

1.Zusammenfassung

1.1. Zusammenfassung

In der Bundesrepublik Deutschland leiden etwa 250.000 Menschen am idiopathischen Parkinsonsyndrom. Neben der frühen Diagnose der Erkrankung spielt die exakte differentialdiagnostische Zuordnung des primären versus der sekundären Parkinsonsyndrome eine entscheidende Rolle. Die in unserer Studie verwendeten Materialien und Methoden sollten potentielle Wege in der Frühdiagnostik dieser neurodegenerativen Erkrankung aufzeigen.

Unser Probandenkollektiv, bestehend aus gesunden freiwilligen Probanden, wurde anhand einer transkraniellen sonographischen Beurteilung der Substantia nigra selektiert. Das Kollektiv konnte mit Hilfe der Echogenitätsanalyse der Substantia nigra in eine Gruppe mit sonographisch echoreicher Substantia nigra und in eine mit echofreier bzw. echoarmer Substantia nigra unterteilt werden. Da bei ca. 91% der Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom eine echoreiche Substantia nigra vorliegt, stellten wir die Hypothese auf, dass eine Echogenitätsanhebung der Substantia nigra einen potentiellen frühdiagnostischen Marker bei gesunden Probanden ohne neurologische Symptomatik darstellt. Als weiteres modernes bildgebendes Verfahren wurde die Kernspintomographie eingesetzt. Dabei wurden die T2-Relaxationszeiten der Substantia nigra der beiden Probandengruppen miteinander verglichen. Ziel war es, Unterschiede in den T2-Zeiten zwischen den beiden Gruppen herauszufinden und eine in der Literatur zwar noch kontrovers diskutierte Verkürzung der T2-Relaxationszeit, die häufig bei Parkinson-Patienten zu finden ist, auch in der Gruppe der Probanden mit echoreicher Substantia nigra zu detektieren.

Andere Symptome, die neben den klassischen motorischen Symptomen beim idiopathischen Parkinsonsyndrom bereits vor Manifestation des Rigors, des Tremors und der Akinese in Erscheinung treten, wurden in unserer Studie ebenfalls untersucht. Im Vordergrund hierbei stand die wissenschaftliche Evaluation des Riechempfindens sowie der Magen-Darmmotilität mittels eines standardisierten Riechtests und eines H₂-Atemtests. Auch hier versuchten wir Unterschiede im Riechvermögen und in der Magen-Darmmotilität zwischen den beiden Probandengruppen zu finden, die Hinweise auf bereits eingesetzte pathologische Veränderungen in der Probandengruppe mit echoreicher Substantia nigra geben könnten.

In der vorliegenden Studie konnte weder eine Korrelation zwischen Echogenitätsanhebung und T2-Zeitverkürzung im Bereich der Substantia nigra, noch zwischen Echogenitätsanhebung und Auffälligkeiten im Riechvermögen und der Magen-Darmmotilität

festgestellt werden ($p > 0.05$). Dennoch sollten weitere Untersuchungsmethoden zur präklinischen Diagnostik des idiopathischen Parkinsonsyndroms evaluiert werden. Die Diagnose des idiopathischen Parkinsonsyndroms zu einem früheren Zeitpunkt könnte für die betroffenen Patienten, vor allem im Hinblick auf zukünftige Fortschritte auf dem Gebiet neuroprotektiver Therapieregime, vielversprechende Ansätze bieten.

1.2. Summary

In Germany about 250.000 people suffer from idiopathic Parkinson's disease. Beside the early diagnosis of the disease, the exact assignment to differential diagnosis of primary versus secondary associated Parkinson syndromes plays an extraordinary role. Along with the recent progress of the modern imaging techniques, its importance in the diagnosis of neurodegenerative diseases increases constantly during the last years. The materials and methods of our study were supposed to evaluate potential ways in the early diagnosis of idiopathic Parkinson's disease.

Our study collective consists of healthy, neurologically inapparent volunteers, which we separated into two groups depending on the appearance of the substantia nigra echogenity by means of a semiquantitative measurement of its extend. The study collective could be subdivided into a group with sonographic increased echogenity and a group with low echogenity. Based on the observation, that about 91% of the patients suffering from idiopathic Parkinson's disease reveal an increased echogenity of the substantia nigra, we assumed that this echofeature might provide as a probable indicative tool for early diagnosis of this disease in neurologically still inapparent individuals. As a further modern imaging method MRI was included within our study.

Thereby the T2-relaxation times, assessed within the substantia nigra, of the two groups of volunteers were compared. We aimed to detect, if there may be differences according to the T2-relaxation times among the two groups of probands. We assumed that there might be a shortening of the T2-relaxation time of the substantia nigra within the group of volunteers with a sonographically increased echogenity of the substantia nigra. According to recent literature the appearance of shortened T2-relaxation times of the substantia nigra in patients suffering from idiopathic Parkinson's disease is still controversially discussed.

Other symptoms occurring beside the classic motoric symptoms before the rigidity, the tremor and the akinesia appear, were also studied. Primarily the scientific evaluation of the olfactory and the gastrointestinal function by means of an standardized olfactory test and a H₂ breath test were examined. We also tried to detect potential differences according to the olfactory and gastrointestinal function, which might indicate an early pathological disturbance of these vegetative systems, between both studied groups.

Despite of the fact, that we neither found any positive correlation between increased echogenity and a shortening of T2-relaxation times of the substantia nigra, nor a correlation of an increased echofeature and disturbances in the olfactory or gastrointestinal system, a further scientific evaluation of this matter in prospective and longitudinal studies ought to be pursued.

Progresses in early diagnosis might provide a lot of advantages for the diseased patients, especially according to the application of modern therapy strategies of neuroprotection in future.

2. Einleitung

2.1. Historischer Rückblick

«The disease is of long duration: to connect, therefore, the symptoms which occur in its later stages with those which mark its commencement, requires a continuance of observation of the same case, or at least a correct history of its symptoms, even for several years.» (74) **James Parkinson (1755-1824).**

James Parkinson wurde am 11.04.1755 in Hoxton, England, als Sohn des praktischen Arztes John Parkinson geboren. In seiner Abschrift „Assay on the shaking palsy“ 1817 (74) beschrieb er sechs Patienten, von denen ihm zwei bezüglich ihres langsamen und gebückten Gangbildes in den Straßen von London aufgefallen waren. Einen weiteren Patienten mit ähnlicher Symptomatik beobachtete er über einen Zeitraum von drei Wochen in seiner Praxis in Hoxton. Besonders erwähnenswert ist ein von ihm beschriebener Patient, der nach einem Schlaganfall seinen Ruhetremor verlor. Der Tremor kehrte allerdings nach der Rekonvaleszenzphase wieder zurück. Diese Beobachtung konnte später als pathophysiologische Basis für die 1946 erstmals von Spiegel et al. beschriebenen stereotaktischen Behandlungsversuche angesehen werden.

Durch diese klinischen Beobachtungen konnte James Parkinson eine gemeinsame Symptomatik und einen ähnlichen Krankheitsverlauf feststellen. Dabei beschrieb er, dass die Erkrankung mit einem einseitigen Tremor beginnt, der innerhalb eines Jahres auf die kontralaterale Körperhälfte übergreift. Danach tritt ein vornüber gebeugter Gang auf, und es kommt zu einer generalisierten Verlangsamung. Innerhalb von drei bis fünf Jahren wird das Gangbild kleinschrittig. Im weiteren Verlauf weisen die Patienten eine verstärkte Fallneigung auf. Im Endstadium, so J. Parkinson, wird der Patient bettlägerig bei vollständigem Erhalt seiner kognitiven Fähigkeiten.

Aufgrund der genauen klinischen Beobachtung und Untersuchung an einem sehr kleinen Patientenkollektiv konnte James Parkinson die Charakteristika bezüglich Symptomatik und Verlauf dieser progredienten degenerativen Erkrankung zusammenfassen. Jahre später fügte der französische Arzt Charcot (1825-1893) den Schilderungen von James Parkinson weitere Symptome hinzu, wie das Auftreten des Muskelrigors, die Haltung der Hände und Füße und die Mikrographie.

Obwohl James Parkinson als Erster die Erkrankung umfassend als einheitliches klinisches Bild herausstellte, tauchten bereits in der Antike einzelne Schilderungen Parkinson-assoziiertes Symptome auf.

In alten ayurvedischen Schriften um 1000-1500 v. Chr. finden sich Beschreibungen, die mit Zittern der Hände, körperlicher Steifheit und Bewegungsverarmung hinweisgebend für Parkinson-assoziierte Symptome sind. Auch im griechischen und römischen Schriftgut werden Tremorzeichen beschrieben (Erasistratos, 3. Jahrhundert v. Chr., Galen von Pergamon, 2. Jahrhundert n. Chr.).

Nach dem Tod von James Parkinson (1824) wurde das von ihm erstmalig beschriebene klinische Bild der Erkrankung von dem französischen Arzt Brissaud 1895 als „*maladie de Parkinson*“ (Parkinson'sche Krankheit) bezeichnet. In seinen Vorlesungsaufzeichnungen verwies Brissaud bereits auf die Substantia nigra (SN) als potentiell morphologisches Korrelat der Erkrankung (24). 1919, etwa ein Vierteljahrhundert später, konnte der junge Mediziner Tretiakoff in seiner Doktorarbeit, die sich mit neuropathologischen Studien an Gehirnen verstorbener Parkinson-Patienten beschäftigte, den Untergang nigraler Neurone bestätigen (92).

Sechzig Jahre nach der Erstbeschreibung des Parkinsonsyndroms durch James Parkinson wurden 1867 erste Therapiestrategien eingeleitet. 1867 gewann Ordenstein den Extrakt der Tollkirsche (*Atropa belladonna*) und verabreichte ihn seinen Patienten (72). Das Atropin, der Prototyp der heutigen Anticholinergika, hemmt die cholinerge Erregungsübertragung und korrigiert somit das chemische Ungleichgewicht, das aus dem Dopaminmangel nigro-striataler Neurone und dem daraus resultierenden relativen cholinergen Übergewicht entsteht. Die natürlichen und seit 1946 entwickelten synthetischen Anticholinergika waren lange Zeit die einzige medikamentöse Behandlungsmöglichkeit (Sigwald et al 1946) (85).

In Tabelle 1 sind die wichtigsten historischen Meilensteine in der Therapie des Morbus Parkinson aufgeführt.

Tab. 1

Geschichtliche Entwicklung der Diagnostik und Therapie

Tabelle 1 fasst die wichtigsten Fortschritte der Parkinson-Forschung chronologisch zusammen; angefangen mit der Erstbeschreibung des Krankheitsbildes 1817 durch James Parkinson, über die ersten Therapieversuche bis hin zu den pharmakologischen und operativen Errungenschaften des 20. Jahrhunderts.

1817	Parkinson	Erste ausführliche klinische Beschreibung des Parkinson-Syndroms
1867	Ordenstein	Behandlungsansatz mit Belladonnaextrakt
1884		Apomorphin als Anti-Parkinsonmittel erstmals diskutiert
1919	Tretiakoff	Substantia nigra als morphologisches Korrelat des M. Parkinson entdeckt
1946	Sigwald et al.	Entwicklung synthetischer Anticholinergika
	Spiegel et al.	Erster stereotaktische Intervention
1950		Markteinführung von Artane ^R
1951		Klinischer Einsatz von Apomorphin
1956	Riechert u. Mundinger	Etablierung der Stereotaxie in der BRD
1957	Carlsson et al.	Rolle des Dopamins
1960	Ehringer u. Hornykiewicz	Nachweis des nigro-striatalen Dopaminmangels
1961	Birkmayer u. Hornykiewicz	Erster Therapieversuch mit L-Dopa
1962	Schwab et al.	Entdeckung von Amantadin
1967	Birkmayer u. Mentasi	Nachweis der Wirksamkeit des oral zugeführten L-Dopas; erster Einsatz von Benserazid
1969		Nachweis der Wirksamkeit von L-Dopa in Kombination mit Decarboxylasehemmer
1970		Einführung von Larodopa und PK-Merz ^R
1974	Calne et al.	Zulassung von Bromocriptin als erster Dopaminagonist
1975	Birkmayer et al.	Einführung des selektiven MAO-B-Hemmers Selegilin, Madopar ^R , Nacom ^R
1979	Davis et al.	Nachweis von MPTP als selektives Neurotoxin
1983		Monotherapie mit Dopaminagonisten
1987	Lindvall et al. Modrao et al.	Versuch der Transplantation dopaminergischer Neurone
1989		Einführung von L-Dopa Retardpräparaten
1991	Benabib et al.	Chronische Hochfrequenzstimulation
1992		Theorie der neuroprotektiven Wirkung von Dopaminagonisten

Bis zum heutigen Zeitpunkt ist keine kausale Therapie möglich. Verbesserungen in der symptomatischen Pharmakotherapie erlauben jedoch vielversprechende individuell optimierte Therapieansätze. Eine frühzeitige Diagnostik und eine adäquate therapeutische Führung würden sicherlich zu einer deutlichen Senkung der Mortalität und Morbidität der betroffenen Patienten beitragen.

