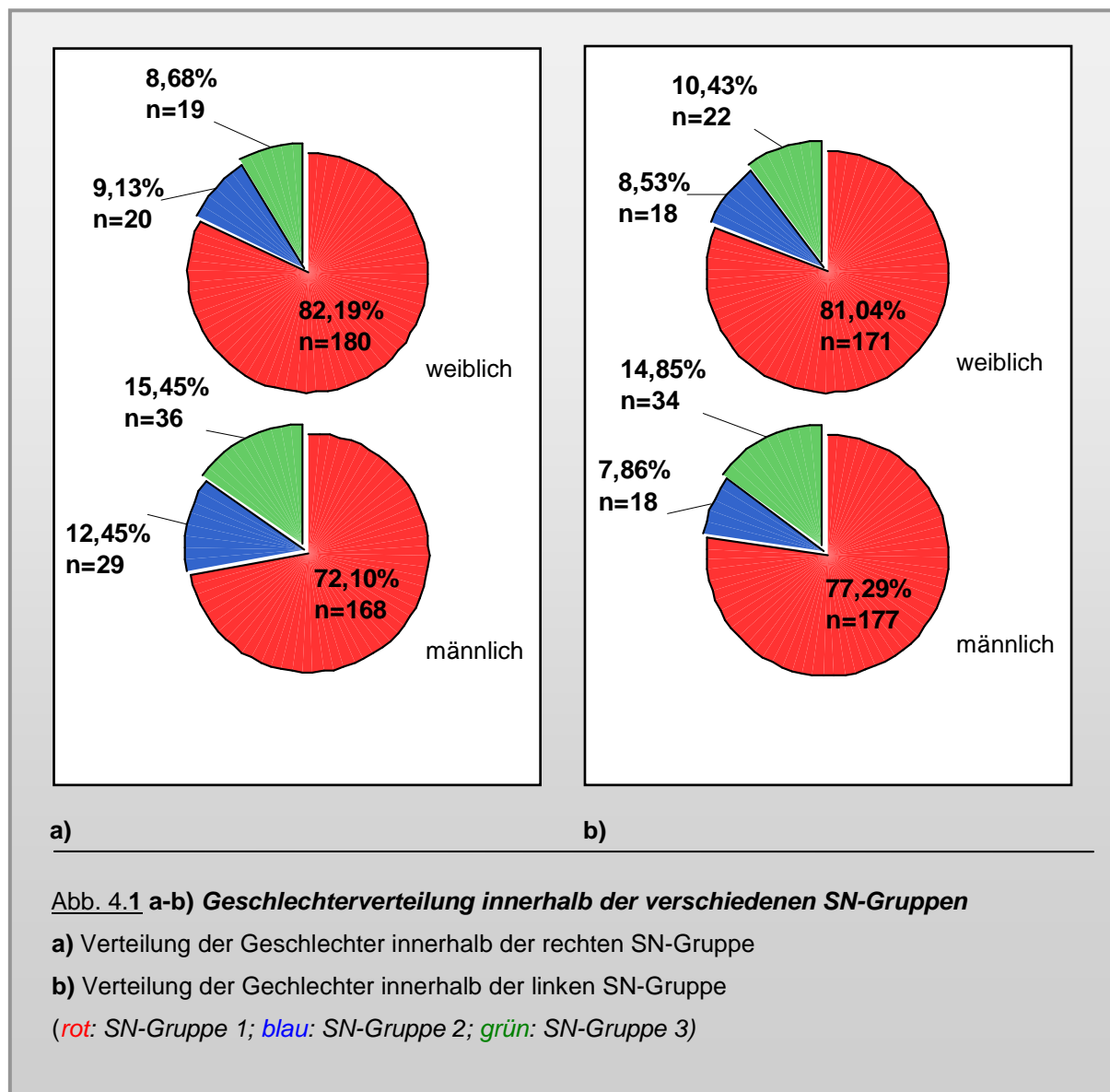
Die SN-Gruppe 2 (*SN-Fläche* zwischen $0,16\text{cm}^2$ bis $0,20\text{cm}^2$) wurden von 4,2% (n=21) des Pobandenkollektives gebildet und bestand aus 38,1% (n=8) Frauen, sowie aus 61,9% (n=13) aus Männern.

4. Ergebnisse

Der SN-Gruppe 3 ($SN\text{-Fläche} > 0,20\text{cm}^2$) gehörten 24 Personen (4,8%) an. Davon waren 20,8% ($n=5$) Frauen und 79,2% ($n=19$) Männer.

4.1.4 Geruchsidentifikationsprüfung

Die Anzahl der getesteten Personen betrug 478. Bei 4,4% ($n=22$) konnte der Test nicht durchgeführt werden. Auf eine genauere Auswertung des Geruchstestes wurde verzichtet, da die Einzelwerte direkt mit den SN-Gruppen korreliert wurden. Dies wird in Kapitel 4.2.5 dargestellt.



4.1.5 Motorische Leistungsserie

496 der 500 Personen wurden mittels MLS auf diskrete motorische Auffälligkeiten getestet. Die Studie umfasste 90,8% (n=454) rechtshändige und 5,6% (n=28) linkshändige Testpersonen. 2,8% (n=14) gaben eine beidseitige Händigkeit an. Eine Übersicht der Mittelwerte und Standardabweichungen der MLS zeigt Abbildung 4.2, Seite 29.

Da für die Testform nach Vassella kein Normkollektiv besteht war kein direkter Vergleich zu einer Kontrollgruppe möglich. Daher wurde ähnlich dem Geruchstest auf eine genauere Auswertung verzichtet und die Ergebnisse der MLS direkt mit den SN-Gruppen korreliert.

4.1.6 Unified Parkinson´s Disease Rating Scale, motorischer Teil

Im Rahmen der neurologischen Untersuchung (Erhebung der UPDRS III-Score) ergaben sich folgende Werte: 492 der 500 Probanden wurde auf diskrete neurologische Auffälligkeiten hin untersucht. Fehlende Werte ergaben sich somit in 8 Fällen.

92% (n= 460) der Untersuchten zeigten eine Score von 0 Punkten. Bei 6,5% (n=32) der 492 Personen konnten diskrete Zeichen einer motorischen Verlangsamung mittels Erhebung der UPDRS III-Score nachgewiesen werden. Von diesen 32 Personen mit den gefundenen diskreten neurologischen Auffälligkeiten erreichten 75% (n=24) der Untersuchten einen Punkt und 25% (n=8) zwei Punkte in der UPDRS III-Score.

Es zeigten 18 der 32 Probanden ein *reduziertes Armmitschwingen*. Dies trat bei 14 Personen rechtsseitig auf. Linksseitig war ein *reduziertes Armmitschwingen* bei 3 Probanden zu finden. Ein Proband zeigte beidseitig ein reduziertes Armmitschwingen.

Bei den übrigen 14 Personen zeigte sich entweder eine leicht verminderte Mimik, die auch habituell sein könnte oder ein diskret erhöhter Muskeltonus in der passiven Durchbewegung.

4. Ergebnisse

Subtest	Mittelwert	Standardabweichung	Fehlende Werte
Aiming			
- Fehleranzahl links	1,17	2,02	5
- Fehleranzahl rechts	0,37	1,28	5
- Trefferanzahl links	20,16	1,21	5
- Trefferanzahl rechts	20,03	0,46	5
- Fehlerdauer links	0,07s	0,14	5
- Fehlerdauer rechts	0,02s	0,10	6
- Gesamtdauer links	10,56s	3,41	5
- Gesamtdauer rechts	11,28s	3,21	5
Steadiness			
- Fehleranzahl links	4,35	7,96	6
- Fehleranzahl rechts	4,40	10,77	6
- Fehlerdauer links	0,41s	1,14	6
- Fehlerdauer rechts	0,58s	2,28	6
Liniennachfahren			
- Fehleranzahl links	27,32	9,09	7
- Fehleranzahl rechts	24,67	12,00	7
- Fehlerdauer links	2,90s	1,63	7
- Fehlerdauer rechts	2,40s	1,40	6
- Gesamtdauer links	25,29s	10,35	7
- Gesamtdauer rechts	32,70s	12,12	6
Lange Stifte einstecken			
- Gesamtdauer links	47,71s	7,17	6
- Gesamtdauer rechts	45,45s	6,00	5
Tapping			
- Anzahl Schläge links	171,44	23,15	5
- Anzahl Schläge rechts	190,00	22,52	5

Abb.4.2 *Mittelwerte und Standardabweichung der MLS*

4.2 Korrelationen der SN-Echogenität mit den Untersuchungsreihen

4.2.1 Einflussgrößen im Gruppenvergleich

Um Fehler in der Auswertung zu vermeiden, schien die Einbeziehung von Einflussgrößen sinnvoll. *Geschlecht, Alter, Bildung, Medikamente, Erkrankungen, Alkohol-* und *Tabakkonsum* wurden in die Auswertung mit eingeschlossen. Um

4. Ergebnisse

eventuelle Einflussnahme der oben genannten Variablen eruieren zu können, wurde ein Gruppenvergleich durchgeführt, indem jede Einflussvariable mittels p-Wert-Bestimmung im χ^2 -Test mit den drei SN-Gruppen verglichen wurde. War dabei $p > 0.05$ bedeutete dies, dass die Einflussgröße in keinem Zusammenhang zu den SN-Gruppen stand. Dies besagte, dass diese Größe keinen Einfluss auf das Ausmaß der SN-Echogenität hatte. Die Verteilung der SN-Echogenität erfolgte also unabhängig von der betreffenden Einflussgröße.

Die errechneten p-Werte ergaben, dass die Verteilung der SN-Echogenität unabhängig von den Einflussgrößen *Alter*, *Bildung*, *Medikamente*, *Erkrankungen*, *Alkohol-* und *Tabakkonsum* erfolgte.

Eine Ausnahme war die Verteilung der *Geschlechter*. Im χ^2 -Test konnte gezeigt werden, dass Männer im Vergleich zu Frauen signifikant häufiger echoreichere Areale der SN aufwiesen. Dies galt für die rechtsseitige ($p < 0.009$), als auch für die beidseitige SN-Messung ($p < 0.004$). Für die linke Seite fand sich keine Korrelation. Die p-Werte der aufgeführten Einflussgrößen zeigt Abbildung 4.3.

4.2.2 Substantia nigra Fläche und neurologische Untersuchung

Verglichen wurden die SN-Gruppen mit den Punkten der UPDRS III-Score. Anhand von Kreuztabellen und dem χ^2 -Test ließ sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen SN-Gruppen und UPDRS-III-Werten herausarbeiten.

	linke SN-Gruppe	rechte SN-Gruppe	beidseitige SN-Gruppe
Alter	0.502	0.599	0.897
Bildung	0.230	0.727	0.438
Medikamente	0.209	0,539	0.954
Erkrankungen	0,996	0,520	0,950
Alkoholkonsum	0.665	0.268	0.729
Tabakkonsum	0.379	0.567	0.934
Geschlecht	0,335	0.009	0.004

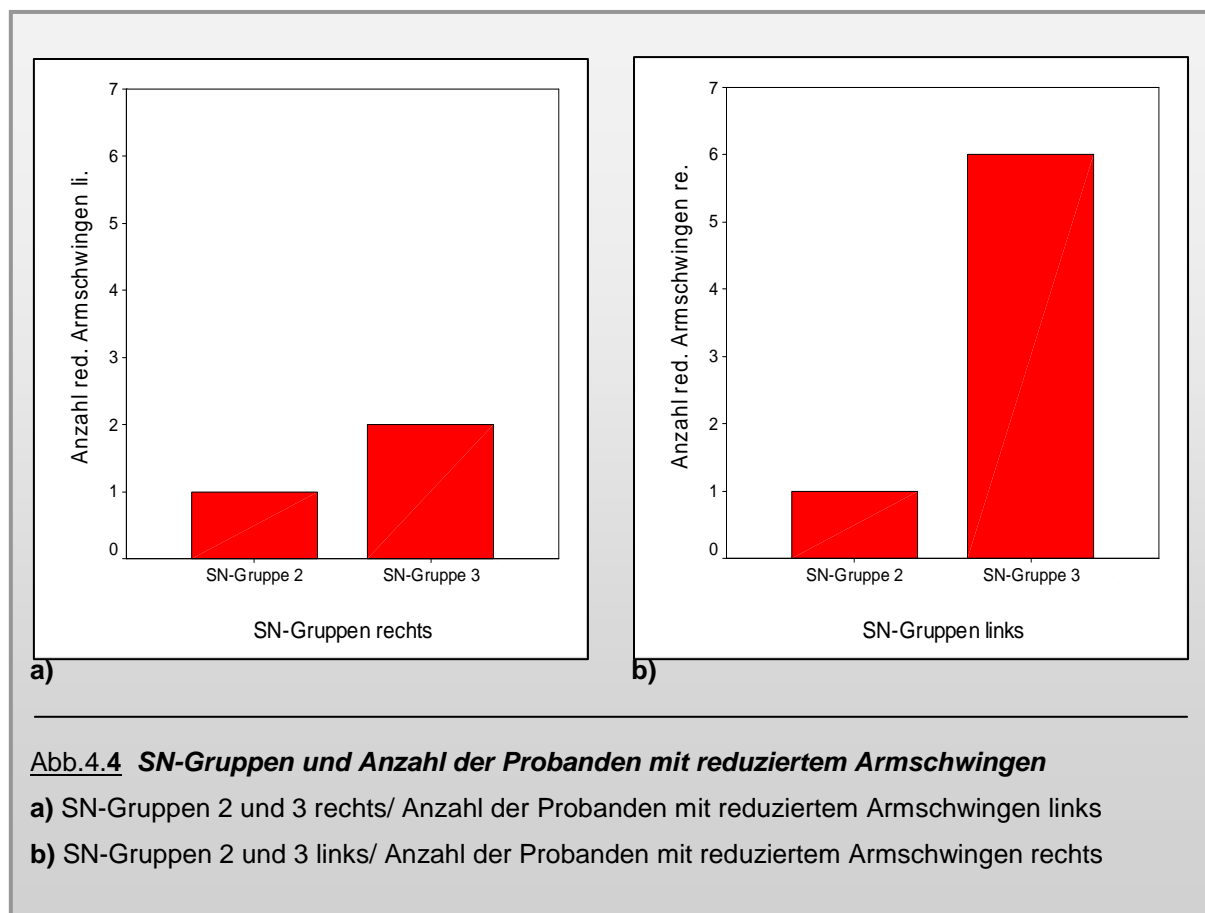
Abb.4.3 p-Werte der Einflussgrößen im χ^2 -Test

Probanden, die eine moderate (SN-Gruppe 2) oder deutliche SN-Echogenität (SN-Gruppe 3) aufwiesen, zeigten signifikant häufiger diskrete neurologische Auffälligkeiten, als Personen mit unauffälliger SN-Echogenität (SN-Gruppe 1). Dies galt für die rechte ($p < 0.001$) und linke ($p < 0.009$) SN-Fläche, als auch für Personen mit beidseitiger Hyperechogenität ($p < 0.001$).

4.2.3 SN-Fläche und kontralaterales Armschwingen

Betrachtete man nur den Subtest der UPDRS III-Score *Reduziertes Armschwingen* und wendete ebenfalls Kreuztabellen und den χ^2 -Test an, so stellte sich wiederum ein deutlicher Zusammenhang zwischen SN-Hyperechogenität und kontralateralem reduzierten Armschwingen dar (links $p < 0.001$; rechts $p < 0.001$).

Auch besteht, wie in Abbildung 4.4 zuerkennen, ein deutlicher Unterschied unter den SN-Gruppen. Probanden aus Gruppe 3 sind häufiger von kontralateralem reduzierten Armschwingen betroffen, als solche aus Gruppe 2 (χ^2 -Test rechts/links $p < 0.001$).



4.2.4 SN-Echogenität und motorische Leistungsserie

4.2.4.1 SN-Echogenität im Vergleich zu den Subtests der MLS

Um zu prüfen, ob die Ergebnisse eines einzelnen Subtests der MLS signifikant schlechter ausfallen, je höher die SN-Gruppe ist, wurde eine p-Wertbestimmung mittels Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Dabei zeigte sich keine Signifikanz zwischen SN-Gruppenzugehörigkeit und Ergebnis der MLS-Subtests (siehe Abbildung 4.5, Seite 33). Einzige Ausnahme bildete jedoch der Subtest *Lange Stifte einstecken*. Hier konnte ein statistischer Zusammenhang für *Lange Stifte einstecken* rechts und linkseitiger SN-Echogenität gefunden werden ($p < 0.022$). D.h. Probanden der SN-Gruppe 3 schneiden signifikant schlechter ab, als diejenigen aus Gruppe 1 und 2.

4.2.4.2 Gesamtbeurteilung der MLS

Um eine Korrelation der SN-Echogenitäten zur Gesamtleistung der MLS herstellen zu können, erfolgte eine Gesamtauswertung der MLS, indem von jeder SN-Gruppe in den einzelnen Subtest ein mittlerer Rang gebildet wurde. D.h. die Daten der Testergebnisse wurden zuerst der Größe nach sortiert und anschließend wurde der aufsteigenden sortierten Datenreihe eine natürliche Zahl zugeordnet. Der mittlere Rang ergab sich dann aus der Differenz der Summe der Ränge und der Anzahl der Fälle. Danach wurde jedem mittleren Rang eine Punktzahl von 1 bis 3 zugeordnet. Die SN-Gruppe, die am Besten in dem Subtest abschnitt, bekam 1 Punkt. Die SN-Gruppe, die am Schlechtesten war, erhielt 3 Punkte. Die übrige Gruppe bekam 2 Punkte. Die Punkte der einzelnen Tests wurden dann summiert und der Mittelwert der Summe gebildet. Je höher die Punktzahl, desto schlechter die Gruppe. Abbildung 4.6 auf Seite 34 veranschaulicht nochmals das Procedere.

Es zeigte sich, dass das Gesamtergebnis der linksseitigen Testung (linke Hand vs. rechte SN-Gruppe) sich bezüglich der SN-Gruppen nicht unterscheidet. Alle drei Gruppen erreichten durchschnittlich 2 Punkte. Bei rechtsseitiger Testung (rechte Hand vs. linke SN-Gruppe) schneidet die Gruppe 2 mit 2,82 Punkten am Schlechtesten ab. Personen mit unauffälliger Echogenität (Gruppe 1) erreichten im Schnitt 1,55 Punkte und zeigten gegenüber denen mit deutlicher

4. Ergebnisse

Echogenitätsanhebung (Gruppe 3), welche im Schnitt 1,64 Punkte erlangten, nur einen geringen Vorteil. Die ausführliche Berechnung der Gesamtauswertung wurde aus Übersichtsgründen in das Kapitel 6.6 verlagert. Anhand der Ergebnisse lässt sich somit kein statistischer Zusammenhang zwischen Gesamtleistung der MLS und kontralateraler SN-Echogenität herstellen. In der Annahme, dass Gruppe 3 am Schlechtesten abschneiden müsste, was jedoch nicht der Fall war, hat das Ausmaß der SN-Echogenität keinen Einfluss auf das Gesamtergebnis der MLS.

Subtest	p-Werte
Aiming	
- Fehleranzahl links	0.785
- Fehleranzahl rechts	0.094
- Trefferanzahl links	0.387
- Trefferanzahl rechts	0.513
- Fehlerdauer links	0.891
- Fehlerdauer rechts	0.069
- Gesamtdauer links	0.332
- Gesamtdauer rechts	0.080
Steadiness	
- Fehleranzahl links	0.828
- Fehleranzahl rechts	0.643
- Fehlerdauer links	0.824
- Fehlerdauer rechts	0.699
Liniennachfahren	
- Fehleranzahl links	0.734
- Fehleranzahl rechts	0.331
- Fehlerdauer links	0.967
- Fehlerdauer rechts	0.467
- Gesamtdauer links	0.218
- Gesamtdauer rechts	0.088
Lange Stifte einstecken	
- Gesamtdauer links	0.316
- Gesamtdauer rechts	0.022
Tapping	
- Anzahl Schläge links	0.083
- Anzahl Schläge rechts	0.261

Abb.4.5 p-Werte für Subtest der MLS/ SN-Gruppen 1-3

4.2.5 SN-Echogenität und Riechtest

Zwischen Geruchstest und SN-Gruppen konnte kein Zusammenhang gefunden werden. Dies zeigte sich anhand des Spearman Korrelations-Koeffizient (r_s) für SN-Gruppe und Geruchstest. Liegt der Korrelations-Koeffizient unter 0,2, so scheint ein statistischer Zusammenhang als unwahrscheinlich. In den Untersuchungen betrug dieser bei der linken SN-Gruppe $r_s = 0.016$, bei der rechten $r_s = -0.002$ und bei der beidseitigen SN-Gruppe bei $r_s = 0.028$.

a) Bildung von mittleren Rängen der drei SN-Gruppen in den Subtests

(hier: *Aiming Trefferzahl links*: Die SN-Gruppe 1 enthielt 344 Probanden und erhielt den mittleren Rang von 222,62, der SN-Gruppe 2 waren 49 Probanden zugehörig. Diese erhielt einen mittleren Rang von 220,47 usw.)

Ranks			
	SN-Gruppen rechts	N	Mean Rank
Aiming Fehlerzahl links	1	344	222,56
	2	49	227,42
	3	55	234,06
	Total	448	
Aiming Trefferzahl links	1	344	222,62
	2	49	220,47
	3	55	239,86
	Total	448	
Aiming Fehlerdauer links (sec)	1	344	223,46
	2	49	227,72

b) Bewertung der Ränge

(hier: *SN-Gruppe 3 schnitt am Besten ab* [mittlerer Rang: 239,86] und erhielt 1 Punkt, *SN-Gruppe 2 schnitt am Schlechtesten ab* [mittlerer Rang: 240,47] und bekam somit 3 Punkte)

Ranks			
	SN-Gruppen rechts	N	Mean Rank
Fehlerzahl links	1	344	222,56
	2	49	227,42
	3	55	234,06
	Total	448	
Trefferzahl links	1	344	222,62
	2	49	220,47
	3	55	239,86
	Total	448	
Fehlerdauer links	1	344	223,46
	2	49	227,72

2
3
1

c) Addition der Punkte

Die erreichten Punkte der SN-Gruppen in den Subtests wurde anschließend addiert und der Mittelwert gebildet. Somit konnte eine Gesamtauswertung der MLS für die 3 SN-Gruppen erreicht werden.

Abb. 4.6 **Bildung von Rängen, Zuordnung der Punkte und Punkte-Addition zur Gesamtauswertung der MLS**

4.2.6 Echogenität und anamnestischer Hintergrund

4.2.6.1 BDI und SN-Gruppen

Die Daten des *BDI* wurden mittels Kruskal-Wallis-Test mit den SN-Gruppen korreliert. Dabei ergab sich für die linke SN-Gruppe ein p-Wert von $p < 0.884$, für die rechte ein p-Wert von $p < 0.480$ und für die beidseitige SN-Gruppe ein p-Wert von $p < 0.177$. Somit wurde eine Korrelation zwischen BDI und SN-Gruppen ausgeschlossen.

4.2.6.2 Fragebogen und SN-Gruppen

Auch für die Korrelation des *Fragebogens* mit den SN-Gruppen konnten keine Signifikanzen gefunden werden. Dies konnte anhand des χ^2 -Test gezeigt werden. Aufgrund der fehlenden Korrelationen wurde auf eine Auflistung der p-Werte verzichtet.