2.2. Epidemiologie

Das idiopathische Parkinsonsyndrom zählt zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen. Geht man von einer Dunkelziffer von 30-40% aus, kann für Deutschland eine Häufigkeit von 150.000-200.000 Parkinson-Patienten angenommen werden (90). Mit Zunahme der allgemeinen Lebenserwartung in den westlichen Industrienationen ist mit einem Anstieg der Prävalenz in den kommenden Jahren zu rechnen. In Bezug auf die Studie von Trenkwalder et al. (91) entwickeln 713 von 100.000 Einwohnern ($\approx 0.7\%$), die älter als 65 Jahre sind, einen Morbus Parkinson. Nach Angaben der WHO ist die Zahl der über 65-jährigen im Jahre 2005 auf 800 Mio. angestiegen. Zum Vergleich, im Jahre 1997 waren es nur 380 Mio. Parkinson-Erkrankte ($\approx 4\%$).

2.2.1. Prävalenz

Betrachtet man die Prävalenz der Erkrankung, so stellt man eine breite Streuung dieser in den verschiedenen Ländern und Regionen der Welt fest. In Tabelle 2 sind die einzelnen Prävalenzen länderspezifisch aufgelistet. Hohe Prävalenzen werden hierbei für die USA und Europa angegeben, niedrige für China, Japan und Nigeria (90).

Für die unterschiedlichen Prävalenzen in den verschiedenen Regionen sind genetische Faktoren, klimatische Verhältnisse, Industrialisierungsgrad, Ernährungsgewohnheiten und andere soziokulturelle Faktoren diskutiert worden. Ob oder inwieweit diese Umweltfaktoren für die unterschiedlichen Häufigkeiten verantwortlich sind, ist bis heute noch ungeklärt.

Tab. 2

Prävalenz der Parkinson-Erkrankung (länderspezifisch)

Im Vergleich zu der Volksrepublik China zeichnet sich in den westlichen Industrienationen eine zehnfach höhere Prävalenz des Morbus Parkinson ab.

Land/Region	Prävalenz (pro 100.000 Einwohner)
China	18
Nordamerika	160
Mitteleuropa	160
Deutschland	183
Sizilien	194

2.2.1. Inzidenz

Die Inzidenzrate wird nach einer amerikanischen Untersuchung mit 16 pro 100.000 angegeben (78). Über 90% der Patienten erkranken nach dem 40. Lebensjahr, lediglich 10% davor (78).

Manifestiert sich die Erkrankung zwischen dem 21. und 39. Lebensjahr spricht man von einem „Young-onset“-Parkinson-Syndrom. Tritt das Parkinson-Syndrom noch vor dem 21. Lebensjahr auf, so spricht man von einem juvenilen Parkinson-Syndrom.

Die Manifestation des Morbus Parkinson nach dem 40. Lebensjahr wird als „Late-onset“-Parkinson-Syndrom“ und nach dem 75. Lebensjahr als „Very-late-onset“-Parkinson-Syndrom bezeichnet. Dabei erkranken 30% der Betroffenen zwischen dem 40.-50. Lebensjahr, 40% zwischen dem 50.-60. Lebensjahr und 20% danach.

Eine eindeutige Geschlechtspräferenz konnte in den meisten epidemiologischen Studien nicht nachgewiesen werden (78).

2.3. Definition und klinische Subtypen

2.3.1. Definition

Die Parkinson-Krankheit im engeren Sinne wird heute meist nicht mehr als Morbus Parkinson, sondern als idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS) oder primäre Parkinson-Krankheit bezeichnet. Diese neue Nomenklatur dient der Abgrenzung des IPS, dessen eigentliche Ursache bis heute noch nicht gefunden wurde, von den sekundären Parkinson-Formen, denen man in den meisten Fällen eine pathomorphologische oder pathophysiologische Ursache zuordnen kann.

2.3.2. Klinische Subtypen

Klinisch ist es oft hilfreich, das idiopathische Parkinson-Syndrom in Subtypen zu unterteilen, da diese häufig den Therapieerfolg und die Verlaufsprognose indizieren.

Man unterscheidet dabei den Äquivalenz-Typ, bei dem alle Kardinalsymptome gleichermaßen ausgeprägt sind, den Rigor-Akinese-Typ, bei dem die Bradykinese im Vordergrund steht und den Tremor-Dominanz-Typ, bei dem der Tremor vordergründig ist. Als vierten Subtyp ist der seltene marantische Typ zu nennen. Bei diesen Patienten kommt es aufgrund von Schluckstörungen und Immobilität zu einer rasch progredienten hochgradigen Muskelatrophie.

Patienten mit dem Tremor-Dominanz-Typ haben in der Regel eine bessere Lebenserwartung (56), sprechen hingegen schlechter auf die Pharmakotherapie an als der Rigor-Akinese-Typ oder der Äquivalenz-Typ.

2.4. Pathogenese

2.4.1. Organisation der Motorik

Motorische Abläufe unterliegen komplexen zentralen Vorgängen, die erst in den letzten Jahren näher aufgeklärt wurden. Dabei wird die Motorik einerseits über das Pyramidenbahnsystem zur Ausführung willkürlicher Bewegungen, und andererseits über das Basalgangliensystem (extrapyramidal-motorisches System) zur Feinabstimmung der Willkürmotorik gesteuert. Die Basalganglien und das Zerebellum kooperieren bei der Programmierung von Bewegungen und sichern den optimalen Einsatz der agonistischen und antagonistischen Muskeln. Insbesondere die Regelung des zeitlichen Ablaufs der

Muskelaktivierung bei komplexen Bewegungssequenzen obliegt der Steuerung des extrapyramidal-motorischen Systems.

Die Basalganglien stellen ein wichtiges Bindeglied zwischen dem assoziativen und dem motorischen Kortex dar. Diese erhalten Informationen von allen Anteilen des Kortex und projizieren ihrerseits über den Thalamus zum prämotorischen und frontalen Kortex.

Zu den einzelnen Kerngebieten der Basalganglien gehören: das Striatum mit dem Nucleus caudatus und dem Putamen, der Globus pallidus mit dessen externen und internen Part, der Nucleus subthalamicus und die Substantia nigra. Die Substantia nigra ist symmetrisch im Mittelhirn lokalisiert und besteht aus der pigmentreichen Zona compacta und der zellarmen Zona reticularis.

In den Abbildungen 1.a und 1.b sind schematisch axiale Schnittebenen durch das Mittelhirn in Höhe der Substantia nigra dargestellt.

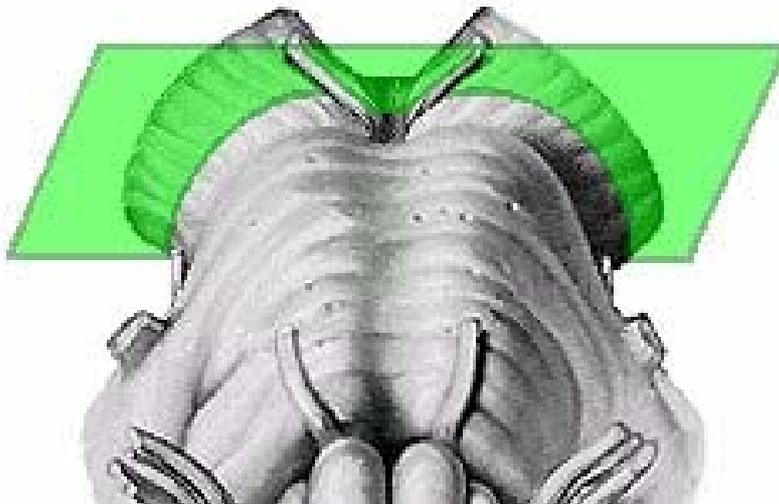


Abb. 1.a

Schemazeichnung Hirnstamm

Axialer Schnitt durch das Mesencephalon in Höhe der Substantia nigra. [Quelle: siehe Abb. 1.b]

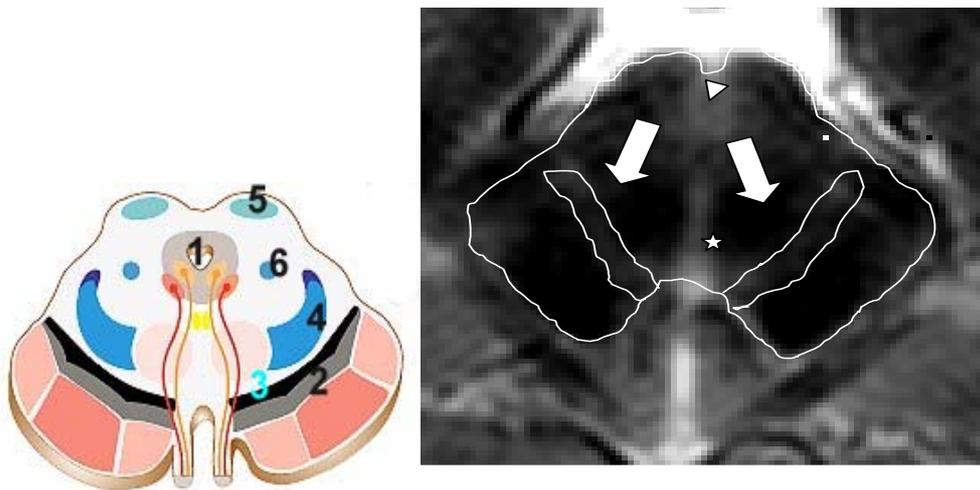


Abb. 1.b

Schematische Darstellung der Substantia nigra im Mesencephalon

Im axialen Schnittbild durch das Mesencephalon in Höhe der Substantia nigra werden dargestellt:

- | | |
|--------------------------------------|---|
| 1=Aquädukt | 4=Lemniscus medialis et trigeminalis |
| 2=Substantia nigra, pars reticularis | 5=Strata colliculi superior |
| 3=Substantia nigra, pars compacta | 6=Nucleus mesencephalicus nervi trigemini |

Neben der schematischen Darstellung ist das Mesencephalon in axialer Schnittführung im Kernspintomogramm dargestellt. Zum besseren Vergleich der schematischen Abbildung mit der kernspintomographischen Abbildung wurde diese um 180° gedreht:

Die Blockpfeile zeigen auf die umkreiste Substantia nigra.

Der Stern weist auf die Raphe hin.

Das Dreieck weist auf den Aquädukt.

[Quelle: Computergrafik R. Bock, modifiziert nach Sobotta, Atlas der Anatomie des Menschen, Hrsg.: R. Putz und R. Pabst. 20. Auflage, Band 1, Abb. 500].

Die funktionelle Verschaltung der Basalganglien kann als motorischer Regelkreis verstanden werden.

Unter physiologischen Bedingungen übt der Globus pallidus internus (Gpi) einen hemmenden Einfluss auf den Thalamus und dessen thalamo-kortikale Projektion aus. Die Aktivierung der direkten Schleife zwischen Striatum und Gpi hemmt den Gpi, wohingegen die indirekte Schleife ausgehend vom Striatum über den Globus pallidus externus und Nucleus subthalamicus den Gpi stimuliert. Nigrales Dopamin stimuliert dabei die direkte Projektion und hemmt die indirekte Projektion, dadurch wird über den Gpi die thalamo-kortikale Projektion und damit die Motorik gefördert.

2.4.2. Biochemische Regulation

Der in der Substantia nigra freigesetzte Neurotransmitter stellt das Dopamin dar. Vorstufe des Dopamins ist die alimentär zugeführte essentielle Aminosäure Phenylalanin. Im Neuron wird dabei Phenylalanin zu Tyrosin, Dopa und schließlich Dopamin metabolisiert.

Der Abbau des Dopamins erfolgt sowohl im Neuron selbst durch die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) als auch extraneuronal über die Monoaminoxidase B (MAO B).

Dopaminerge Neurone weisen eine tonische Aktivität mit einer Entladungsfrequenz von 4-5 Hz auf.

Dopamin bindet an zwei Rezeptorfamilien, die D1- und D2- Rezeptorgruppe, die sich in ihren Rezeptoreigenschaften voneinander unterscheiden. Dabei stimuliert die D1-Gruppe die membranständige Adenylatcyclase über Gs-Rezeptorproteine; die D2-Gruppe hemmt über Gi-Proteine die Adenylatcyclase oder öffnet membraneigene K⁺-Kanäle an der Präsynapse.

Die Wechselwirkungen zwischen den Dopaminrezeptoren sind im Einzelnen nicht genau bekannt. Allerdings geht man heute davon aus, dass sowohl die Stimulation von D2-Rezeptoren als auch die der D1-Rezeptoren für die normale motorische Funktion bedeutsam ist.

An der Modulation der motorischen Abläufe ist nicht nur das Dopamin, sondern auch das Azetylcholin, das Glutamat, die γ -Aminobuttersäure (GABA), das Serotonin und Noradrenalin, die Substanz P, das Enkephalin und das Dynorphin beteiligt.

In Abhängigkeit vom Transmitter bestehen fördernde und hemmende Einflüsse, aus deren Bilanz die motorische Feinabstimmung der Bewegungsabläufe resultiert.

2.4.3. Pathoneurochemie

Seit Ehringer und Hornykiewicz 1960 eine Verminderung von Dopamin im Striatum verstorbener Parkinson-Patienten postulieren konnten, wissen wir, dass der Mangel dieses Neurotransmitters die wesentliche biochemische Grundlage für die Entstehung der Parkinson-Erkrankung darstellt. Dabei ist der Dopaminmangel im Putamen und in der Substantia nigra deutlich stärker ausgeprägt als im Nucleus caudatus.

Durch den nigro-striatalen Dopaminmangel beim idiopathischen Parkinson-Syndrom kommt es zu einer Inbalance nachgeschalteter Schleifen, wobei die Bedeutung der direkten Schleife zunehmend in den Hintergrund tritt. Der stimulierende Einfluss auf den Gpi nimmt durch die Störung des Gleichgewichts zugunsten der indirekten Schleife zu. Die Aktivitätssteigerung im

Gpi führt zu einer Hemmung der thalamo-kortikalen Projektion, die als Hauptursache für die Entwicklung der Bradykinese anzusehen ist.

Ferner kommt es durch den Ausfall dopaminerger Neurone konsekutiv zu Aktivitätssteigerungen in anderen Transmittersystemen. Man nimmt an, dass der Rigor wie auch der Tremor Folge der gesteigerten cholinergen Erregung an striatalen Zwischenneuronen sind.

Neben der erhöhten cholinergen Aktivität kommt es auch zu einer glutamatergen Überaktivität mit einer konsekutiven Hemmung von Thalamuskernen, was wiederum eine weitere Einschränkung von Bewegungsabläufen bedeutet.

Wichtig bei den zuletzt genannten Transmittersystemen ist ihre entscheidende Rolle bei den kognitiven Funktionen.

2.4.4. Neuropathologie

Das neuropathologische Substrat der Parkinson-Erkrankung ist der Untergang melaninhaltiger Neuronen in der Zona compacta der Substantia nigra. Mit Verschwinden dieser Nervenzellpopulation in der Substantia nigra geht der Gehalt an sichtbarem Neuromelanin zurück. Dadurch kommt es zu einer makroskopisch erfassbaren Abblassung der Substantia nigra im neuropathologischen Präparat.

In Abbildung 2 ist die Substantia nigra (weiße Pfeile) an zwei Hirnstammpräparaten von Gesunden in Seitenansicht dargestellt.



Abb. 2

Anatomische Präparate des Hirnstamms

Man erkennt makroskopisch die sich vom übrigen Hirnstammparenchym farblich deutlich abgrenzende Substantia nigra im Mesencephalon bei Gesunden (Pfeile). Bei Parkinson-Patienten wäre die Substantia nigra durch den Verlust dopaminerge melainhaltiger Zellen so abgeblasst, dass eine deutliche Abgrenzung der Substantia nigra nur noch schwer möglich wäre.

[Quelle: Originalpräparat O. Kretz, digitale Photographie, R. Bock und H. Summa]

In geringerer Ausprägung sind auch noradrenerge Neurone im Locus coeruleus, serotonerge Neurone im Nucleus raphe dorsalis, cholinerge Neurone im Nucleus basalis Meynert und Neurone in den Corpora amygdaloidae, im dorsalen Vaguskern und in den peripheren sympathischen Ganglien betroffen. Ebenso findet man Veränderungen im Hypothalamus, im mesokortikolimbischen System und auch in der Retina.

Weiterhin lassen sich in mikroskopischen Präparaten in der Substantia nigra verstorbener Parkinson-Patienten die von Lewy 1913 erstmals beschriebenen hyalinen Einschlusskörperchen nachweisen. Aufgrund ihrer Färbeeigenschaften werden diese im Zelleib und den Zellfortsätzen gelegenen Strukturen auch eosinophile, zytoplasmatische Einschlusskörperchen genannt. Die nach ihrem Erstbeschreiber benannten Lewy-Körperchen enthalten α -Synuklein, ein pathologisches Protein, das vor allem bei der autosomal-dominanten Form der Parkinson-Erkrankung vorzufinden ist.

Nach Gibb und Lees (45) finden sich Lewy-Körperchen nicht nur bei Parkinson-Patienten und anderen neurodegenerativen Hirnerkrankungen, sondern auch bei etwa 10% der gesunden Bevölkerung.

2.4.5. Hypothesen zur Ätiopathogenese

2.4.5.1. Alterungsprozesse

Altern wird durch Veränderungen im Ionen-Milieu, vermehrtes Auftreten reaktiver Sauerstoff-Spezies, oxidativer Effekte auf das Zytoskelett und die nukleäre Matrix mit Veränderungen von Chromatin und der m-RNA-Prozessierung sowie durch Veränderungen des Redox-Gleichgewichtes erklärt. Dadurch treten Störungen in der Gen-Expression mit daraus resultierenden Veränderungen der zellulären Matrix auf. Dies führt wiederum zum Untergang nigraler Neurone mit ansteigendem Alter.

2.4.5.2. Apoptose

Bei der Apoptose kommt es morphologisch zunächst zu einem Zerfall der Zelle mit Chromatinkondensation und Zellkernzerfall. Die Apoptose stellt dabei einen physiologischen Prozess dar, bei dem alte geschädigte oder genetisch veränderte Zellen entfernt werden. Ist aber das dynamische Gleichgewicht zwischen Zellneubildung und Zelluntergang gestört, kann es entweder zu einer unkontrollierten Neubildung von Zellen oder zu einem vermehrten Untergang von Zellen kommen (neuronalen Degeneration).

Inwieweit physiologische Alterungsprozesse und Apoptose tatsächlich eine Rolle in der Entwicklung eines idiopathischen Parkinsonsyndroms spielen, ist bis dato noch ungeklärt.

2.4.5.3. Oxidativer Stress

Das Modell des oxidativen Stresses ist das derzeit favorisierte Modell zur Ätiopathogenese des idiopathischen Parkinson-Syndroms. Dabei scheinen sowohl Detoxifizierungsprozesse für vom Sauerstoff ableitbare Radikale als auch die Funktion von Mitochondrien gestört zu sein. Reichmann und Riederer (79) fanden selektiv in der Pars compacta der Substantia nigra einen

Mangel an Komplex-1-Aktivität der mitochondrialen Atmungskette. Schapira et al. (83) konnten 1990 diese Feststellung in ihrer Studie untermauern. Dabei fanden sie heraus, dass die Aktivitätsminderung zwar nur 30% betrug, dennoch ist es sicher vorstellbar, dass eine über Jahre andauernde gestörte Zellhomöostase Schädigungen der Zelle nach sich ziehen würde (83). Durch die daraus resultierende vermehrte Bildung von Hydroxyl-Radikalen kommt es zu einer Erhöhung der Permeabilität für verschiedene Ionen, vor allem aber für Kalziumionen. Durch Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration werden sekundär Proteasen und Nukleasen aktiviert, die wiederum zu einer Zellnekrose und letztendlich zum Untergang des Neurons führen.

1984 postulierten Garruto et al. (42) eine erhöhte Inzidenz für amyotrophe Lateralsklerose (ALS) und Morbus Parkinson in einer definierten Patientenpopulation. Garruto implizierte einen ätiopathogenetischen Zusammenhang zwischen den festgestellten Ionenkonzentrationen (erhöhte Konzentrationen von Aluminium und Mangan, sowie erniedrigte für Kalzium und Magnesium) im Trinkwasser und dem Auftreten dieser neurodegenerativen Erkrankungen (42). Yasui et al. (96) und Yanagihara (95) fanden in ihren Studien eine positive Korrelation zwischen in Nahrungsmitteln vorhandenen Ionenkonzentrationen und der ZNS-Konzentration dieser; daraus könnte man einen Zusammenhang zwischen Umweltfaktoren und Prävalenzen vermuten.

Neben dem neurotoxischen Aluminium wird auch Eisen mit der Entstehung von oxidativem Stress in Verbindung gebracht.

Ein weiterer, bisher noch nicht genügend erforschter Faktor, stellt das Histamin dar. Rinne et al. (80) fanden in ihrer Studie an verstorbenen Gesunden und an M. Parkinson erkrankten Patienten einen signifikanten Unterschied bezüglich der Histaminkonzentration in den Basalganglien. Die verstorbenen Patienten wiesen dabei eine Erhöhung der Histaminkonzentration im Putamen, in der Substantia nigra, im Globus pallidus internus und externus verglichen mit den gesunden Kontrollen auf (80). Diese Feststellung wirft die Frage auf, ob das idiopathische Parkinsonsyndrom vielmehr eine entzündliche als degenerative Erkrankung darstellt.

2.4.5.5. Exogene und endogene Toxine

Eine weitere mögliche Genese für das idiopathische Parkinsonsyndrom besteht in der Intoxikationshypothese. Hinweise für eine derartige Genese tauchten erstmals in den 70er Jahren durch das MPTP- Modell auf. MPTP wird über die Monoamino-Oxidase in das Neurotoxin 1-Methyl-4-pyridinium-Ion (MPP⁺) umgewandelt. Dieses Neurotoxin wird dann über die zelleigenen Dopamin-Transporter in das Neuron aufgenommen. Wie beim oxidativen Stress wird dabei der Komplex-1 der mitochondrialen Atmungskette inhibiert, es kommt zum Zelluntergang. Ein dem MPTP ähnlicher Stoff, das TaClo, das aus Tryptamin und Chloral synthetisiert werden kann, führt ebenso zu einer Hemmung des Komplex-1 der Atmungskette (55).

Auch Blei steht im Verdacht ein Parkinsonsyndrom auszulösen. Kuhn et al. (61) beobachteten Postbeamte, die Jahre zuvor regelmäßig mit bleihaltigen Akkumulatoren in Kontakt standen, und die Jahrzehnte später ein Parkinsonsyndrom entwickelten.