5. Diskussion

5.1 Zielsetzung

Das idiopathische Parkinson Syndrom stellt eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen im höheren Lebensalter dar. Ging man noch früher von einer isolierten Zelldegeneration im Bereich der Substantia nigra aus, so hat sich heute die Lehrmeinung von einem multiplen Zelluntergang etabliert. Dieser zeigt sich histopathologisch bereits vor der klinischen Manifestation des IPS beispielsweise im Bulbus olfactorius oder im Nucleus olfactorius anterior (BRAAK et al., 2002). Klinisch sind sehr frühe Symptome vor Ausprägung des Vollbildes eines Parkinson-Syndromes in Form von diskreten motorischen Defiziten, Störungen des Geruchssinnes oder Schwankungen der Gemütslage beschrieben worden (LANGSTON et al., 1991). Diese sind jedoch zu diskret, um eine sichere Frühdiagnose des IPS zu erlauben und Patienten, auf ihnen basierend, möglicherweise einer medikamentösen Therapie zu zuführen.

Ziel unserer Studie war es, ein hinreichend großes Kollektiv an Personen, welche mittels der TCS untersucht wurden, zu schaffen, um das Auftreten des Merkmals der SN-Echogenität in einer großen Population beschreiben zu können. Daneben diene die Untersuchung als Basis zur weiteren Verlaufkontrolle dieses sonographischen Phänomens. Mit Hilfe weiterer Untersuchungsverfahren, wie einem Riechtest, einer klinisch-neurologischen Untersuchung (Erhebung der UPDRS III-Score) und einer motorischen Leistungsserie, sollte auch nach diskreten klinischen Auffälligkeiten gesucht werden, die klinisches Korrelat eines sehr frühen Stadiums der Neurodegeneration sein könnten.

Die Besonderheit unserer Studie gegenüber bislang durchgeführten Studien lag in dem Umfang und Alter des Probandenkollektives. Im Vergleich zu den Vorgängerarbeiten wurden in dieser Studie 500 Personen untersucht, die sich im Alter zwischen 50 und 65 Jahren befanden. Diese Zeitspanne gilt als Hauptmanifestationsalter des Morbus Parkinson (MARTILLA, 1992). Derzeit existieren keine vergleichbaren Probandenkollektive.

5.2 Die Ergebnisse der Berg-Studien im Vergleich

Bei über 90% aller Parkinson-Patienten zeigt sich die Substantia nigra sonographisch innerhalb des hypoechogenen mesencephalen Hirnstammes als echogenitätsangehoben (BERG et al., 2001a). Ferner finden sich in der Literatur Hinweise, dass zwischen dem sonographischen Merkmal der hyperechogen darstellbaren SN bei Gesunden und klinischen Zeichen einer nigrostriatalen Dysfunktion ein Zusammenhang besteht. Dies konnte die Arbeitsgruppe um Berg (2001b) an einer Reihe von Untersuchungen beschreiben: Es zeigte sich, dass bei einem Teil der älteren Probanden mit erhöhter Echogenität gegenüber Personen mit weniger echogenen Signalen bereits leichte Zeichen einer Verlangsamung auftraten. Auch ließ sich bei gesunden Probanden mit hyperechogener SN nuklearmedizinisch eine striatale Minderspeicherung im Fluoro-Dopa-PET nachweisen (BERG et al., 1999a).

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen ebenfalls eine signifikante Korrelation zwischen SN-Hyperechogenität und diskreten motorischen Defiziten. Es fand sich eine deutliche SN-Hyperechogenität (SN-Flächen $>0,20\text{cm}^2$ rechts; $>0,21\text{cm}^2$ links) in 55 Fällen rechts, in 56 Fällen links und in 24 Fällen beidseits. Diskrete hypokinetische Symptome (UPDRS III 1 bis maximal 2 Punkte), die bei 32 Personen (6,5%) gefunden wurden, zeigten signifikant höhere SN-Flächen. Weiterhin korrelierte ein unilateral reduziertes Armschwingen mit kontralateraler SN-Hyperechogenität.

Interessanterweise scheint das Merkmal SN-Echogenität Männer häufiger zu betreffen als Frauen. Dies gilt zumindest für die rechte SN-Fläche. Ob dies ebenfalls für die linke Seite gilt, wenn das Kollektiv gleichermaßen aus Links- und Rechtshänder bestünde bleibt offen.

Abweichungen von den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen lassen sich dennoch finden: Wurden bei Berg in 8,6% aller gesunden Untersuchten ein abnormer Echogenitätsanstieg der SN beschrieben (BERG et al., 1999a), so war dies in unserer Studie in etwa 12% der Fall. Dieser Tatsache könnten verschiedene Faktoren zu Grunde liegen, welche im folgenden Abschnitt diskutiert werden sollen:

5.2.1 Das Problem des Schwellenwertes

Der Schwellenwert zwischen „auffälliger Befund“ und „unauffällig“ kann jedoch nur willkürlich vom Untersucher festgelegt werden, da bislang kein systematischer Vergleich mit einer zweiten diagnostischen Methode vorliegt, die den „frühen“ oder „leichten“ pathologischen Fall sicher von physiologischen Veränderungen trennt. Zwar gibt es bereits PET-Untersuchungen der hyperechogenen SN (BERG et al., 1999a), jedoch ist die derzeitige Datenlage noch unzureichend. Somit existiert augenblicklich keine „Gold standard“ Methode an der die TCS gemessen werden könnte. Um sich dem Problem des Schwellenwertes so objektiv wie möglich zu nähern, wurden Perzentile unseres Kollektives gebildet, wie es auch in den Arbeiten um Berg der Fall war. Die 90%-Perzentile wurde, in Anlehnung an die Berg-Studien, willkürlich als Schwellenwert zum „auffälligen Befund“ oder „deutliche hyperechogene SN“ festgelegt. Dies diene zum besseren Vergleich der Studienergebnisse zwischen den beiden Ultraschallkollektiven.

5.2.2 Das Untersuchungskollektiv

Den Differenzen unserer Schwellenwerte zum „auffälligen“ Fall (hier: $0,20 \text{ cm}^2$) versus dem Schwellenwert in der Literatur ($0,25 \text{ cm}^2$) könnten mehrere Ursachen zugrunde liegen: Wurden bei Berg bislang Probanden aller Altersgruppen untersucht, so lag das Untersuchungsalter in unserer Studie bei 50-65 Jahren, dem Hauptmanifestationsalter des IPS. Auch spielt die Größe des Probandenkollektives eine bedeutende Rolle: Wurden in den Vorgängerarbeiten bislang höchstens 330 Personen auf das Merkmal SN-Echogenität hin untersucht, waren es in unserer Studie 500 Personen. Die Kollektive unterscheiden sich somit maßgeblich.

5.2.3 Das Problem bei der Ultraschalluntersuchung

Weiterhin schwanken die Grenzen der SN-Echogenitäten von Arbeitsgruppe zu Arbeitsgruppe, da es sich bei Ultraschallmessungen um ein untersucherabhängiges Verfahren handelt, das keine vollständig objektiven Absolutwerte liefert. Auch aus diesem Grunde wäre die Übernahme von Schwellenwerten, die

durch andere Untersucher auf der Basis differenter Untersuchtenkollektive entstanden, ungünstig. Jede Arbeitsgruppe sollte aus den genannten Gründen ihre eigenes Kollektiv zusammenstellen.

5.3 SN-Echogenität als mögliches Frühstadium des IPS

Angesichts des unsererseits in einem großen gesunden Kollektiv reproduzierten statistisch signifikanten Zusammenhanges zwischen SN-Echogenität und diskreten motorischen Auffälligkeiten, stellt sich die Frage nach der Bedeutung und Relevanz des Ultraschallmerkmals beim Gesunden.

Das Hauptmanifestationsalter der Parkinson-Krankheit liegt in der 5. und 6. Lebensdekade (MARTILLA, 1992). Dies war der Grund für die Auswahl gesunder Probanden in einem festgelegten Altersrahmen von 50 bis 65 Jahren. Möglicherweise liegt hier wie oben angesprochen auch die Ursache für die leicht differenten Frequenzen einer Hyperechogenität im Vergleich zur Literatur. Denkbar wäre ein Anstieg der Häufigkeit einer auffälligen SN-Echogenität, welcher mit dem Lebensalter korreliert. Diese könnte sich im Laufe des Lebens entwickeln und auf einen klinisch noch asymptomatischen Prozess der fortschreitenden Neurodegeneration hinweisen (BERG et al, 2001a). Dies würde erklären, warum der Befund im Hauptmanifestationsalter des IPS häufiger zu finden ist, als in einem gesunden Querschnitt, der jedes Lebensalter umfasst.

Die Literatur, als auch unsere Studienergebnisse geben jedoch Hinweise, dass das Merkmal SN-Echogenität nicht als ein Frühstadium des IPS anzusehen ist, sondern einer von vielen Faktoren, die die Entstehung einer neuronalen Degeneration begünstigen. Es liegt auf der Hand, dass die SN-Hyperechogenität wohl eher als ein Vulnerabilitätsfaktor anzusehen ist. Dies soll im nächsten Abschnitt diskutiert werden.

5.4 SN-Echogenität als Vulnerabilitätsfaktor

Die Prävalenz eines IPS innerhalb der Gesamtbevölkerung, die mit 1-3% angegeben ist (MARTILLA, 1992), liegt deutlich unter den beschriebenen, zumindest teilweise altersabhängigen, 8,6 bis 12% der Gesunden, die das Ultraschallmerkmal exprimieren. Diese Diskrepanz widerspricht der Theorie, dass

dem Ultraschallbefund ein frühes a- bzw. oligosymptomatisches Stadium des IPS entspricht, das zwangsläufig in das klinische Vollbild des Morbus Parkinson mündet.

Möglich wären interindividuell unterschiedlich schnell ablaufende Prozesse der Neurodegeneration, so dass ein Teil der auffälligen Personen bei langsamen Fortschreiten kein ausreichend hohes Lebensalter erreicht bis zum Ausbruch eines eindeutigen Symptomes (BERG et al., 2001a).

Ferner besteht die Tatsache, dass einige Probanden mit einer deutlichen Echogenitätsanhebung (beispielsweise eine Fläche $>0,38\text{cm}^2$) keine extrapyramidal-motorischen Symptome zeigten. Geht man davon aus, dass ein deutlicher Echogenitätsanstieg mit einer motorischen Dysfunktion korreliert, so müsste man annehmen, dass jeder Proband mit „auffälligen“ Befund klinisch Zeichen einer extrapyramidal-motorischen Dysfunktion aufweist, wenn man ihn nur genau genug untersucht. Das trifft jedoch nicht zu. Unbeantwortet bleibt dabei die Frage, warum dies für einem Teil der betroffenen Probanden zutrifft, wobei sich bei einem anderen Teil der Probanden Zeichen einer extrapyramidal-motorischen Dysfunktion finden lässt. In wie weit Kompensationsmechanismen oder andere Faktoren eine Rolle spielen bleibt bei der derzeitigen Datenlage unklar.

Becker und Berg diskutierten das möglicherweise nötige Hinzukommen eines Endo- oder Exotoxin zum Suszeptibilitätsfaktor „echogene SN“, das zum Ausbruch der Erkrankung im individuellen Fall führen könnte (BERG et al., 1999a).

Das Hinzukommen eines solchen endo- oder exogenen Faktors, welcher letzten Endes zu den Parkinson-typischen Bewegungsstörungen führen soll, könnte die Erklärung dafür sein, dass nur bei einem Teil der Probanden mit echogener SN motorische Auffälligkeiten zu finden sind. Die derzeitige Datenlage ist jedoch zu dürftig, um einen solchen Faktor dingfest zu machen.

Derzeit diskutiert wird ebenfalls, inwiefern sich das sonographische Merkmal im Verlauf der Zeit ändern könnte. Ebenso unklar sind die Ursachen der Echogenitätsänderung im Bereich der SN auf Gewebeebene.