Solche Ergebnisse regen an, weiter nach potentiellen Neurotoxinen zu suchen, die in Verbindung mit dieser neurodegenerativen Erkrankung stehen könnten.

2.4.5.6. Genetik

Die Hypothese, dass das idiopathische Parkinsonsyndrom auf genetische Faktoren beruhen könnte, resultiert aus der Beobachtung, dass Angehörige von Erkrankten verglichen mit dem Normalkollektiv (1%) ein doppelt so hohes Risiko für das idiopathische Parkinsonsyndrom haben (2%). Man geht davon aus, dass die Erkrankung polygenetisch determiniert ist, und dass es durch Akkumulation von Neurotoxinen zum Ausbruch der Erkrankung kommt. Trotz der Annahme, dass eine polygenetische Determination verantwortlich ist, so gibt es seit jüngstem einzelne Fallberichte über Familien mit monogenetischem Vererbungsmodus. Polymeropoulos et al. (76) fanden den defekten Genort (PARK-1) und das dazugehörige fehlerhafte Genprodukt. Es handelt sich hierbei um den Genort, der für das in Lewy-Körperchen vorkommende α -Synuclein kodiert (siehe Tab. 3). Nachdem aber α -Synuclein in allen Neuronen und sogar Gliazellen exprimiert wird, ist die Spezifität des neuronalen Unterganges allein durch diesen Defekt nur schwer zu erklären.

Kitada et al. (59) entdeckten noch einen anderen Genort, genannt PARK-2, der vor allem für die autosomal-rezessiv vererbte juvenile Form des Parkinsonsyndroms verantwortlich ist. Im Gegensatz zu PARK-1 ist das Genprodukt noch unbekannt (siehe Tab. 3). Diese Parkinson-Form zeichnet sich im Vergleich zu den anderen monogenetisch determinierten Parkinson-Formen durch einen langsam fortschreitenden Verlauf und durch das Fehlen von Lewy-Körperchen aus.

Im selben Jahr fanden Gasser et al. (43) noch einen weiteren Genort, PARK-3 (siehe Tab. 3), der bei der autosomal-dominanten Form vorkommt. Interessant ist hierbei, dass diese dominante Form eine verminderte Penetranz (40%) aufweist, d. h. es erkranken nicht alle Genträger. Dies könnte ein weiterer Hinweis für einen Einfluss von Umweltfaktoren, respektive Toxinen, auf die Entwicklung eines Parkinson- Syndroms sein.

Tab. 3

Genetik beim idiopathischen Parkinson-Syndrom

Die bisher bekannten monogenetisch determinierten Genorte und die dazugehörigen Genprodukte sind in dieser Tabelle zusammengefasst.

Genort	Lokalisation	Genprodukt	Vererbungsmodus
PARK-1	4 q 21, Ala 53 Thr	a-Synuclein (fehlerhaft)	?
PARK-2 = Parkin	6 q 25	?	Autosomal-rezessiv
PARK-3	2 p 13	?	Autosomal-dominant

2.5. Klinik

2.5.1. Kardinalsymptome und nicht-motorische Störungen

Die Kardinalsymptome des idiopathischen Parkinsonsyndroms sind:

Brady-/Akinese, Tremor, Rigor und Störung der posturalen Stabilität.

Die Problematik dieser Erkrankung beruht aber nicht nur auf den motorischen Einschränkungen, sondern gleichermaßen auf der nicht-motorischen Begleitsymptomatik, die in vielen Fällen zu einer zusätzlichen Verschlechterung der Lebensqualität der Betroffenen führt (siehe Tab. 4). Ferner scheinen gerade diese eine wichtige Rolle in den noch nicht diagnostizierbaren Frühstadien der Erkrankung zu spielen (siehe unten).

Tab. 4

Haupt-und Begleitsymptomatik beim idiopathischen Parkinsonsyndrom

In dieser Tabelle sind die häufigsten Symptome in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium beim idiopathischen Parkinsonsyndrom aufgeführt.

Stadieneinteilung nach Braak (22)

Stadium (nach Braak)	Kardinalsymptome	Begleitsymptomatik
I	Obstipation, Riechstörungen	
II	Schlafstörungen, Antriebsminderung, Stimmungsschwankungen, verminderte körperliche und psychische Belastbarkeit, Veränderung der Handschrift, vermindertes Armmitschwingen, schmerzende Muskelverspannungen (einseitig)	
III	Brady-/Akinese, Tremor, Rigor	Psychische, vegetative Störungen, Schlafstörungen, Schmerzen, Sensibilitätsstörungen, Seh- und Riechstörungen
IV-VI	+ posturale Stabilität	Siehe Stadium III

2.5.2. Frühsymptome

Der schleichende Beginn der Parkinson'schen Erkrankung stellt immer noch eine (früh-)diagnostische Herausforderung dar. Es gibt Hinweise dafür, dass Parkinson-Patienten schon bereits vor der Manifestation der klassischen motorischen Symptome bestimmte unspezifische Frühsymptome aufweisen (22).

In Anlehnung an die neuropathologische Stadieneinteilung nach Braak (22) sind in Tabelle 5 die unterschiedlichen Lokalisationen der synukleopathischen Veränderungen in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium zusammengefasst.

Tab. 5Lokalisation der synukleopathischen Veränderungen

In Tabelle 5 wird die Ausbreitung der Lewy-Körperchen in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium aufgezeigt.

Stadium (nach Braak)	Lokalisation der Lewy-Körperchen Pathologie
I	Nucleus dorsalis vagus
II	Medulla oblongata Tegmentum Raphe (Nucleus magnus und obscurus) Formatio reticularis Locus coeruleus
III	Substantia nigra
IV	Frontalhirn Temporaler Mesokortex Ammon's Horn
V	Temporaler Mesokortex Neokortex
VI	Assoziationsfelder (sensorisch, motorisch) Prämotorischer Kortex Primär motorischer und sensibler Kortex

Im Stadium I nach Braak treten die ersten Lewy-Körperchen im Bereich des Nucleus dorsalis nervi vagi, einem allgemein-viszeromotorischem Kerngebiet im Hirnstamm, das für die parasympathische Versorgung der Hals-/Brust- und Bauchorgane verantwortlich ist, auf. Die pathologischen Veränderungen in diesem Kerngebiet könnten somit die in Tabelle 4 beschriebenen gastrointestinalen Dysfunktionen hervorrufen. Ebenso werden bereits in diesem Stadium der Erkrankung Veränderungen im olfaktorischen Kerngebiet evident.

Im Stadium II werden andere Anteile der Medulla oblongata in den Krankheitsprozess miteinbezogen. Die synukleopathischen Veränderungen treten im Bereich des gesamten Hirnstammtegmentums, speziell in der Formatio reticularis, in Erscheinung. In diesem komplexen Kerngebiet werden die meisten Hirnnervenkerne miteinander verschaltet und die Hirnstammreflexe gesteuert. Ferner kommt der Formatio reticularis eine entscheidende Bedeutung in der Koordination und Aufrechterhaltung lebenswichtiger Körperfunktionen zu.

So werden Atmung, Kreislauf und die Koordination der Augenbewegungen von diesem Zentrum aus gesteuert; aber auch der Schlaf-Wach-Rhythmus, die gesamte Aktivität des Großhirnkortex, die extrapyramidale Motorik und das limbische System werden über dieses Kerngebiet stark beeinflusst. Ausgehend von dem Wissen über die zahlreichen Funktionen dieses Kerngebietes sind die in Tabelle 4 in Stadium II aufgeführten Störungen durchaus nachvollziehbar. Die psychischen Veränderungen resultieren wahrscheinlich aus der gestörten Verschaltung zwischen Formatio reticularis und limbischem System. Schlafstörungen werden vermutlich direkt durch den Neuronenuntergang in der Formatio reticularis getriggert. Dieser neuronale Verlust führt zusätzlich zu Veränderungen in der Steuerung der extrapyramidalen Motorik, was wiederum ursächlich für die einseitigen Muskelschmerzen als Hinweis für den einsetzenden Muskelrigor sein kann.

Im Stadium III nach Braak erreicht der Krankheitsprozess die Substantia nigra. Erstmals treten die Kardinalsymptome in Erscheinung.

Ab Stadium III treten auch andere nicht-motorische Störungen progredient in den Vordergrund. Besonders durch den Befall des Frontalhirns werden zahlreiche Begleitsymptome ausgelöst. So können durch pathologische Veränderungen im Bereich des frontalen Augenfeldes, welches bei der Initiation willkürlicher Augenbewegungen (horizontal) eine entscheidende Rolle spielt, Sehstörungen entstehen. Aus dem Befall des frontalen Blasenentrums können Funktionsstörungen der Harnblasenentleerung resultieren. Im weiteren Krankheitsprozess werden die präfrontale Rinde und der Hippocampus in Mitleidenschaft gezogen. Störungen im Kurzzeitgedächtnis, psychische Veränderungen, vor allem im Aggressions- und Affektverhalten, können Folge sein.

Im Stadium VI nach Braak hat sich die Erkrankung bereits im gesamten Kortex ausgebreitet, so dass durch den Befall der primär motorischen und sensorischen Felder weitere Begleitsymptome, wie z.B. Sensibilitätsstörungen, auftreten können.

2.6. Diagnostik

2.6.1. Klinische Diagnostik

Zurzeit vermag die klinische Diagnostik erst im Stadium III nach Braak eine gesicherte Diagnose dieser Erkrankung zu erbringen. Die Kriterien zur Diagnose des idiopathischen Parkinsonsyndroms orientieren sich an den sogenannten „Brain-Bank“-Kriterien, die folgendes besagen:

Für die Diagnosestellung des idiopathischen Parkinsonsyndroms müssen vorliegen:

Akinese und ein weiteres Parkinson-Symptom, wie:

- Ruhetremor
- Rigor
- posturale Instabilität.

Unterstützende Kriterien für die Diagnose sind:

- Deutliche Dopa-Sensitivität: Besserung um mindestens ein Drittel auf der motorischen Skala des Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS) beim L-Dopa-Test
- Seitenbetonung der Parkinson-Symptome
- Unkomplizierter Verlauf über mindestens fünf Jahre.

Zu den Ausschlusskriterien zählen:

- Apoplektiformer Verlauf
- Okulogyre Krisen
- Remissionen
- Neuroleptika-Einnahme
- Blickparesen
- Zerebelläre Zeichen
- Früh ausgeprägte autonome Störungen
- Positives Babinski-Zeichen
- Frühe Demenz
- Fehlendes Ansprechen auf L-Dopa.

Die gängigsten Diagnosen, die differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden sollten, sind der Normaldruck-Hydrozephalus (NPH) und die subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (SAE), die wie das idiopathische Parkinson-Syndrom ein kleinschrittiges Gangbild verursachen können; sowie die Multisystem-Atrophie (MSA), die progressive supranukleäre Ophthalmoplegie (PSP), das Shy-Drager-Syndrom und die olivopontozerebelläre Atrophie, die neben einem Parkinsonsyndrom noch andere für das IPS untypische Symptomcharakteristika aufweisen (siehe Ausschlusskriterien).

Zur weiteren klinischen Verifizierung des idiopathischen Parkinsonsyndroms bieten sich verschiedene klinische, pharmakologische und apparative Testverfahren an (siehe Tab. 6).

Tab. 6Klinische, pharmakologische und apparative Testverfahren

Zusammenfassung verschiedener Testverfahren zur Verifizierung des idiopathischen Parkinsonsyndroms.