Die gefundenen Ergebnisse, sowie die Angaben der Literatur, sprechen für die Annahme, dass die SN-Echogenität ein Vulnerabilitätsfaktor für die Entstehung eines IPS darstellen könnte.

5.5 Theorien zur Pathogenese der SN-Echogenität

Erste Ansätze, die zum Verständnis des letzten Punktes, also der histopathologischen bzw. neurochemischen Veränderungen im Hirnstammgewebe, die unmittelbar die Änderung der sonographischen Echotextur bewirken oder dazu beitragen, liefern Arbeiten von BERG und DOUBLE. Demnach wird ein erhöhter Eisengehalt als eine mögliche Ursache der Hyperechogenität angenommen. Postmortale histopathologische Untersuchungen führten zur Annahme, dass eine enge Korrelation von erhöhtem Eisengehalt und SN-Hyperechogenität besteht, da man post mortem eine stärkere Eisenbeladung der SN von Parkinsonpatienten nachweisen kann (DOUBLE et al., 2000). Da ein Echogenitätsanstieg in über 90% aller Parkinsonpatienten zu finden ist, wäre ein kausaler Zusammenhang zwischen Echogenität und Eisengehalt möglich (BERG et al., 2001a).

Bekräftigt wird dieses Erkenntnis durch die Ergebnisse in tierexperimentellen Arbeiten. Berg injizierte stereotaktisch Eisen in verschiedenen Konzentrationen in die SN von Ratten und untersuchte diese darauf hin auf das SN-Merkmal. Es ließ sich eine Korrelation zwischen Eisengehalt und Anhebung der Echogenität nachweisen (BERG et al., 1999b). Diese Ergebnisse sprechen möglicherweise für einen durch Eiseneinlagerung bedingten Echogenitätsanstieg im Sonogramm.

Eine ebenfalls positive Korrelation zur Echogenität der Substantia nigra konnte für den L- und H-Ferritin-Gehalt des nigralen Gewebes in post mortem untersuchtem Hirngewebe gefunden werden, wobei eine inverse Korrelation zum Neuromelaningehalt der SN gefunden wurde (BECKER, 2003).

Da der Neuromelaningehalt der SN eng mit der Neuronenzahl korreliert, könnte letzterer Befund dafür sprechen, dass eine erhöhte sonographische Signalintensität mit einer Reduktion des dopaminergen Neuronengehaltes einhergeht. Ursache hierfür könnte der angehobene Eisengehalt und dadurch begünstigte Bildung von zellschädigenden, reaktiven Sauerstoffspezies sein (BECKER, 2003).

Gestörte Detoxifizierungsmechanismen, zum Beispiel im Sauerstoffmetabolismus, aber auch Funktionsstörungen der Mitochondrien könnten einen Nervenzelluntergang bewirken (GERLACH, REICHMANN, RIEDERER, 2001a), welcher dann sekundär zu einem Echogenitätsanstieg im Sonogramm führen könnte.

Die Datenlage ist jedoch derzeit zu wagen, um solche Mechanismen für die Entstehung der SN-Hyperechogenität verantwortlich zu machen.

Weitere experimentelle Studien zur SN-Echogenität sind letzten Endes von Nöten, um die Entstehung dieses Phänomens tiefgreifender verstehen zu können.

5.6 TCS als Screening-Methode des IPS im Vergleich zu alternativen Testverfahren

Wenn gleich die Bedeutung des sonographischen Merkmals noch nicht vollständig geklärt ist, liegt aufgrund der derzeitigen Datenlage auf der Hand, ein solches Untersuchungsverfahren zur Diagnostik des IPS heranzuziehen.

In welchem Umfang die TCS als Früherkennungsverfahren gegenüber anderen, nachfolgend aufgeführten, getesteten „Früherkennungsmethoden“ klinisch eingesetzt werden kann, hängt vom weiteren Verständnis des Phänomens SN-Echogenität ab. Zur Zeit lässt sich keine eindeutige Aussage treffen. Weitere klinische und experimentelle Studien sind von Nöten, um diese Phänomene zu verstehen.

Trotz der beschriebenen Problematik, könnte sich die TCS dennoch als wertvolles Untersuchungsverfahren in der Parkinson-Diagnostik eignen. Dafür sprechen mehrere Gründe: Ultraschalluntersuchungen stellen generell ein nicht invasives und kostengünstiges Untersuchungsverfahren dar. Sie sind schnell durchführbar und für den Untersuchten ganz ohne jegliches Risiko. Das Schallen von Strukturen ist relativ schnell erlernbar und an fast jedem Klinikum durchführbar. Damit bietet die TCS deutliche Vorteile gegenüber anderen Testverfahren. Dies soll im nachfolgenden Abschnitt verdeutlicht werden.

5.6.1 Geruchstestung

Tissingh (2001) zum Beispiel fand einen Zusammenhang zwischen Geruchsstörungen und einem frühen Beginn des IPS. Weiterhin bewies Berendse und Mitarbeiter (2001) bei Angehörigen von Parkinson-Patienten mit Hyposmie in SPECT-Untersuchungen eine verminderte Dopamintransporteraufnahme im Striatum, was ein Hinweis auf eine Assoziation von Hyposmie und subklinische Schädigung des nigrostriatalen Systems sein könnte. Henderson (2003) fand in

seinen Untersuchungen an 38 IPS-Patienten heraus, dass die Störungen des Geruchssinnes bei 26 Probanden durchschnittlich ein Jahr vor Beginn der ersten motorischen Symptome begannen. Diese veröffentlichten Ergebnisse korrelieren gut mit einer, wie von Braak (2002) beschriebenen, frühen Schädigung von Neuronen im Bulbus und Nucleus olfactorius zu Beginn eines IPS.

Die Geruchstestung mit Hilfe der Sniffin´ Sticks brachte keine verwertbaren Ergebnisse. In unserem Probandenkollektiv konnte kein Anhalt für eine Korrelation zwischen SN-Hyperechogenität und Geruchsstörung gefunden werden. Die Diskrepanz zur Literatur könnte an dem Versuchsaufbau der Testmethode liegen. So war es nicht immer möglich, die gleiche Distanz der Stifte oder das Zeitlimit einzuhalten. Diese hingen zunehmend von der Kooperation der Testpersonen ab. Dazu kamen noch Einflussgrößen wie starkes Rauchen oder Erkrankungen der Atemwege (v.a. im Winter) erschwerend hinzu. Auch das schnelle aufeinanderfolgende Angebot der verschiedenen Geruchsqualitäten stellte für einzelne Individuen ein Problem dar. Die laut Hersteller angegebene Zeit von 15 Minuten, in der es den zu Untersuchenden nicht gestattet war zu rauchen oder zu essen, war aufgrund der Untersuchungsbedingungen (vorherige Terminvereinbarung) nicht immer möglich einzuhalten.

Generell erweist sich die Differenzierung von olfaktorischen Störungen als schwierig. So lässt sich ein Geruchsdefizit, welches durch Noxen, wie zum Beispiel Zigarettenrauchen, durch altersbedingte Degeneration oder gar durch andere Erkrankungen, verursacht ist, nur schwer von einer durch das IPS bedingten Hyposmie abgrenzen.

Es bleibt daher abzuwarten, ob ein erweiterter objektiverer Geruchstest mit größerer Trennschärfe die gewünschten Ergebnisse bringt.

Die Idee, olfaktorische Defizite, wie sie in der Frühphase des IPS und bei Angehörigen von Parkinsonpatienten beschrieben worden sind, als frühe Marker für ein beginnendes Parkinson-Syndrom heranzuziehen, stellt dennoch einen vielversprechenden Ansatz dar. Es liegen jedoch noch keine größeren Untersuchungen an gesunden Kontrollkollektiven im Verlauf vor.

5.6.2 Motorische Leistungsserie

Für die MLS lies sich kein statistischer Zusammenhang zur SN-Echogenität herstellen. Einzige Ausnahme war der Subtest „*lange Stifte einstecken*“ für rechtshändige Testung. Hier zeigte sich eine Korrelation zwischen Gesamtdauer und SN-Gruppen ($p < 0.022$). Ob dieser Subtest auch für die linke Seite positiv ausgefallen wäre ($p < 0.316$), wenn mehr linkshändige Probanden an den Untersuchungen teilgenommen hätten, bleibt offen. Dieser Test könnte möglicherweise eine geeignete Testmethode zur Aufdeckung des Parkinson-Symptom *Bradykinese* sein. Schwierig gestaltet sich jedoch die Differenzierung zu dem Parkinson-spezifischen *Tremor*, der bereits ein Symptom eines manifesten IPS darstellt.

Inwiefern die übrigen Subtests zu einem späteren Zeitpunkt, wenn die motorische Dysfunktion klinisch manifester wird, positiv ausfallen oder ob die Testverfahren zu unsensibel sind, solche diskreten motorischen Auffälligkeiten aufzudecken, muss durch longitudinale Studien eruiert werden.

5.6.3 Beck-Depressions Inventar

Auch im BDI konnten keine Signifikanzen zur SN-Echogenität gefunden werden. Zwar sind depressive Verstimmungen, als eine der Frühsymptome beschrieben worden (POEWE, 1993; DOONEIEF et al., 1992)., jedoch scheint es sehr schwierig, solche psychischen Veränderungen aufzudecken und richtig zu kategorisieren. Da die Ätiologie von depressiven Verstimmungen einer sehr großen Bandbreite unterliegt, scheint es gänzlich unmöglich solche Veränderungen alleine zur Früherkennung einzusetzen. Ob sich Depressionsinventare in Kombination mit anderen Früherkennungsverfahren als Screening-Methode eignen, muss durch wissenschaftliche Arbeiten noch geklärt werden.

5.6.4 PET-Untersuchungen

Mit PET-Untersuchungen lassen sich frühzeitige Störungen der nigrostriatalen Neurotransmission nachweisen. Problematisch ist jedoch im Einzelfall die

Unterscheidung in normal und pathologisch, was ein späteres Verlaufs-PET notwendig machen würde. Abgesehen von diesem Dilemma ist die PET-Analyse verhältnismäßig teuer, aufwendig und mit einer Strahlenbelastung des Probanden verbunden (GERLACH, REICHMANN, RIEDERER, 2001d). Aufgrund der genannten Fakten eignet sich dieses Untersuchungsverfahren nicht zur Routinediagnostik im klinischen Alltag und scheidet somit aus.

5.6.5 Visuell evozierten Potentialen (VEP)

Mit visuell evozierten Potentialen (VEP) konnte eine Farbdiskriminierungsstörungen, insbesondere eine Blau-Grün-Schwäche, bei IPS-Patienten nachgewiesen werden (BÜTTNER et al., 1995; BÜTTNER et al., 1996). Die Ausprägung der Schwäche war mit dem Schweregrad der Krankheit korreliert (MÜLLER et al, 1997). Ob solche Verfahren zur Aufdeckung von Farbdiskriminierungsstörungen auch in der präklinischen Phase eines IPS anwendbar sind, muss durch weitere Studien geklärt werden. Derzeit liegen diesbezüglich keine Ergebnisse vor.

5.6.6 (MIBG)-Szintigraphie

Die [131] Metajodobencylguanidin (MIBG)-Szintigraphie liefert ebenfalls Hinweise für einen frühen Neuronenuntergang. Mit ihr lässt sich bei Parkinson-Patienten im Frühstadium eine signifikant verminderte Tracer-Aufnahme am Herzen nachweisen, was als Untergang von vegetativen Neuronen gewertet werden kann (BRAUNE, 2001). Ob diese Untersuchungstechnik auch zur präklinischen Identifikation der Parkinson-Patienten geeignet ist, müssen weitere Untersuchungen zeigen. Die neuropathologischen Studien zur Alteration des vegetativen Nervensystems lassen solche Ansätze allerdings als vielversprechend erscheinen (BECKER, 2003). Die Methode ist jedoch nicht allorts verfügbar. Daneben besteht einschränkend auch hier eine Strahlenbelastung für den Probanden.