	Klinischer Test	Pharmakologischer Test	Apparativer Test
Symptom			
Störung der Feinmotorik			Tapping-Test
Mikrographie	Schriftprobe mit Standardsatz, Spiralzeichentest		
Rigor/ Tremor	Testung des Zahnradphänomens und des Kopfkissenphänomens, Kopfhaltetest, Stuhlkippsversuch, Arm-/Händeschütteltest	L-Dopa-/Apomorphintest	
Posturale Instabilität	Schulterzugtest		

2.6.2. Bildgebende Verfahren

Im Gegensatz zu den klinischen Testverfahren stellen die bildgebenden Verfahren noch kein sicheres Instrument in der Routinediagnostik des idiopathischen Parkinsonsyndroms dar.

Zurzeit werden sie hauptsächlich zur differentialdiagnostischen Abklärung des Parkinsonsyndroms angewandt.

Vorab soll bereits an dieser Stelle auf das Kapitel 3, Material und Methoden, hingewiesen werden, in dem speziell die Rolle der Magnetresonanztomographie (MRT) und der transkranialen Sonographie herausgearbeitet wird.

2.6.2.1. Computertomographie

Für die Differentialdiagnose der Parkinsonsyndrome spielt die Computertomographie (CT) eine untergeordnete Rolle. Beim idiopathischen Parkinsonsyndrom ist die CT unauffällig. Um zusätzliche Hinweise für eine Parenchymaffektion durch ein Multiinfarktgeschehen, einen Hydrozephalus internus, einen Tumor oder eine traumatische Schädigung nicht zu übersehen, wird in der Routinediagnostik häufig eine CT- Untersuchung durchgeführt.

2.6.2.2. Positronenemissionstomographie (PET)

Bezüglich der Differentialdiagnose von IPS und MSA sind nuklearmedizinische Untersuchungen mit radioaktiver Markierung der Dopaminrezeptoren, des Dopamintransporters und des Dopaminstoffwechsels äußerst hilfreich. Patienten mit IPS weisen bis auf die Spätstadien der Erkrankung einen normalen Dopaminrezeptorenbesatz auf, was im Gegensatz zu Patienten mit MSA steht, bei denen nicht nur das präsynaptische ([123]-β-CFT-Tracer), sondern auch das postsynaptische Neuron (Racloprid-Tracer) zugrunde geht. PET-Analysen können den reduzierten L-Dopa-Gehalt und Metabolismus (Fluoro-Dopa-Tracer), wie er für das idiopathische Parkinsonsyndrom typisch ist, sowie die Dopaminrezeptorenzahl selbst nachweisen.

2.6.2.3. Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT)

Die Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) wird seit fast 30 Jahren zur Messung des regionalen zerebralen Blutflusses genutzt. Sie ist kostengünstiger, weiter verbreitet und weniger aufwendig als die PET- Untersuchung. In den letzten Jahren wurde die Technik der SPECT wesentlich verbessert, sodass derzeit eine relativ gute Bildqualität und Auflösung erreicht wird.

Seit kurzer Zeit ist mit I¹²³-FP-CIT (DaTSCAN) ein Tracer zugelassen, der den Dopamintransporter und somit die präsynaptische Störung bei Parkinson-Patienten relativ zuverlässig nachweisen kann.

Auch die SPECT- Untersuchung dient im Wesentlichen der Abgrenzung der Parkinson'schen Erkrankung von nicht-idiopathischen Parkinsonsyndromen (z.B. MSA, PSP, essentieller Tremor). Die Sensitivität für die Diagnose des IPS liegt bei 97,5%.

Zur Abklärung anderer differentialdiagnostischer Erwägungen ist es bei dieser Methode nötig, einen anderen Tracer (Iodobenzamid), der den postsynaptischen D2-Rezeptorenstatus widerspiegelt, einzusetzen, um zwischen präsynaptischer und postsynaptischer Pathologie, und somit zwischen IPS und MSA, unterscheiden zu können. Leider sind sowohl PET als auch SPECT Untersuchungen in der Routinediagnostik zu teuer und können somit nur in Ausnahmefällen eingesetzt werden.

2.6.2.4. Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Routine-MRT kann derzeit nicht zur Diagnosesicherung des M. Parkinson beitragen. Mit der MRT kann man jedoch besser als mit der CT mikroangiopathische Prozesse, Liquorzirkulationsstörungen, Pathologien im Bereich des Hirnstamms, des Kleinhirns, und der Basalganglien darstellen. So kann die MRT bei der Abgrenzung des idiopathischen

Parkinsonsyndroms von der Multisystematrophie, der progressiven supranukleären Ophthalmoplegie und der kortiko-basalen Degeneration hilfreich sein.

2.6.2.5. Transkranielle Sonographie (TCS)

1995 gelang es Becker et al. (5) sonographisch bei Parkinson-Patienten Veränderungen des Signalverhaltens im Bereich der Substantia nigra nachzuweisen. Die beim überwiegenden Anteil der Parkinson-Patienten nachweisbaren „echogenen Zonen“ waren bei Patienten mit früher Krankheitsmanifestation und bei Dyskinesien stärker ausgeprägt.

2.7. Zielsetzung und Fragestellung

Wie bereits in den vorangegangenen Kapiteln erwähnt, stellt die Frühdiagnostik des idiopathischen Parkinsonsyndroms noch immer eine Herausforderung dar. Es ist zurzeit noch unmöglich, diese Erkrankung vor dem Auftreten der klassischen Kardinalsymptome zu erfassen. Zum einen ist dieser Zustand darauf zurückzuführen, dass die präklinischen Stadien I und II (nach Braak) eine blande und zum Teil sehr unspezifische Symptomatik aufweisen, und zum anderen noch keine ausreichenden klinischen Tests oder aussagekräftige apparative Verfahren routinemäßig zur Verfügung stehen.

In der Studie von Becker et al. (5) konnte erstmals ein signifikanter Unterschied in der Echogenität der Substantia nigra zwischen Parkinson-Patienten und der Kontrollgruppe im transkraniellen Ultraschall gefunden werden. Interessanterweise wiesen nicht nur 91% der Parkinson-Patienten diese Echogenitätsanhebung auf, sondern auch 8% der gesunden Kontrollen. In einer Kontrolluntersuchung zwei Jahre später wurde bei einem Probanden aus der Kontrollgruppe mit auffälligem Sonographiebefund ein idiopathisches Parkinsonsyndrom diagnostiziert.

Aus dieser Beobachtung erwuchs die Frage, ob eine Echogenitätsanhebung im Bereich der Substantia nigra einen Indikator für die Entwicklung eines IPS darstellt, und ob sich diese Veränderung mittels anderer bildgebender Verfahren bestätigen ließe. In weiteren Studien konnte eine reduzierte ^{18}F -Dopa-Aufnahme bei den gesunden Kontrollen mit echogener Substantia nigra (SN) detektiert werden (7, 16).

Ein weiteres bildgebendes Verfahren, das in der Evaluation neurodegenerativer Erkrankungen zunehmend an Bedeutung gewinnt, stellt die MRT-Technik dar. Speziell die Messung der T2-Relaxationszeit dient als Instrument in der Erforschung des IPS. Obwohl die Bedeutung der T2-Relaxationszeit in der Literatur noch kontrovers diskutiert wird, konnten in einigen Studien Unterschiede in der T2-Relaxationszeit zwischen Parkinson-Patienten und gesunden Kontrollen gefunden werden (1, 48, 70).

Basierend darauf ergaben sich folgende Überlegungen:

- Es bestehen Unterschiede sowohl im Echosignal im TCS als auch in der T2-Relaxationszeit im MRT zwischen Parkinson-Patienten und gesunden Kontrollen.
- Unter den Kontrollen weisen 8-10% der gesunden Individuen ähnliche Veränderungen der Echogenität der Substantia nigra auf wie bei Patienten mit IPS (6). Diese Kontrollen zeigen im PET eine Morbus Parkinson typische Verminderung der ^{18}F -Dopa-Aufnahme.

Zeigen gesunde Kontrollen mit echoreicher Substantia nigra Veränderungen der T2-Relaxationszeit, wie sie bei bereits an Morbus Parkinson Erkrankten vorliegen?

Sind somit die Ergebnisse des TCS durch ein modernes bildgebendes Verfahren (T2-Relaxationszeit-Messung) in anderer Form nachvollziehbar?

• Können durch einfache, nicht-invasive Tests die in den präklinischen Stadien I und II (nach Braak) in Erscheinung tretenden Symptome der gastrointestinalen und der olfaktorischen Dysfunktion nachgewiesen werden. Hierzu kamen der Lactulose-H₂-Atemtest zum Nachweis einer möglichen gastrointestinalen Dysfunktion und ein europäischer, standardisierter Riechtest zum Nachweis einer möglichen olfaktorischen Dysfunktion zur Anwendung (siehe auch Kapitel 3 Material und Methoden).

Fragestellung:

- Gibt es einen signifikanten Unterschied in der T₂-Relaxationszeit zwischen der Gruppe gesunder Probanden mit einer echogenen Substantia nigra und der mit einem unauffälligen Sonographiebefund?
- Bestehen signifikante Unterschiede in der T₂-Relaxationszeit in Abhängigkeit von der Analysemethodik bezüglich der gewählten Größe der „Region of Interest (ROI)“ und der Lokalisation der Messpunkte innerhalb der Substantia nigra?
- Liefert die Methode der T₂-Relaxationszeitbestimmung reproduzierbare Werte?
- Existiert ein signifikanter Unterschied in der olfaktorischen und gastrointestinalen Funktion zwischen der Gruppe gesunder Probanden mit einer echogenen Substantia nigra und der mit einem unauffälligen Sonographiebefund?

3. Material und Methoden

3.1. Probandenkollektiv

Das Kollektiv bestand aus 42 freiwilligen, neurologisch inapparenten Probanden, 18 Frauen und 24 Männer.

Das durchschnittliche Alter der Probanden betrug 50-66 Jahre.

Zur Quantifizierung möglicher diskreter Auffälligkeiten, wie z.B. das verminderte Mitschwingen eines Armes beim Gehen, eine herabgesetzte Diadochokinese etc., wurde die Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) eingesetzt.

Nach dem klinischen Ausschluss eines bereits bestehenden Parkinsonsyndroms oder einer anderen neurologischen Erkrankung, wurden alle Probanden im transkraniellen Ultraschall zur Beurteilung der Substantia nigra untersucht.

Als nächstes wurden alle Probanden im Atemtest auf mögliche gastrointestinale Störungen und im Riechtest auf potentielle olfaktorische Einschränkungen getestet.

Zuletzt erfolgt die kernspintomographische Untersuchung.

Vor den Untersuchungen und Testungen wurden alle Probanden über die einzelnen Testverfahren aufgeklärt. Jedem Probanden stand die Teilnahme an den einzelnen Untersuchungen frei.

Eine schriftliche Einverständniserklärung wurde von allen teilnehmenden Probanden unterzeichnet.

Tab. 7UPDRS

Darstellung der UPDRS in gekürzter und zusammengefasster Form.

Geistige Aktivität	Aktivitäten des täglichen Lebens	Motorik
Gedächtnisstörungen	Aussprache	Sprache
Denkstörungen	Speichelfluss	Gesichtsausdruck
Depression	Schlucken	Ruhetremor
Motivation	Schreiben	Aktions-/Haltetremor
	Zerkleinern von Gegenständen	Rigor
	Ankleiden	Fingergeschicklichkeit
	Körperpflege	Handbewegungen
	Umdrehen im Bett	Körperhaltung
	Stürze	Gangbild
	Gehstarre	Haltungsstabilität
	Gehen	Brady-/Hypokinese
	Tremor	
	Sensibilitätsstörungen	

3.2. Atemtest

Der H₂-Laktulose-Atemtest dient der Bestimmung der oro-zökalen Transitzeit (OCTT).

Zuntz und Tacke wiesen erstmals 1884 auf das Vorkommen von H₂ und CH₄ in der Atemluft des Kaninchens hin und charakterisierten die beiden Gase als Produkte bakterieller Metabolisierung im Intestinaltrakt. Wasserstoff kann als Gas im Intermediärstoffwechsel nicht gebildet werden. Freier Wasserstoff im Organismus entsteht ausschließlich als Folge bakteriellen Stoffwechsels im Intestinaltrakt. Diesem Stoffwechsel entstammen zahlreiche flüchtige Metabolite, die partiell über die Lungen ausgeschieden werden. Die Fähigkeit zur Bildung von Wasserstoff ist eine charakteristische Eigenschaft, die vielen anaeroben Bakterien des Gastrointestinaltraktes gemeinsam ist. Als Substrat dienen diesen Bakterien ungenügend verdaute oder nicht resorbierbare Kohlenhydrate, darunter auch die Laktulose.

Mittels H₂-Atemanalyse über eine hochselektive, elektromechanisch arbeitende Messzelle wird der Übertritt bereits geringer Kohlenhydratmengen ins Kolon erfasst. Die bakterielle Gasbildung wird so für die Bestimmung der oro-zökalen Transitzeit verwendet.

3.2.1. Oro-zökale Transitzeit: Testprinzip und Definition

Das Testprinzip beruht auf der Tatsache, dass Laktulose ein nicht resorbierbares Disaccharid aus Beta-Galaktosidofruktose darstellt, bei dessen Metabolisierung durch die Dickdarmflora H_2 freigesetzt wird. Das Hydrogen gelangt durch Diffusion in das Kapillarblut der Darmmukosa und unterliegt wegen seiner geringen Löslichkeit im Blut einer praktisch vollständigen Clearance bei einmaliger Lungenpassage. So weist ein Anstieg der H_2 -Exhalation eine intestinale H_2 -Produktion nach Übertritt des Substrats ins Zökum nach und repräsentiert so die oro-zökale Transitzeit. Die oro-zökale Transitzeit ist definiert als das Intervall zwischen Nahrungsaufnahme bis zum ersten von drei aufeinanderfolgenden H_2 -Anstiegen. Der Anstieg beträgt dabei mehr als 5 ppm (parts per million) gegenüber dem ermittelten Basalwert.

3.2.2. Einfluss intestinaler und extraintestinaler Faktoren

Ein früher Anstieg der H_2 -Exhalation weist auf eine unphysiologische proximale Besiedlung des Magens oder des Dünndarms hin, wie sie bei Patienten nach Bilroth II-Gastrektomie und bei Achlorhydrie zu beobachten ist (2,3) oder kann durch eine abnorm beschleunigte intestinale Transitzeit bedingt sein (z. B. Dumping-Syndrom).

Die Ergebnisse des Laktulose H_2 -Atemtests werden nicht durch den intermediären Glukosemetabolismus beeinflusst, wodurch dieser Test auch bei Diabetikern eingesetzt werden kann.

Es ist aber bei diesem Test explizit darauf zu achten, dass zahlreiche intestinale und extraintestinale Faktoren die Reproduzierbarkeit und die korrekte Beurteilung des Tests beeinflussen können.

Zu den intestinalen Faktoren zählen alle Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, die mit verkürzten bzw. protrahierten Transitzeiten einhergehen:

- Malassimilationssyndrome
- Resezierende Operationen
- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
- Akute gastrointestinale Infektionen

Verschiebungen des pH-Wertes im Kolon sowie die aktuelle Quantität der H₂-produzierenden Bakterienstämme können das Testergebnis verfälschen. Dabei würde eine fehlende oder verminderte Besiedlung des Kolons durch H₂-Bakterienstämme eine normale oder verlangsamte Transitzeit widerspiegeln, eine Übersiedlung hingegen eine beschleunigte Transitzeit.

Ebenfalls zu beachten ist die Tatsache, dass sowohl hormonelle (z. B. Hyperthyreose) als auch psychische (Depression, Colon irritabile) Faktoren zu einer Testergebnisverfälschung beitragen können.

Zu den extraintestinalen Faktoren zählen die verabreichte Laktulosedosis, die in unterschiedlicher Konzentration auch zu unterschiedlichen Normwerten der oro-zökalen Transitzeit führt (94), und eine aktuelle medikamentöse Therapie, die Einfluss auf die gastrointestinale Motilität (Metoclopramid, Domperidon, Laxantien) oder auf die Darmflora (Antibiotika) nimmt. Auch der umfangreiche Konsum von Füll- und Quellstoffen, der zu einer verlangsamten Transitzeit führen kann, wie z.B. Nikotinkonsum kurz vor der Testung, körperliche Aktivität kurz vor der Testung, Hyperventilation und der Zustand der oralen Flora können zu einer Verfälschung des Testergebnisses im Sinne einer beschleunigten Transitzeit beitragen.

3.2.4. Technische Daten

In der folgenden Tabelle 8 sind alle wichtigen technischen Daten des Analysegerätes zusammengefasst.

Tab.8

Technische Daten

Wichtige technisch-physikalische Grundlagen des Analysegerätes auf einen Blick zusammengefasst.

Betriebsspannung	220 V Wechselspannung, 50 Hz
Arbeitstemperatur	15-30°C
Sicherung	100 mA träge
Probenvolumen	20 ml Minimum
Maximale Gaskonzentration	250 ppm H ₂ in der Probe
Maße	Länge 440 mm Tiefe 330 mm Höhe 150 mm
Gewicht	7,5 kg
Ansprechempfindlichkeit (zur Erreichung von 90% des Endwertes)	Luft---Luft+H ₂ : 7-10 sec Luft+H ₂ ---Luft: 12-18 sec
Empfindlichkeit	2 ppm
Präzision	+/- 2% (+ 1ppm bei Werten <50 ppm)
Nullpunktdrift	2 ppm/°C
Empfindlichkeitsdrift	0.5 ppm/°C
Reproduzierbarkeit	+/- 1 ppm
Sauerstoffempfindlichkeit	0.005%
Sensorlebensdauer	12 Monate
Schreibergenauigkeit	+/- 2% vom Endschlag
Batteriepufferung	20 Stunden

Das Analysegerät muss täglich vor jeder Testung kalibriert werden, um den Nullpunkt zu eichen. Die Feineinstellung erfolgt nach der Stabilisierung des Sensors mit dem Nullpunkt- und dem Verstärkungspotentiometer.

Dazu wird die Sperre des Nullpunktpotentiometers gegen den Uhrzeigersinn verdreht und mit dem Potentiometer die Anzeige auf 0 ppm eingestellt. Nach der Justierung wird die Potentiometereinstellung fixiert, indem die Sperre zurückgedreht wird. Daraufhin werden 20 ml des Eichgases injiziert. Die Sperre des Verstärkungspotentiometers wird entsichert, und die Digitalanzeige wird auf den Wert des Eichgases eingestellt, nachdem sich die Anzeige

stabilisiert hat (20-60 sec). Um die Eichprobe wieder aus dem System zu entfernen, wird eine 20 ml Raumlufprobe insuffliert.

3.2.4. Durchführung

Das H₂-Atemanalysegerät ermöglicht die einfache Messung des ausgeatmeten Wasserstoffs. Die Messung erfolgt unmittelbar durch eine elektrochemische Messzelle mit drei Elektroden. Diese Messzelle ist für Wasserstoff hochselektiv und macht chromatographische Trennsäulen sowie Trockenchemikalien überflüssig. Das Ergebnis der Messung ist sofort digital ablesbar. In der folgenden Abbildung ist das Analysegerät zur Veranschaulichung dargestellt.

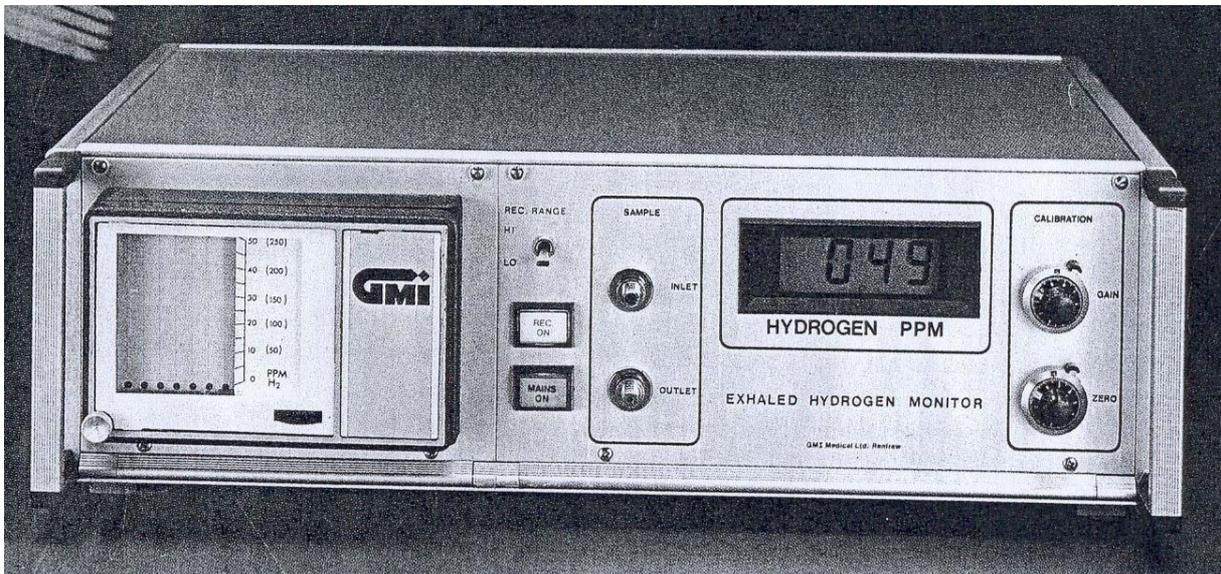


Abb. 3

Analysegerät

Zunächst wurde bei allen Probanden eine ausführliche internistische Anamnese erhoben, um intestinale und extraintestinale Störfaktoren zu ermitteln. Sobald einer dieser Ausschlusskriterien vorlag, wurde der Proband nicht getestet.

Alle Probanden wurden darüber aufgeklärt, dass sie mindestens acht Stunden nüchtern sein müssen und zwölf Stunden vorher keine Zigarette mehr rauchen dürfen.

Aus diesem Grund wurden alle Patienten im gleichen Zeitraum, von 8.00 Uhr bis 10.00 Uhr morgens, getestet.

Ebenfalls wurden alle Probanden angehalten, unmittelbar vor dem Test weder sorbithaltige Lebensmittel (Kaugummi, Bonbons) zu sich zu nehmen noch Sport zu treiben, um eine dadurch bedingte beschleunigte Magen-Darm-Passage zu verhindern.

Jeder Proband erhielt ferner eine schriftliche Aufklärung über das angewandte Testverfahren, wobei auch auf mögliche Nebenwirkungen, wie Meteorismus und Diarrhoe, hingewiesen wurde.

Probanden mit bekanntem Diabetes mellitus wurden in die Testung nicht miteingeschlossen, um mögliche Hyper-/ Hypoglykämien zu vermeiden.

Substrat der Testung war 37,5 ml Bifiteral^R- Sirup, der einem Laktulosegehalt von 25 g entspricht. Mittels einer digitalen Waage wurde dieser 37,5 ml Bifiteral^R- Sirup abgewogen und mit 300 ml Leitungswasser verdünnt.

Zu Beginn der Testung wurde der H₂-Basalwert der endexpiratorischen Luft ermittelt. Die endexpiratorische Luft wurde dabei in einer 20 ml Spritze aufgenommen und in das Analysegerät insuffliert (Single-breath-Technik).

Bei der sogenannten „Single-breath-Technik“ wurde eine 20 ml Spritze mit einem passenden Mundstück (T- Stück) versehen. Dann wurden die Probanden angehalten, tief auszuatmen. Am Ende der Ausatmung sollte der Proband nach Möglichkeit die letzten 20 ml über das T- Stück in die Spritze blasen. Dabei zog der Untersucher den Stempel der Spritze langsam an und hielt die verbliebene Öffnung des T- Stücks mit dem Finger zu. Sofort danach wurde das T- Stück entfernt, die Spritze wurde in die „Inlet“- Öffnung des Analysegeräts gesteckt, und die Probe wurde dann langsam insuffliert. Der angezeigte Wert wurde umgehend notiert. Um die Probe aus dem Gerät zu entfernen, wurde nach jeder Messung 20 ml Raumluft insuffliert. Um zu verhindern, dass der Sensor des Analysegerätes beschädigt wird, sollte die Injektionsgeschwindigkeit nicht 10 ml/ sec überschreiten.