Es sprechen also viele Argumente dafür, dass der TCS zukünftig mehr an Bedeutung zur Früherkennung eines IPS beigemessen wird. Berücksichtigen sollte

man jedoch, dass es sich bei der Ultraschalluntersuchung um ein semiquantitatives Verfahren handelt. Die Flächenbestimmung der echoreichen Areale hängt stark von der Subjektivität des Untersuchers ab (PULS et al., 2000). Daneben sollte erwähnt werden, dass 60 Personen (12%) linksseitig und 48 Probanden (9,6%) rechtsseitig kein Knochenfenster aufwiesen. Bei 7,4% (n=37) der Probanden lies sich weder rechts noch links der Hirnstamm darstellen. Somit entzogen sich diese einer SN-Flächenbestimmung mittels TCS. Schwierig stellt sich auch die oben bereits angesprochene Frage, ab welcher Fläche man von einer deutlichen SN-Hyperechogenität sprechen kann, welche dann als „pathologisch“ angesehen wird. Hier fehlen systematische Vergleichsstudien mit einer anderen Methode in größeren gesunden Kontrollkollektiven. Nuklearmedizinische Verfahren zeigen jedoch letztendlich ebenfalls graduelle Veränderungen der nigrostriatalen Funktion und Dysfunktion und beinhalten somit auch das Problem des definierten Schwellenwertes, wenngleich sie noch am ehesten geeignet sind, die Bedeutung der *quantitativen* TCS-Befunde weiter zu beschreiben. Wie bereits oben erwähnt, weichen die Werte der Perzentile der SN-Echogenität im gesunden Kollektiv von Labor zu Labor ab. Dies zeigt, wie fließend die Grenzen zwischen normaler, moderater und deutlicher Echogenität sind. Es ist also erforderlich, dass jede Arbeitsgruppe ihre eigenen Normwerte herausarbeitet.

5.7 Ausblick

Trotz der genannten Einschränkungen und offenen Fragen lässt sich zusammenfassend festhalten, dass die TCS ein wertvolles Hilfsmittel in der Diagnostik des Morbus Parkinson darstellt. Unbestritten lässt sich sagen, dass die Veränderungen, die bei Parkinson-Patienten gefunden werden auch bei einem kleinen Teil der gesunden Bevölkerung nachweisbar sind und hier eine pathologische Relevanz besitzen, wenngleich deren voller Umfang und Bedeutung zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht vollständig geklärt sind.

Folgestudien werden dem bestehenden Klärungsbedarf nachkommen und die bis jetzt noch offenen Fragen beantworten. Das Hauptaugenmerk der weiteren Untersuchungen liegt dabei auf folgenden den Fragen:

5. Diskussion

- 1) Inwiefern ändert sich das Merkmal SN-Echogenität im Verlauf der Zeit?
- 2) Wer von den Probanden mit Auffälligkeiten im Sonogramm entwickelt motorische Defizite?
- 3) Zeigen diejenigen mit diskreten motorischen Defiziten und echogener SN eine Progredienz der Symptome oder zeigt sich sogar bereits das Vollbild eines IPS?

6. Anhang

6.1 Beck-Depressions-Inventar (BDI)

1. Frage:

- 0 Ich bin nicht traurig.
- 1 Ich bin traurig.
- 2 Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.
- 3 Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es kaum noch ertragen kann.

2. Frage:

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

3. Frage:

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

4. Frage:

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

5. Frage:

- 0 Ich habe keine Schuldgefühle.
- 1 Ich habe häufige Schuldgefühle.
- 2 Ich habe fast immer Schuldgefühle.
- 3 Ich habe immer Schuldgefühle.

6. Frage:

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

7. Frage:

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

8. Frage:

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

9. Frage:

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

10. Frage:

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

11. Frage:

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

12. Frage:

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

6. Anhang

13. Frage:

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

14. Frage:

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

15. Frage:

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

16. Frage:

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

17. Frage:

- 0 Ich ermüde nicht stärker als sonst.
- 1 Ich ermüde schneller als früher.

- 2 Fast alles ermüdet mich.
- 3 Ich bin zu müde, etwas zu tun.

18. Frage:

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

19. Frage:

- 0 Ich habe in letzter Zeit kaum abgenommen.
- 1 Ich habe mehr als zwei Kilogramm abgenommen.
- 2 Ich habe mehr als fünf Kilogramm abgenommen.
- 3 Ich habe mehr als acht Kilogramm abgenommen.

Ich esse absichtlich weniger, um abzunehmen:

ja/ nein

20. Frage:

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

21. Frage:

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

6.2 Unified Parkinson's Disease Rating Scale, motorischer Teil III

Sprache:

- 0- normal
- 1- leichte Abnahme von Ausdruck, Diktion und/ oder Volumen
- 2- monoton, verwaschen, aber verständlich; mäßig behindert
- 3- deutliche Beeinträchtigung, schwer zu verstehen
- 4- unverständlich.

Gesichtsdruck:

- 1- normal
- 2- minimal veränderte Mimik, könnte ein normales „Pokergesicht“ sein
- 3- leichte, aber eindeutig abnorme Verminderung des Gesichtsdrucks.
- 4- mäßig verminderte Mimik; Lippen zeitweise geöffnet
- 5- maskenhaftes oder erstarrtes Gesicht mit stark oder völlig fehlendem Ausdruck, Lippen stehen um 7mm auseinander.

Ruhetremor: (G = Gesicht, RH = rechte Hand, LH = linke

Hand, RF = rechter Fuß, LF = linker Fuß)

G RH LH RF LF

- 0 - keine
- 1 - leicht und selten vorhanden
- 2 - geringe Amplitude persistierend; oder mäßige Amplitude, aber nur intermittierend auftretend
- 3 - mäßige Amplitude, die meiste Zeit vorhanden
- 4 - ausgeprägte Amplitude, die meiste Zeit vorhanden

Aktions- oder Haltungstremor der Hände: (R = rechts, L = links)

R L

- 0 - fehlt
- 1 - leicht; bei Bewegung vorhanden
- 2 - mäßige Amplitude, bei Bewegung vorhanden
- 3 - mäßige Amplitude, bei Beibehalten der Haltung und bei Bewegung vorhanden
- 4 - ausgeprägte Amplitude; beim Essen störend

Rigidität: (Geprüft bei passiver Bewegung der großen Gelenke am sitzenden Patienten. Zahnradphänomen kann ignoriert werden). (N = Nacken, ROE = rechte obere Extremität, LOE = linke obere Extremität, RUE = rechte untere Extremität, LUE = linke untere Extremität)

N ROE LOE RUE LUE

- 0 - fehlt
- 1 - leicht oder nur erkennbar bei Aktivierung durch spiegelbildliche oder andere Bewegungen
- 2 - leicht bis mäßig.
- 3 - ausgeprägt, jedoch voller Bewegungsumfang bleibt erreicht
- 4 - stark; Schwierigkeit beim Ausführen aller Bewegungen

Fingerklopfen: (Patient berührt in rascher Reihenfolge und bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert den Daumen mit dem Zeigefinger). (R = rechts, L = links).

R L

- 0 – normal
- 1 - leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude
- 2 - mäßig eingeschränkt; eindeutige und frühzeitige Ermüdung; Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden
- 3 - stark eingeschränkt; Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen
- 4 - kann die Aufgabe kaum ausführen

Handbewegungen: (Patient öffnet und schließt die Hände in rascher Reihenfolge bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert). (R = rechts, L = links)

R L

- 0 - normal
- 1 - leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude
- 2 - mäßig eingeschränkt; eindeutige und frühzeitige Ermüdung; Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden
- 3 - stark eingeschränkt; verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen
- 4 - kann die Aufgabe kaum ausführen

Rasch wechselnde Bewegungen der Hände: (Pronation-Supinationsbewegungen der Hände, vertikal oder

6. Anhang

horizontal, mit größtmöglicher Amplitude, beide Hände gleichzeitig).

R L

- 0 - normal
- 1 - leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude
- 2 - mäßig eingeschränkt; eindeutige und frühzeitige Ermüdung; Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden
- 3 - stark eingeschränkt; verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen
- 4 - Kann die Aufgabe kaum ausführen.

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

R L

- 0 - normal
- 1 - leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude
- 2 - mäßig eingeschränkt; eindeutige und frühzeitige Ermüdung; Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden
- 3 - stark eingeschränkt; verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen
- 4 - Kann die Aufgabe kaum ausführen

Aufstehen vom Stuhl: (Patient versucht mit vor der Brust verschränkten Armen von einem geradelehniigen Holz- oder Metallstuhl aufzustehen).

- 0 - normal
- 1 - langsam; kann mehr als einen Versuch benötigen
- 2 - stößt sich an den Armlehnen hoch
- 3 - neigt zum Zurückfallen und muss es eventuell mehrmals versuchen; kann jedoch ohne Hilfe aufstehen
- 4 - kann ohne Hilfe nicht aufstehen

Haltung:

- 0 - normal aufrecht
- 1 - nicht ganz aufrecht, leicht vorgebeugte Haltung; könnte bei einem älteren Menschen normal sein
- 2 - mäßig vorgebeugte Haltung; eindeutig abnorm, kann leicht zu einer Seite geneigt sein
- 3 - stark vorgebeugte Haltung mit Kyphose;

kann mäßig zu einer Seite geneigt sein

- 4 - ausgeprägte Beugung mit extrem abnormer Haltung

Gang:

- 0 - normal
- 1 - geht langsam, kann einige kurze Schritte schlurfen, jedoch keine Festination oder Propulsion
- 2 - gehen schwierig, benötigt aber wenig oder keine Hilfe; eventuell leichtes Trippeln, kurze Schritte oder Propulsion
- 3 - starke Gehstörung, benötigt Hilfe
- 4 - kann überhaupt nicht gehen, auch nicht mit Hilfe

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

- 0 - normal
- 1 - Retropulsion, gleicht aber ohne Hilfe aus.
- 2 - fehlen einer Haltungsreaktion; würde fallen, wenn er nicht vom Untersucher aufgefangen würde
- 3 - sehr instabil; neigt dazu, spontan das Gleichgewicht zu verlieren
- 4 - kann nicht ohne Unterstützung stehen

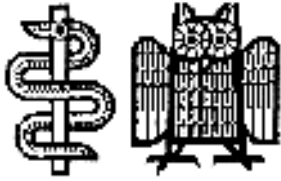
Bradykinesie und Hypokinesie des Körpers: (Kombination aus Langsamkeit, Zögern, verminderten Mitbewegungen der Arme, geringe Bewegungsamplitude und allgemeine Bewegungsarmut)

- 0 - keine
- 1 - minimale Verlangsamung, Bewegung wirkt beabsichtigt; könnte bei manchen Menschen normal sein. Möglicherweise herabgesetzte Amplitude
- 2 - leichte Verlangsamung und Bewegungsarmut, die eindeutig abnorm sind. Alternativ auch herabgesetzte Amplitude
- 3 - mäßige Verlangsamung und Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude
- 4 - ausgeprägte Verlangsamung, Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude

6.3 Anamnestischer Fragebogen

Universität des Saarlandes

Neurologische Klinik und Poliklinik der Universität
Gebäude 90 • 66421 Homburg/Saar



Direktor: Prof. Dr. med. G. Becker

Neurologische Universitätsklinik
Gebäude 90 - 66421 Homburg/Saar

Telefon: ++49 6841
16
4102
FAX: ++49 6841
16 4137

E- mail:
georg.becker@med
-
rz.uni-saarland.de

Datum: 20.08.01

Informationsblatt zur Ultraschall-Querschnittsuntersuchung

Sehr geehrte(r)

Sie hatten sich freundlicherweise für eine Ultraschallquerschnittsuntersuchung zur Verfügung gestellt. Aus früheren Untersuchungen wissen wir, dass es Menschen gibt, die im Ultraschall Auffälligkeiten haben, wie sie bei neurologischen Erkrankungen (z.B. Parkinsonsche Erkrankung, Depression, dystone Bewegungsstörungen) auftreten, ohne aber an diesen Krankheiten zu leiden. Wir möchten mit den folgenden Untersuchungen der Frage nachgehen, bei wie vielen Menschen solche Auffälligkeiten zu finden sind und ob diese Menschen eine Veranlagung aufweisen, solche Krankheiten zu entwickeln. Ziel der Untersuchung ist es die Krankheiten besser zu verstehen und langfristig einem Auftreten vorzubeugen.

Die Untersuchung setzt sich aus sechs Teilen zusammen: einer Ultraschalluntersuchung, einem Riechtest, einer Gedächtnistestung, einer Prüfung Ihrer Beweglichkeit, sowie einer kurzen neurologischen Untersuchung und einer Blutentnahme. Bei der Ultraschalluntersuchung wird eine Sonde auf die Schläfe gesetzt und so sonographisch das Gehirn abgebildet. Diese Untersuchung ist mit keinerlei Strahlenbelastung verbunden. Die Blutentnahme soll mitunter der Frage nachgehen, ob Stoffwechselstörungen oder gar erbliche Faktoren zur der Ausbildung neurologischer Krankheitsbilder beitragen. Die anderen Untersuchungen testen verschiedene Funktionen, wiederum ohne Nebenwirkungen. Diese Untersuchungen dauern etwa eine Stunde. Es ist geplant, diese Untersuchung in einigen Jahren zu wiederholen.

Ein unmittelbarer Nutzen von dieser Untersuchung ist für Sie zum jetzigen Zeitpunkt nicht zu erwarten. Die Untersuchung ist freiwillig, sie können jederzeit von weiteren Untersuchungen zurücktreten.

Die Auswertung Ihrer Daten erfolgt in verschlüsselter Form in unserem Hause oder bei Kooperationspartnern unseres Hauses, so dass die Auflagen des persönlichen Datenschutzes für wissenschaftliche Untersuchungen erfüllt sind. Eine Weitergabe personenbezogener Daten ist deshalb nicht möglich.

Sollten Sie mit dieser Untersuchung einverstanden sein, möchten wir Sie bitten, diesen Bogen zu unterschreiben.

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Ich erkläre, dass ich dieses Informationsblatt gelesen und verstanden habe. Evtl. auftretende Fragen wurden

durch..... zufriedenstellend beantwortet. Ich bin mit den oben angegebenen Untersuchungen einverstanden.

Ort, Datum

Name Proband

6. Anhang

Name:.....
Vorname:.....
Geb.-Datum:.....
Strasse:.....
Ort:.....
Tel: Festnetz:.....
Mobil:.....
Arbeitgeber:.....
Tel.- Arbeitg.:.....

Medizinischer Hintergrund (ZUTREFFENDES BITTE ANKREUZEN)

1. Welche Medikamente nehmen Sie zur Zeit ?

.....
.....

2. Leiden Sie an Verdauungsproblemen?..... Ja / Nein

Welcher Art?..... Verstopfung / Durchfall / beides

Seit wann?.....

3. Leiden Sie an evt. Vorerkrankungen?
(Bluthochdruck, Zucker, Herzprobleme, schwere Infektionen o.ä.)..... Ja / Nein

Welche?.....

.....

4. Sind Sie in Ihren Bewegungen eingeschränkt?..... Ja / Nein

5. Haben Sie Gedächtnisstörungen?..... Ja / Nein

6. Wurde bei Ihnen jemals die Diagnose einer Depression gestellt?..... Ja / Nein

7. Wurden Sie jemals psychiatrisch behandelt ?..... Ja / Nein

8. Sind Sie Raucher/-in? (falls ja: Anzahl Zigaretten/ Tag: _____) Ja / Nein

9. Wieviel Alkohol trinken Sie pro Tag? _____

10. Gibt oder gab es in Ihrer Familie Mitglieder mit Hirnleistungs-
störungen (z.B. Mongoloismus, Demenz, etc.)?..... Ja / Nein

11. Gibt es bei Ihnen andere sogenannte Familienkrankheiten? (Welche?)..... Ja / Nein

6.4 Neurologische Untersuchung

Name:

Vorname:

Geb.-Datum:

Klinische Auffälligkeiten:

ja

nein

1) Rigor:	(rechts/ links)	schwach	mittel	stark
2) Tremor:	(rechts/ links)	schwach	mittel	stark
3) Akinese:	(rechts/ links)		ja	nein
4) Hypokinese:	(rechts/ links)		ja	nein
5) Gangauffälligkeiten:	(rechts/ links)		ja	nein
6) Sonstiges:	(rechts/ links)			_____

UPDRS III Gesamtpunktzahl: _____

Armmitschwingen:

(rechts/ links)

unauffällig

reduziert

deutlich reduziert

6.5 Ankreuzbogen Sniffin´Sticks

1	Orange <input checked="" type="checkbox"/>	Brombeere	Erdbeere	Ananas	9	Zwiebel	Sauerkraut	Knoblauch <input checked="" type="checkbox"/>	Möhren
2	Rauch	Klebstoff	Schuhleder <input checked="" type="checkbox"/>	Gras	10	Zigarette	Kaffee <input checked="" type="checkbox"/>	Wein	Kerzenrauch
3	Honig	Vanille	Schokolade	Zimt <input checked="" type="checkbox"/>	11	Melone	Pfirsich	Orange	Apfel <input checked="" type="checkbox"/>
4	Schnittlauch	Pfefferminz <input checked="" type="checkbox"/>	Fichte	Zwiebel	12	Gewürznelke <input checked="" type="checkbox"/>	Pfeffer	Zimt	Senf
5	Kokos	Banane <input checked="" type="checkbox"/>	Walnuss	Kirsche	13	Birne	Pflaume	Pfirsich	Ananas <input checked="" type="checkbox"/>
6	Pfirsich	Apfel	Zitrone <input checked="" type="checkbox"/>	Grapefruit	14	Kamille	Himbeere	Rose <input checked="" type="checkbox"/>	Kirsche
7	Lakritz <input checked="" type="checkbox"/>	Gummibär	Kaugummi	Kekse	15	Anis <input checked="" type="checkbox"/>	Rum	Honig	Fichte
8	Senf	Gummi	Menthol	Terpenin <input checked="" type="checkbox"/>	16	Brot	Fisch <input checked="" type="checkbox"/>	Käse	Schinken

Aufgeführt sind die 16 Geruchsqualitäten (rot markiert); Die Probanden wurden aufgefordert auf diesem Ankreuzbogen ihre Geruchseindrücke ankreuzen.

6.6 Gesamtbewertung der MLS

Mittlere Ränge der MLS/ Punktevergabe

				Punkte					Punkte		
	SN-Gruppe	rechts	N	Mean Rank			SN-Gruppe	links	N	Mean Rank	
Aiming Fehlerzahl links	1		344	222,56	1	Aiming Fehlerzahl rechts	1		344	214,48	1
	2		49	227,42	2		2		35	245,34	3
	3		55	234,06	3		3		56	222,54	2
	Total		448				Total		435		
Aiming Trefferzahl links	1		344	222,62	2	Aiming Trefferzahl rechts	1		344	217,88	2
	2		49	220,47	3		2		35	228,31	1
	3		55	239,86	1		3		56	212,30	3
	Total		448				Total		435		
Aiming Fehlerdauer links [sec]	1		344	223,46	1	Aiming Fehlerdauer rechts [sec]	1		343	214,10	1
	2		49	223,73	2		2		35	247,10	3
	3		55	231,67	3		3		56	219,84	2
	Total		448				Total		434		
Aiming Gesamtdauer links [sec]	1		344	229,18	3	Aiming Gesamtdauer rechts [sec]	1		344	222,42	2
	2		49	216,00	2		2		35	230,33	3
	3		55	202,79	1		3		56	183,16	1
	Total		448				Total		435		
Steadiness Fehler links	1		343	225,36	3	Steadiness Fehler rechts	1		343	217,85	2
	2		49	213,48	1		2		35	231,27	3
	3		55	224,92	2		3		56	206,77	1
	Total		447				Total		434		
Steadiness Fehlerdauer links [sec]	1		343	225,95	3	Steadiness Fehler Dauer rechts [sec]	1		343	217,67	2
	2		49	214,96	1		2		35	230,49	3
	3		55	219,87	2		3		56	208,33	1
	Total		447				Total		434		
Linien nachfahren Fehler links	1		342	223,72	2	Linien nachfahren Fehler rechts	1		342	212,92	1
	2		49	212,29	1		2		35	243,80	3
	3		55	232,12	3		3		56	225,20	2
	Total		446				Total		433		
Linien nachfahren Fehlerdauer links [sec]	1		342	222,63	1	Linien nachfahren Fehlerdauer rechts [sec]	1		343	215,79	2
	2		49	225,89	2		2		35	242,30	3
	3		55	226,78	3		3		56	212,46	1
	Total		446				Total		434		
Linien nachfahren Gesamtdauer links [sec]	1		342	218,10	1	Linien nachfahren Gesamtdauer rechts [sec]	1		343	210,80	1
	2		49	250,45	3		2		35	250,13	3
	3		55	233,08	2		3		56	238,12	2
	Total		446				Total		434		
Stifte einstecken Gesamtdauer links [sec]	1		343	228,63	3	Stifte einstecken Gesamtdauer rechts [sec]	1		344	217,70	2
	2		49	217,30	2		2		35	265,29	3
	3		55	201,10	1		3		56	190,29	1
	Total		447				Total		435		
Tapping Trefferzahl links	1		344	223,86	2	Tapping Trefferzahl rechts	1		344	221,01	1
	2		49	196,74	3		2		35	184,61	3
	3		55	253,25	1		3		56	220,35	2
	Total		448				Total		435		

b)

Gesamtpunktzahl
(linke Hand vs. rechte SN-Gruppe)Gesamtpunktzahl
(rechte Hand vs. linke SN-Gruppe)

SN-Gruppe 1: 22 Punkte (Mittelwert: 2 Punkte)
 SN-Gruppe 2: 22 Punkte (Mittelwert: 2 Punkte)
 SN-Gruppe 3: 22 Punkte (Mittelwert: 2 Punkte)

17 Punkte (Mittelwert: 1,55 Punkte)
 31 Punkte (Mittelwert: 2,82 Punkte)
 18 Punkte (Mittelwert: 1,64 Punkte)

Mittlere Ränge der MLS/ Punktevergabe und Gesamtpunktzahl

a) mittlere Ränge und Punktevergabe; b) Gesamtpunktzahl der SN-Gruppen

7. Literaturverzeichnis

Quellennachweis

1) Alexander GE, DeLong MR, Strick PL (1986)

Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex.

Annu Rev Neurobiol 9: 357-381

2) Arendash GW, Olanow CW, Sengstock GJ (1993)

Intranigral iron confusion in rats: a progressive model of excess nigral iron levels in Parkinson's disease ? In: Riederer P, Youdim MBH (eds) Key Topics in Brain Research, Iron in Central Nervous System Disorders.

Springer, Wien, New York, pp 87-101

3) Barz S, Hummel T, Pauli E, Majer M, Lang CJ, Kobal G (1997)

Chemosensory event-related potentials in response to trigeminal and olfactory stimulation in idiopathic Parkinson's disease.

Neurology 49: 1424-1431

4) Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock JE, Erbaugh JK (1961)

An inventory for measuring depression.

Archives of General Psychiatry 4: 561-571

5) Becker G, Griewing B (1999)

Untersuchungstechniken. In: Bogdahn U, Becker G, Schlachetzki F: Echosignalverstärker und transkranielle Farbduplex-Sonographie

Blackwell Wissenschafts-Verlag, pp 220

6) Becker G, Berg D (2001)

Neuroimaging in basal ganglia disorders: perspectives for transcranial ultrasound.