Danach wurde den Probanden der verdünnte Bifiteral^R- Sirup mit der Aufforderung, diesen so schnell wie möglich zu trinken, verabreicht.

In zehnmütigen Sammelintervallen wurde der endexpiratorische H₂-Gehalt der Atemluft mittels oben genannter „Single-breath-Technik“ ermittelt. Die gesamte Messdauer pro Proband betrug genau 120 Minuten.

Die Bestimmung der H₂-Konzentration erfolgte elektrochemisch in kommerziell erhältlichen Analysegeräten (Stimotron, Medizinische Geräte, Wendelstein; Vertrieb: IFM GmbH, Wettenberg, Deutschland) und wird in „parts per million (ppm)“ angegeben.

Die basale H₂-Konzentration beträgt immer weniger als 20 (ppm).

Ein erster kleiner Anstieg der H₂-Konzentration ist nach 15-20 Minuten erkennbar. Hierbei handelt es sich um die Verdauung unverdauter Kohlenhydratreste vorangegangener Mahlzeiten im Zökum. Der maximale Anstieg der H₂-Atemkonzentration erfolgt nach

ungefähr 60 Minuten. Eine beschleunigte Transitzeit liegt vor, wenn der Anstieg der endexpiratorischen H₂-Konzentration um mehr als 20 ppm gegenüber dem Basalwert innerhalb von 40 Minuten erfolgt, eine verlängerte Transitzeit liegt vor, wenn dieser erst nach 120 Minuten auftritt.

Die Befunderhebung erfolgte mit Hilfe eines Computerprogrammes. Da aber in der gastroenterologischen Routinediagnostik der Lactulose-H₂-Atemtest nur zur Detektion verkürzter Transitzeiten bei Patienten mit unklarer Diarrhoe eingesetzt wird, unterscheidet das Computerprogramm nur zwischen Normalbefund und pathologischem Befund, ausschließlich in Bezug auf verkürzte und nicht verlängerte Transitzeiten. Da aber beim idiopathischen Parkinsonsyndrom nicht nur verkürzte, sondern vielmehr auch verlängerte Transitzeiten von Bedeutung sind, wurde die Auswertung der gewonnenen Daten sowohl mit Unterstützung des vorliegenden Computerprogramms als auch ohne dieses vorgenommen.

3.3. Riechtest

Olfaktorische Störungen sind ein prominentes Symptom beim idiopathischen Parkinson-Syndrom und werden bei 80-90% der Patienten beobachtet (67). Erste größere klinische Studien zum Riechvermögen mit validierten klinischen Tests liegen erst wenige Jahre zurück und bescheinigen den IPS-Patienten einen signifikanten Riechverlust unabhängig vom Krankheitsstadium, von der Dauer der Erkrankung und der Schwere der Symptomatik. In deutlich geringerem Maße zeigte sich ein olfaktorisches Defizit bei Patienten mit Multisystematrophie, während Patienten mit progressiver supranukleärer Ophthalmoplegie bzw. kortiko-basaler Degeneration ein fast uneingeschränktes Riechvermögen aufwiesen. Durch die Messung olfaktorisch evozierter Potenziale bei Parkinson-Patienten konnte die isolierte Betroffenheit des olfaktorischen Systems bei dieser Erkrankung belegt werden. Dem entsprechen Ergebnisse von Postmortem-Untersuchungen des Bulbus olfactorius IPS-Erkrankter, bei denen ein deutlicher Neuronenverlust und eine Infiltration mit Lewy-Körperchen in Korrelation zu Dauer und Schwere der Erkrankung aufgezeigt werden konnten. Beim Riechverlust ist von einem Frühsymptom -wenn nicht sogar einem Erstsymptom- des IPS auszugehen, dessen diagnostische Relevanz noch immer unterbewertet wird (67).

3.3.1. Testprinzip

Das Testprinzip beruht auf der psychophysischen Wahrnehmung der zu testenden Riechproben. Der „Sniffin’ Sticks“-Riechtest (Burghart Medizintechnik, Wedel, Deutschland)

ist ein nicht-invasiver und leicht durchführbarer kommerziell verfügbarer Test zur Evaluation potentieller Störungen des olfaktorischen Systems.

Der erweiterte „Sniffin’ Sticks“- Riechtest untersucht zum einen die Riechschwelle, d.h. die Konzentration eines definierten Riechstoffes, ab welcher der Riechstoff wahrgenommen wird, und zum anderen die Diskriminationsfähigkeit, d.h. die Fähigkeit zwischen verschiedenen Riechstoffen zu unterscheiden und die Identifikationsfähigkeit, d.h. die Fähigkeit bestimmte Riechstoffe zu erkennen.

3.3.2. Störende Faktoren

Um möglichst aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, wurden die Probanden aufgefordert, wenigstens 15 Minuten vor Beginn der Messung nichts anderes als Wasser zu sich zu nehmen und am Tag der Testung auf stark gewürzte oder scharfe Speisen zu verzichten. Auch auf den Genuss von Kaugummi, Bonbons oder Zigaretten mussten die Patienten 60 Minuten vor der Testung verzichten.

Um ablenkende Raumgerüche zu vermeiden, wurde die Testung in einem ruhigen, gut belüfteten Raum durchgeführt.

3.3.3. Durchführung

Vor der Testung wurden alle Probanden über vorangegangene Unfälle, Operationen oder Erkrankungen im Bereich des Nasopharynx, sowie über Einnahme von Medikamenten und über eine mögliche berufliche Exposition mit Lacken oder anderen Chemikalien befragt. Das Vorliegen einer dieser Affektionen wurde notiert.

Die eben genannten Einflussfaktoren sowie ein bestehender Nikotinabusus sind keine definierten Ausschlusskriterien. Sie werden in der klinischen Diagnostik lediglich berücksichtigt. Sollte hingegen eine subjektive Veränderung des Riechempfindens nachweislich durch einen dieser Faktoren beeinflusst worden sein, so galt dies für unsere Studie als Ausschlusskriterium.

Die geöffneten Riechstifte wurden zur Testung mit ihrer Spitze im Abstand von zwei Zentimetern mittig vor beide Nasenlöcher und jeweils bei Verschluss des anderen vor das rechte und linke Nasenloch gehalten. Dabei durfte die Nase nicht verformt werden. Jeder Stift wurde nicht länger als drei bis vier Sekunden angeboten. Die Riechstifte dürfen bei der Geruchsdarbietung nicht die Haut des Probanden berühren, um bei der nachfolgenden Riechprobe eine Irritation des Geruchsempfindens zu vermeiden.

Zur Riechtestung darf immer nur die Kappe eines Stiftes entfernt werden. Die Kappe des Riechstiftes wurde unmittelbar nach der Geruchsdarbietung wieder auf diesen gesetzt.

Während der Untersuchung erhielten die Probanden keinen Hinweis auf die Richtigkeit ihrer Aussagen.

Zwischen den einzelnen Tests (Schwellen-/ Diskriminations-/ Identifikationstest) lag jeweils eine Pause von etwa drei Minuten, um die Geruchsrezeptoren wieder für die nächste Testung bereit zu machen.

Die Gesamtdauer der Untersuchung betrug ungefähr 60 Minuten pro Patient.

In der folgenden Abbildung ist das Riechtestset zur Veranschaulichung dargestellt.

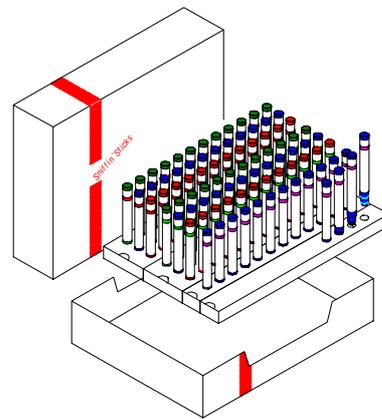


Abb. 4

Riechtestset

3.3.3.1. Schwellentest

Die Probanden wurden zunächst mit dem Geruch von n-Butanol vertraut gemacht. Dazu wurde der Stift mit der höchsten Konzentration angeboten. Zur eigentlichen Testung wurden die Probanden durch Anlegen einer schwarzen Schlafmaske verblindet. Den Probanden wurden jeweils drei Stifte im Abstand von etwa fünf Sekunden angeboten. Nur ein Stift dieses Triplets enthielt den Duftstoff, die beiden anderen enthielten lediglich geruchslose Lösungsmittel.

Aufgabe des Probanden war es, denjenigen Stift herauszufinden, der anders als die beiden anderen riecht. Zwischen der Darbietung des ersten Stiftes in einem Triplet bis zur Darbietung des ersten Stiftes im nächsten Triplet lag ein Abstand von ungefähr 30 Sekunden. Jeder Stift wurde immer nur einmal angeboten.

Die Reihenfolge der Darbietung des riechstoffhaltigen Stiftes innerhalb eines Stifte-Triplets wurde dabei kontinuierlich verändert.

Insgesamt umfasste dieser Testteil dreimal 16 Riechproben.

Zu Beginn des Testes wurden dem Probanden Triplets der Verdünnungen 16, 14, 12 usw. in absteigender Reihenfolge angeboten, bis der Proband ein Triplet richtig erkannt hat. Eine bestimmte Riechstoffkonzentration gilt nur dann als richtig identifiziert, wenn der Stift, der den Riechstoff enthält, zweimal hintereinander erkannt worden ist.

Die Testung ist beendet, wenn sieben Wendepunkte durchlaufen sind.

Die Geruchsschwelle wird als der Mittelwert aus den Verdünnungsstufen definiert, die bei den vier letzten durchlaufenen Wendepunkten markiert worden sind.

Für die einseitige Riechschwellentestung liegt der Normwert in der Altersgruppe zwischen 18-50 Jahre im Bereich von 9.4 ± 0.9 Punkte; in der Altersgruppe zwischen 51-80 Jahre im Bereich von 7.1 ± 1.7 Punkte. Für die beidseitige Testung liegt der Normwert in der Altersgruppe zwischen 18-50 Jahre im Bereich von 9.5 ± 0.9 und in der Altersgruppe zwischen 51-80 Jahre im Bereich von 7.7 ± 2.6 Punkte.

3.3.3.2. Diskriminationstest

Wie beim Schwellentest wurden die Probanden durch Anlegen der schwarzen Schlafmaske verblindet. Den Probanden wurden 16 Triplets mit je drei Stiften angeboten. Zwei Stifte des Triplets rochen gleich, nur ein Stift dieses Triplets enthielt einen anderen Riechstoff. Aufgabe des Probanden war es, diesen anders riechenden Stift herauszufinden. Zwischen der Darbietung des ersten Stiftes in einem Triplet bis zur Darbietung des ersten Stiftes im nächsten Triplet lag immer ein Abstand von ungefähr 30 Sekunden. Wie bei der Schwellentestung ist ein wiederholtes Anbieten des Triplets nicht zulässig.

Für die Diskriminationstestung sind die Normwerte wie folgt definiert:

In der Altersgruppe zwischen 18-50 Jahre liegt der Normwert im Bereich von 12.1 +/- 1.4 und in der Altersgruppe zwischen 51-80 Jahre liegt der Normwert im Bereich von 10.6 +/- 1.8 Punkte bei der einseitigen Testung. Bei der beidseitigen Testung liegt der Normwert in der Altersgruppe zwischen 18-50 Jahre im Bereich von 12.6 +/- 1.6 und in der Altersgruppe zwischen 51-80 Jahre im Bereich von 10.6 +/- 1.0 Punkte.