Mov Disord 16 (1): 23-32

7) Becker G, Muller A, Braune S, Buttner T, Benecke R, Greulich W, Klein W, Mark G, Rieke J, Thumler R (2002)

Early diagnosis of Parkinson's disease.

J Neurol 249: 40-48

8) Becker G (2003)

Methoden zur Frühdiagnose des Morbus Parkinson.

Nervenarzt 74: 7-11

9) Behnke S, Becker G (2002)

Sonographic imaging of the brain parenchyma.

Eur J Ultrasound 16: 73-80

10) Ben-Shachar D, Eshel G, Finberg JPM, Youdim MBH (1991)

The iron chelator desferrioxamine (desferal) retards 6-hydroxydopamine- induced degeneration of nigro-striatal dopamine neurons.

J Neurochem 56: 1441- 1444

11) Berendse HW, Booij J, Francot CM (2001)

Subclinical dopaminergic dysfunction in asymptomatic Parkinson´s disease patient´s relatives with a decreased sense of smell.

Ann Neurol 50: 34-41

12) Berg D, Becker G, Zeiler B, Tucha O, Hofmann E, Preier M, Benz P, Jost W, Reiners K, Lange KW (1999a)

Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound.

Neurology 53: 1026-1031

13) Berg D, Grote C, Rausch WD, Maurer M, Wesemann W, Riederer P, Becker G (1999b)

Iron accumulation in the substantia nigra in rats visualized by ultrasound.

Ultrasound Med Biol 25 (6): 901-4

14) Berg D, Siefker C, Becker G (2001a)

Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings.

J Neurol 248: 684-689

15) Berg D, Siefker C, Ruprecht-Dorfler P, Becker G (2001b)

Relationship of substantia nigra echogenicity and motor function in elderly subjects.

Neurology 56: 13-7

16) Berg D, Jabs B, Merschdorf U, Beckmann H, Becker G (2001c)

Echogenicity of substantia nigra determined by transcranial ultrasound correlates with severity of parkinsonian symptoms induced by neuroleptic therapy.

Biol Psychiatry 50 (6): 463-467

17) Bernheimer H, Birkmeyer W, Hornykiewicz O, Jellinger K, Seitelberger F (1973)

Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations.

J Neurol Sci 20 (4): 415-455

18) Biggins CA, Boyd JL, Harrop FM, Madeley P, Mindham RH, Randall JI, Spokes EG (1992)

A controlled, longitudinal study of dementia in Parkinson's disease.

J Neurol Neurosurg Psychiatry 55: 566-571

19) Braak H, Braak E, Yilmazer D, Schultz C, de Vos RAI, Jansen ENH (1985)

Nigral and extranigral pathology in Parkinson's disease.

J Neurol Transm 46: 95-98

20) Braak H, Braak E (2000)

Pathoanatomy of Parkinson's disease.

J Neurol 247: 3-10

21) Braak H, Del Tredici K, Bratzke HJ, Hamm-Clement J, Sandmann-Keil D, Rüb U (2002)

Staging of the intracebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages).

J Neurol 249: 1-5

22) Braune S (2001)

The role of cardiac metaiodobenzylguanidin uptake in the differential diagnosis of parkinsonian syndromes.

Clin Auton Res 11: 3514-355

23) Büttner T, Kuhn W, Müller T, Patzold T, Heidbrink K, Przuntek H (1995)

Distorted color discrimination in „de novo“ parkinsonian patients.

Neurology 45: 386-387

24) Büttner T, Kuhn W, Müller T, Heinze T, Puhl C, Przuntek H (1996)

Chromatica and achromatic visual evoked potentials in Parkinson's disease.

Electroencephalogr Clin Neurophysiol 100: 443-447

25) Cummings JL (1992)

Parkinson's disease: a review.

Am J Psychiatry 149: 443-454

26) Dooneief G, Mirabello F, Bell K, Marder K, Stern Y, Mayeux R (1992)

An estimate of incidence of depression in idiopathic Parkinson's disease.

Arch Neurol 49: 305-307

27) Double KL, Maywald M, Schmittel M, Riederer P, Gerlach M (1998)

In vitro studies of ferritin iron release and neurotoxicity.

J Neurochem 70: 2492-2499

28) Double KL, Riederer P, Gerlach M (1999)

The significance of neuromelanin for neurodegeneration in Parkinson's disease.

Drug News Perspect 12: 333-340

29) Double KL, Gerlach M, Youdim MB, Riederer P (2000)

Impaired iron homeostasis in Parkinson´s disease.

J Neurol Transm Suppl 60: 37-58

30) Fahn S, Elton RL, Members of the UPDRS Development Committee (1987)

Unified Parkinson´s disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, et al.(eds). Recent developments in Parkinson´s disease II, 1st edn. Macmillan.

New York, pp 153-163

31) Forno LS (1969)

Concentric hyalin intraneuronal inclusions of Lewy type in the brains of elderly persons (50 incidental cases): Relationship to parkinsonism.

J Am Geriatr Soc 17 (6): 557-575

32) Forno LS, Alvord EC Jr. (1971)

The pathology of Parkinsonism. Part I Some new observations and correlations.

Contemp Neurol Ser 8: 119-130

33) Gasser T, Müller-Myhsok B, Wszolek ZK, Oehlmann R, Calne DB, Bonifati V, Bereznoi B, Fabrizio E, Vieregge P, Horstmann RD (1998)

A susceptibility locus for Parkinson´s disease maps to chromosome 2p13.

Nat Genet 18: 262-265

34) Gerlach M, Riederer P (1993)

The pathophysiological basis of Parkinson´s disease. In: Szelenyi I (ed):

Inhibitors of Monoamine Oxidase B.

Birkhäuser, Basel, Boston, Berlin, pp 25-50

35) Gerlach M, Riederer P, Youdim MBH (1995)

Neuroprotective therapeutic strategies: comparison of experimental and clinical results.

Biochem Pharmacol 50: 1-16

36) Gerlach M, Reichmann H, Riederer P (2001a)

Neuroanatomie, Neurochemie und Funktion der Basalganglien. In: Gerlach M, Reichmann H, Riederer P (eds): Die Parkinson Krankheit. Springer, Wien, New York, pp 57-59

37) Gerlach M, Reichmann H, Riederer P (2001b)

Ätiopathogenese des ideopathischen Parkinson-Syndroms. In: Gerlach M, Reichmann H, Riederer P (eds): Die Parkinson Krankheit. Springer, Wien, New York, pp 9-14

38) Gerlach M, Reichmann H, Riederer P (2001c)

Molekulare pathogenetische Mechanismen der Parkinson-Krankheit. In: Gerlach M, Reichmann H, Riederer P (eds): Die Parkinson Krankheit. Springer, Wien, New York, p 106

39) Gerlach M, Reichmann H, Riederer P (2001d)

Atiopathogenese des ideopathischen Parkinson-Syndroms. In: Gerlach M, Reichmann H, Riederer P (eds): Die Parkinson Krankheit. Springer, Wien, New York, p 8

40) Gerlach M, Reichmann H, Riederer P (2001e)

Diagnose und Differentialdiagnose des ideopathischen Parkinson-Syndroms. In: Gerlach M, Reichmann H, Riederer P (eds): Die Parkinson Krankheit. Springer, Wien, New York, p 20

41) Gibb WHR (1986)

Ideopathic Parkinson's disease and the Lewy body disorder. Neuropathol Appl Neurobiol 12: 223-234

42) Hall S, Rulledge JH, Schalert T (1992)

MRI brain iron and 6-hydroxydopamine experimental Parkinson's disease. J Neurol Sci 113: 198-208

43) Hallett M, Litvan I (1999)

Evaluation of surgery for Parkinson's disease.

Neurology 53: 1910-1921

44) Hautzinger M (1991)

The Beck Depression Inventory in clinical practice.

Nervenarzt 62: 689-696

45) Henderson JM, Lu Y, Wang S, Cartwright H, Halliday GM (2003)

Olfactory deficits and sleep disturbances in Parkinson's disease: a case-control survey.

J Neurol Neurosurg Psychiatry 74: 956-8

46) Janetzky B, God R, Bringmann G, Reichmann H (1995)

1-Trichloromethyl-1-2-3-4-tetrahydro- β -carboline, a new inhibitor of complex I.

J Neural Transm 46: 265-273

47) Jellinger KA (1989)

Pathology of Parkinson's syndrome. In: Calne DB (ed) Handbook of Experimental Pharmacology.

Springer, Berlin, Heidelberg, (Vol. 88): pp 47-112

48) Jellinger KA (1991)

Pathology of Parkinson's disease. Changes other than the nigrostriatal pathway.

Mol Chem Neuropathol 14: 153-197

49) Jellinger KA (1999)

Postmortem studies in Parkinson's disease- is it possible to detect brain areas for specific syndroms?

J Neurol Transm 56: 1-29

50) Kitada T, Asakawa S, Hattori N, Matsumine H, Yamamura Y, Yokochi M, Mizuno Y, Shimizu N (1998)

Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism.
Nature 392: 605-608

51) Kuhn W, Winkler R, Voitalla D, Meves S, Przuntek H, Müller T (1998)

High prevalence of Parkinsonism after occupational exposure to lead-sulfate batteries.

Neurology 50: 1885-1886

52) Langston JW, Koller WC (1991)

Preclinical detection of Parkinson's disease. The next frontier: presymptomatic detection. Introduction.

Geriatrics 46: 5-7

53) Limousin-Dowsey P, Pollak P, VanBlercom N, Krack P, Benazzouz A, Benabid A (1999)

Thalamic, subthalamic nucleus and internal pallidum stimulation in Parkinson's disease.

J. Neurol 246: 42-45

54) Lüllmann H, Mohr K (1999)

Mittel gegen die Parkinson Erkrankung. In: Lüllmann H, Mohr K (eds):
Pharmakologie und Toxikologie.

Thieme, Stuttgart, New York (14. Auflage), pp 245

55) Martilla RJ (1992)

Epidemiology. In: Koller WC, Marcel Dekker:
Handbook of Parkinson's disease.

New York, Basel, Hongkong (2. Auflage), pp 35-37

56) Masuhr K.F., Neumann M (1998)

Stammganglienerkrankungen. In Masuhr K.F., Neumann M (eds):
Neurologie.
Hippokrates Verlag, Stuttgart (4.Auflage), p189

57) Meara J, Bhowmick BK, Hobson P (1999)

Accuracy of diagnosis in patients with presumed Parkinson´s disease.
Age Ageing 28: 99-102

58) Mindham RH (1970)

Psychiatric symptoms in Parkinsonism.
Neurol Neurosurg Psychiatry 33: 188-191

59) Müller T, Kuhn W, Büttner T, Przuntek H (1997)

Distorted colour discrimination in Parkinson´s disease is related to severity of the
disease.
Acta Neurol Scand 96: 293-296

60) Müller T, Kuhn W, Büttner T, Eising E, Coenen H, Haas M, Przuntek H (1998)

Colour vision abnormalities do not correlate with dopaminergic nigrostriatal
degeneration in Parkinson´s disease.
J Neurol 245: 659-664

61) Müller A, Reichmann H, Livermore A, Hummel T (2002)

Olfactory function in idiopathic Parkinson´s disease (IPD): results from sectional
studies in IPD patients and long-term follow-up of de-novo IPD patients.
J Neural Transm 109 (5-6): 805-11

62) Olanow CW (1996)

Selegiline: current perspectives on issues related to neuroprotection and mortality.
Neurology [Suppl 3] 47: 210-216

63) Parent A, Cicchetti F (1998)

The current model of basal ganglia organization under scrutiny.

Mov Disord 13: 199-202

64) Parkinson J (1817)

Essay on the Shaking Pulsy; London; pp. 3,6,8

[Reprinted in Birmingham, AL: Classics of Medicine Library; 1986, pp. 3,6,8].

65) Payami H, Larsen K, Bernard S, Nutt J (1994)

Increased risk of Parkinson's disease in parents and siblings of patients.

Ann Neurol 36: 659-661

66) Penny JB, Young AB (1983)

Speculation on the functional anatomy of basal ganglia disorders.

Annu Rev Neurosci 6: 73-94

67) Poeck K, Hacke W (2001)

Neurologie.

Springer Verlag, Berlin, Heidelberg (11.Auflage)

68) Poewe WH (1993)

Die Neuropsychologie der Parkinson-Krankheit. In: Stern GM, Madeja DU, Poewe WH (eds.):

Trends in Diagnostik und Therapie des Morbus Parkinson.

deGruyter, Berlin, pp 43-49

69) Poewe WH, Ceballos-Baumann AO, Conrad B (1996)

Parkinson-Krankheit. In: Conrad B, Ceballos-Baumann AO (eds.):

Bewegungsstörungen in der Neurologie.

Thieme, Stuttgart

70) Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E (1997)

Mutation in the α -synuclein gene identified in families with Parkinson's.

Science 276: 2045-2047

71) Puls I, Berg D, Schliesser M, Becker G (2000):

Comparison of B-mode imaging and tissue harmonic imaging.

Ultrasound Med Biol 26: 189- 194

72) Raiha I, Sourander L (1993)

GI motility disorders: diagnostic workup and use of prokinetic therapy.

Geriatrics 48 (11): 57-60, 65-6

73) Riederer P, Wuketisch S (1976):

Time course of nigrostriatal degeneration in parkinson´disease. A detailed study of influential factors in human brain amine analysis.

J Neural Transm 38: 277-301

74) Reichmann H, Riederer P (1989)

Biochemical analyses of respiratory chain enzymes in different brain region of patients with Parkinson´s disease. BMFT Symposium "Morbus Parkinson und andere Basalganglienerkrankungen".

Bad Kissingen (Abstracts S44)

75) Robins AH (1976)

Depression in patients with Parkinsonism.

Br J Psychiatry 128: 141-145

76) Sanchez-Ramos JR, Övervik E, Ames BN (1994)

A marker of oxyradical-mediated DNA damage (8-Hydroxy-2-Deoxyguanosin) is increased in nigro straitum of Parkinson´s disease-brain.

Neurodegeneration 3: 197-204

77) Schneider E (1997)

Diagnostik und Therapie des Morbus Parkinson.

Walter de Gruyter; Berlin, New York (2. Auflage)

78) Schlote W, Riede U-N, Wiestler O D (1999)

Morbus Parkinson. In: Riede U-N, Schaefer H-E (eds):
Allgemeine und spezielle Pathologie.
Thieme, Stuttgart, New York, (4. Auflage): pp 1056

79) Sengstock GJ, Olanow CW, Dunn AJ, Barone S, Arendash GW (1994)

progressive changes in striatal dopaminergic markers, nigral volume, and rotational behavior following iron infusion into rat substantia nigra.
Exp Neurol 130: 82-94

80) Sofic E, Riederer P, Heinsen H, Beckann H, Reynolds GP, Hebenstreit G, Youdim MB (1988)

Increased iron (III) and total iron content in post mortem substantia nigra of parkinsonian brain.
J Neural Transm 74: 199-205

81) Tissingh G, Berendse HW, Bergmans P, DeWaard R, Drukarch B, Stoof JC, Wolters Ech (2001)

Loss of olfaction in de novo and treated Parkinson's disease: possible implications for early diagnosis
Movement disorders 16: 41-46

82) Del Tredici K, Rub U, De Vos RA, Bohl JR, Braak H (2002)

Where does parkinson disease pathology begin in the brain?
J Neuropathol Exp Neurol 6: 413-26

83) Tretiakoff MC (1919)

Contribution à l'étude de l'anatomie pathologique du locus niger de Soemmering.
Thèse, Université de Paris

84) Wakabayashi K, Takahashi H (1997)

Neuropathology of autonomic nervous system in Parkinson's disease.
Eur Neurol 38: 2-7

85) Wesemann W, Blaschke S, Solbach M, Grote C, Clement H-P, Riederer P (1994)

Intranigral injected iron progressively reduces striatal dopamine metabolism.

J Neural Transm 8: 209-214

Bildernachweis

-Abbildung 2.3: *Substantia nigra Echogenitäten im Sonogramm*

Herr Prof. Dr. med. Georg Becker, aus der Abteilung für Neurologie der Universitätskliniken des Saarlandes des Saarland, D-66421 Homburg/Saar, 2003

-Abbildung 3.1: *Vorgehensweise bei der Schallung der Substantia nigra*

Herr Prof. Dr. med. Georg Becker, aus der Abteilung für Neurologie der Universitätskliniken des Saarlandes des Saarland, D-66421 Homburg/Saar, 2003

-Abbildung 3.2: *Arbeitsplattform der MLS*

Herr Christian Grosser, Universität des Saarlandes
D-66421 Homburg/Saar, 2003

-Abbildung 3.3: *Testformen der motorischen Leistungsserie (nach Vassella)*

Herr Christian Grosser, Universitätskliniken des Saarlandes
D-66421 Homburg/Saar, 2003

8. Publikationen und Danksagung

8.1 Publikationen

Erfolgte Publikation:

Grosser C, Abel F, Müller A, Becker G, Behnke S (2003)

Hilft Hirnparenchymsonographie bei Gesunden, Schäden der Substantia nigra zu identifizieren?

Akt Neurol 2003; 30, Supplement 1: 3

Geplante Publikation:

Katherine J, Schweitzer BW, Liepelt I, Grosser C, Abel F, Müller A, Wendt A, Brüssel T, Godau J, Behnke S, Berg D (2006)

Vorläufiger Titel: Cross-sectional study to evaluate the predictive value of SN hyperechogenicity in combination with other potential risk factors for PD.

In Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Tübingen

Voraussichtliche Veröffentlichung Ende 2006, Veröffentlichungsmedium derzeit noch unklar

8.2 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich zunächst bei all denjenigen bedanken, die an meiner Dissertationsarbeit mitgewirkt und mich während der gesamten Zeit aufrichtig betreut und unterstützt haben.

Meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Dillmann gilt mein Dank für seine Bereitschaft meine Doktorarbeit zu übernehmen, sowie für seine Unterstützung mich bis zum Abschluss zu begleiten. Weiterhin möchte ich ihm für die schnelle Durchsicht und Korrektur der Niederschrift danken.

Besondere Erwähnung meinerseits findet Frau Dr. med. Stefanie Behnke, die durch ihren unermüdlichen Einsatz, insbesondere bei den sonographischen Untersuchungen, wesentlich zur Erhebung der Daten beigetragen hat. Ihrer intensiven Betreuung und Mithilfe ist der reibungslose Ablauf der Studie zu verdanken. Auch möchte ich Ihr für ihre Geduld und Mühen bei der Korrektur meiner Niederschrift danken.

Weiterhin möchte ich Frau Müller und Herrn Abel meine Anerkennung aussprechen, ohne die es nicht möglich gewesen wäre, die große Zahl der Probanden zu bewältigen.

Frau Günther und Frau Seubert möchte ich an dieser Stelle für ihre Mithilfe und Unterstützung danken.

Herrn Dr. med. T. Georg aus dem Biomedizinischen Institut der Universität des Saarlandes danke ich für die Mithilfe bei der Auswertung der statistischen Daten.

Auch Schwester Inge, Schwester Heidi und Schwester Susanne aus der neurologischen Ambulanz möchte ich hier für ihre Freundlichkeit und Geduld erwähnen.

Mein Dank gilt daneben allen freiwilligen Probanden, ohne deren bereitwillige Teilnahme diese Arbeit nie möglich gewesen wäre. Dankbarkeit gilt auch den Unternehmen BOSCH und GERLACH für ihre großzügige Unterstützung.

Meinen Eltern verdienen meine große Anerkennung, dafür, dass sie mir mein Medizinstudium ermöglichten und mich all die Jahre in jeglicher Hinsicht unterstützten

8. Publikationen und Danksagung

Die letzten Zeilen dieser Dissertationsarbeit möchte ich meinem verstorbenen Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Georg Becker widmen. Nur durch sein Engagement und seine Begeisterung für neurologische Fragestellungen war es überhaupt möglich diese Studie durchzuführen. Als Pionier der transkraniellen Hirnparenchymsonographie trug der leidenschaftliche Forscher, neben einer Vielzahl von weiteren Forschungsprojekten, zu wesentlichen Erkenntnissen zur Klärung der SN-Echogenität bei Parkinson-Patienten und gesunden Menschen bei.

Durch sein plötzlichen Tod verlor die Universität des Saarlandes einen exzellenten Forscher und begeisterungsfähigen Lehrer, darüber hinaus einen großartigen Menschen. Mich persönlich hat der Verlust meines Doktorvaters schwer getroffen. So schätzte ich an Herrn Prof. Dr. med. Georg Becker seine fachliche und menschliche Kompetenz. Nur wenigen ist es gelungen mich im Laufe meines Studiums für ein medizinisches Fach so zu begeistern. Er war für mich nicht nur ein guter Lehrer, sondern auch ein Vorbild in Bezug auf die ärztliche Tätigkeit.

Für ihn stand neben der medizinischen Wissenschaft immer noch der Mensch im Vordergrund, was in Zeiten der Hightech-Medizin und marodem Gesundheitssystem wohl leider nach und nach an Bedeutung verliert.

Ich bin froh darüber, einen solchen Menschen, wenn auch nur auf universitärer Ebene, kennen gelernt zu haben. Einen Menschen, der mir gezeigt hat, was einen guten Arzt ausmacht: Menschlichkeit, Kompetenz und Freude an der Tätigkeit als Arzt.

Mein Mitgefühl gilt seiner Frau, seinen Kindern und Angehörigen.

Christian Grosser

St. Ingbert, Juni 2006

9. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Grosser
Vorname: Christian
Geburtsdatum: 14.09.1977
Geburtsort: Püttlingen
Adresse: Im Kirschgrund 13b
66386 St. Ingbert
Tel: 06894/ 9906394
e- mail: C.Grosser@gmx.net
Eltern: Hans Grosser, Diplom-Ingenieur
Monika Grosser, Kauffrau im Groß- und Außenhandel
Geschwister: Silke Grosser, Versicherungsfachwirtin

Schulbildung:

1984 bis 1988 Grundschule Püttlingen
1988 bis 1994 Realgymnasium Völklingen
1994 bis 1997 Wirtschaftswissenschaftliches
Gymnasium Saarbrücken
Schulabschluss: Allgemeine Hochschulreife 1997 mit der Endnote 1,6

besondere Kenntnisse: Französisch, Englisch, Latein

Zivildienst: 1997 bis 1998 DRK- Rettungswache, Völklingen

Hochschulbildung:

1998- 2001 **vorklinischer Studienabschnitt** der Humanmedizin
an der *Universität des Saarlandes*

März 2001 **Ärztliche Vorprüfung**

9. Lebenslauf

2001- 2002	1. klinischer Studienabschnitt
ab September 2001	klinische Dissertationsarbeit an der Universitätsklinik für Neurologie zum Thema „ Echogenität der Substantia nigra und ihre Bedeutung als Vulnerabilitätsfaktor für Morbus Parkinson“
August 2002	1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
2002- 2004	2. klinischer Studienabschnitt
April 2004	2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr:

April bis August 2004	1. Tertial: Chirurgie, Universitätsklinik Homburg/ Saar
August- Dezember 2004	2. Tertial: Anästhesie, Universitätsklinik Homburg/ Saar
Dezember- März 2004	3. Tertial: Innere, Universitätsklinik Homburg/ Saar
April 2005	3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Nebentätigkeiten:

1998- 2004	Arbeit als Rettungssanitäter auf der Rettungswache Völklingen
------------	---

Ärztliche Tätigkeit:

ab 01.07.2005	Assistenzarzt in der Abteilung für Anästhesiologie, akademisches Lehrkrankenhaus St. Theresia, Saarbrücken unter der Leitung von Prof. Dr. med. P. Altmayer
---------------	---