3.3.3.3. Identifikationstest

Den Probanden wurden 16 Stifte hintereinander im Abstand von ungefähr 30 Sekunden angeboten. Um die Duftstoffe benennen zu können, erhielt der Patient eine Multiple-Choice-Vorlage, die entsprechend 16 Listen mit je vier Begriffen enthielt. Aufgabe des Probanden war es, denjenigen Begriff herauszufinden, der am besten den dargebotenen Duftstoff beschreibt.

Der vom Probanden angegebene Begriff wurde im Protokollblatt gekennzeichnet.

Für die einseitige Identifikationstestung liegt der Normwert in der Altersgruppe zwischen 18-50 Jahre im Bereich von 14.9 +/- 1.2 Punkte; in der Altersgruppe zwischen 51-80 Jahre im Bereich von 14.2 +/- 1.5 Punkte. Für die beidseitige Testung liegt der Normwert in der Altersgruppe zwischen 18-50 Jahre im Bereich von 14.5 +/- 1.2 und in der Altersgruppe zwischen 51-80 Jahre im Bereich von 13.2 +/- 1.5 Punkte.

3.4. Transkranielle Sonographie

3.4.1. Allgemeine Prinzipien

Die Sonographietechnik hat inzwischen einen hohen Stand erreicht. Die ersten Ultraschallgeräte arbeiteten zunächst noch ohne Grauwertabstufung der Echoamplituden im B-Bild-Modus, und die entstandenen Bilder wurden aufgrund dessen als „Schneegeköber“ abgeurteilt (17).

Dem bildgebenden Ultraschall werden drei Zielbereiche zugeordnet:

Zum einen die dominierende und traditionelle morphologische Darstellung, die im Rahmen des B-Bild-Konzeptes zu einer grauwertkodierten Schnittbilddarstellung im Echtzeitbetrieb mit guter räumlicher Auflösung und Kontrastauflösung geführt hat, und zum anderen die funktionelle Darstellung mittels Doppler- und Duplexsonographischer Technik im Bereich der Angiologie, Neurologie und Kardiologie (17). Das dritte Einsatzgebiet der konventionellen Sonographie stellt die sonographische Abbildung der histologischen Eigenschaften des abgebildeten Gewebes dar. Hierbei handelt es sich um die am wenigsten entwickelte und komplizierteste Modalität der Ultraschalltechnik, die bereits seit Jahrzehnten Gegenstand wissenschaftlicher Aktivitäten ist (17).

Grundlage praktisch aller in der medizinischen Ultraschalldiagnostik üblichen Abbildungsmethoden ist das Impulsreflexionsverfahren (Echolotung). Mit Hilfe der Echolotung lassen sich weitgehend maßstabgetreue detailreiche Schnittbilder aus dem Körperinneren in Real-time (17) gewinnen. Das Prinzip hierbei beruht darauf, dass in rascher Folge kurze, gebündelte Ultraschallimpulse in den zu untersuchenden Körper eingeschallt werden. Diese Schallimpulse werden entlang ihres Laufweges im Körper an den Grenzflächen unterschiedlicher Gewebe mehr oder weniger stark reflektiert bzw. gestreut. Diese „Echos“ werden vom Ultraschallsystem wieder empfangen und können, bei bekannter Schallgeschwindigkeit, entsprechend ihrer Laufzeit nach Entfernung (axial) und nach Schallrichtung (lateral) zu einem Schnittbild der untersuchten Körperebene zusammengesetzt werden (17).

Bei der Ultraschalltechnik macht man sich den Piezoeffekt (J. und P. Curie, 1880) zu nutze, das heißt es kommen Stoffe in der Schallkopftechnologie zur Anwendung, die bei Anlegen einer elektrischen Spannung eine mechanische Bewegung ausführen und die auch umgekehrt bei einer mechanischen Druckbelastung eine elektrische Spannung liefern. Bei den modernen Ultraschallwandlern wird dieser Effekt in zwei Richtungen genutzt (17).

3.4.2. Morphologische Darstellung - Konventionelle Verfahren

Die Ultraschalldiagnostik bedient sich fast ausschließlich des Konzeptes der Puls-Echo-Technik, wobei das B-Bild-Verfahren dominiert. Bei diesem Verfahren werden tomographische Bilder von Körperteilen und Organen aufgenommen und im Echtzeitbetrieb dargestellt, die die akustische Reflektivität innerhalb der abgebildeten Schnittfläche repräsentieren. Ultraschallechos entstehen immer dort, wo räumliche Diskontinuitäten des akustischen Wellenwiderstandes vorhanden sind (17).

Die laufzeitproportionale Registrierung der zur Sendeantenne zurückkehrenden Echos im Bild setzt eine räumlich konstante Schallgeschwindigkeit voraus. Die durch Absorption und lokale Streuung bedingte Dämpfung der Schallsignale, die zu einer Reduzierung der Echoamplituden bei weiter entfernten Objektbereichen führt, wird in den Systemen durch eine laufzeitgesteuerte Verstärkung der Echos kompensiert (Time gain control) (17).

3.4.2.1. Räumliche Auflösung

Eine herausragende Rolle für eine optimale Bildqualität spielt die räumliche Auflösung. Die Bildqualität ist durch bestimmte Signal- und Systemparameter gekennzeichnet. Als Signalparameter sind hierbei die Mittelfrequenz f_0 , die Dauer der Wellenzüge bzw. Pulse T und die Bandbreite Δf von Bedeutung. Dabei sind die Bandbreite und die Mittelfrequenz voneinander unabhängige Variablen, d.h. die Größe, die die räumliche Auflösung bestimmt, stellt die Signaldauer T dar (17).

Die Auflösung ist definiert als die Genauigkeit, mit der eine räumliche Abbildung dargestellt werden kann. Sie bezeichnet ferner die Fähigkeit eines Systems, zwei punktförmige Objekte mit einem bestimmten Abstand voneinander sowohl in lateraler als auch axialer Richtung unterscheidbar darzustellen¹.

¹ = Die Formeln 1-3 sind entnommen aus dem Buch von Bogdahn, Becker & Schlachetzki (17).

Axiale Auflösung:

$$\delta_{ax} = c / \Delta f \quad (\text{Formel 1})$$

c = Schallgeschwindigkeit

Δf = Bandbreite

Bei der axialen Auflösung ist die Bandbreite Δf die universelle Größe, mit der die axiale Auflösung beschrieben werden kann. Im Gegensatz zur lateralen Auflösung ist die axiale unabhängig von der Mittelfrequenz f_0 .

Bei der lateralen Auflösung spielen zusätzlich zu den Signalparametern geometrische Einflüsse eine entscheidende Rolle.

Für die laterale Auflösung gilt:

$$Z_F = D^2 \cdot f_0 / 4 \cdot c \quad (\text{Formel 2})$$

c = Schallgeschwindigkeit

D = Lateralabmessung der jeweils aktiven Sende – bzw. Empfangsapertur

Z_F = Fokusabstand

f_0 = Mittelfrequenz

Wichtig zu beachten ist, dass sich die Angaben bezüglich der lateralen Auflösung stets auf den Ort der optimalen Fokussierung, der bei der Dimensionierung von Einzelwandlern in den darzustellenden Objektbereich gelegt und nicht variiert werden kann, beziehen (17). Der Fokusabstand bei planaren Wandlern ist durch Formel zwei (siehe oben) definiert. Bei Gruppenwandlern (Arrays) in linearer Form lässt sich der Fokusabstand elektronisch variieren. In der Sendephase wird der Fokusabstand für den zu untersuchenden Tiefenbereich festgelegt, in der Empfangsphase kann der Fokus dynamisch variieren (17).

Laterale Auflösung:

$$\delta_{\lambda\alpha\tau} = z_0 / D \cdot c / f_0 \quad (\text{Formel 3})$$

D = Apertur

Z_0 = Objektentfernung

c = Schallgeschwindigkeit

f_0 = Mittelfrequenz

Die im Fokusbereich mögliche laterale Auflösung hängt von der Mittenfrequenz f_0 , von der Objektentfernung z_0 sowie von der lateralen Dimension der Apertur D (Wandlerdurchmesser bzw. Breite der aktiven Gruppe von Wandlerelementen) (17).

In konventionellen Systemen werden axiale und laterale Auflösung durch Verwendung zeitlich kurzer, d.h. pulsförmiger Sendesignale (Sendefokussierung und dynamische Empfangsfokussierung, Phased-Array-Betrieb) sichergestellt (17).

3.4.3. Anwendung bei neurologischen Erkrankungen - Morbus Parkinson

In den vergangenen Jahren wurde im Wesentlichen das idiopathische Parkinsonsyndrom näher sonographisch beleuchtet. In diesem Zusammenhang stellte sich heraus, dass minimale strukturelle Veränderungen im Bereich der Substantia nigra mittels transkranieller Sonographie detektiert werden konnten, die im konventionellen MRT nicht feststellbar waren. Die sonographische Untersuchung der Substantia nigra stellt dabei eine einfache, kostengünstige und nicht-invasive Methode zur Evaluation extrapyramidal-motorischer Störungen dar.

3.4.4. Durchführung

Das moderne transkranielle Ultraschallsystem Siemens Sonoline Elegra (Deutschland) ist mit einer 2.0 bis 2.5 MHz Sendeantenne ausgestattet (Phased Array-Transducer). Niedrigfrequente Wellenlängen sind dabei nötig, um das temporale Schallfenster durchdringen zu können.

Die axiale Auflösung betrug ungefähr 7 mm, die laterale 2.4 bis 3.8 mm. Zur optimalen Einstellung der Bildqualität wurde die dynamische Empfangsfokussierung zwischen 50 bis 55 dB eingestellt (16).

Zunächst wurde bei der Untersuchung das temporale Knochenfenster aufgesucht.

Das klassische Knochenfenster liegt im Bereich der Temporalschuppe, oberhalb des Os zygomaticum und unterhalb der Linea temporalis inferior. Das temporale Knochenfenster kann in folgende drei Bereiche unterteilt werden. Das vordere temporale Knochenfenster liegt oberhalb des Processus temporalis des Os zygomaticum im Bereich des großen Keilbeinflügels, das hintere befindet sich vor und über dem oberen Ohrensatz und das mittlere temporale Knochenfenster liegt zwischen dem oberen und unteren hinter der Sutura sphenosquamosa.

In Abbildung 5 ist schematisch die Position des Schallkopfes im Bereich des temporalen Schallfensters dargestellt.

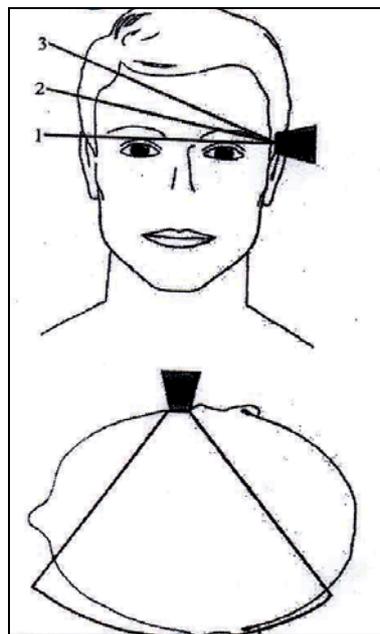


Abb. 5

Schallkopfposition

In dieser Abbildung erkennt man die Position des Schallkopfes im Bereich des temporalen Schallfensters. In der oberen Abbildung von vorne dargestellt, in der unteren von oben dargestellt. Die in der oberen Abbildung erkennbaren Zahlen 1-3 repräsentieren die drei möglichen Positionen des Schallkopfes während der Untersuchung.

Für eine geeignete Schallqualität erfordert es einen vertikalen Durchmesser des temporalen Schallfensters von mehr als 20 mm und einen horizontalen Durchmesser von mehr als 30 mm (41).

Um ein homogenes Ultraschallbild zu erhalten, wird die sogenannte „Time-gain-control“-Technik verwendet, die der Reduktion von Gewebeabsorptionseffekten auf die Schallintensität dient.

Die Probanden wurden liegend untersucht, wobei sich der Untersucher am Kopfende des Probanden platzierte. Nach dem Aufsuchen der Temporalschuppe wurde der Schallkopf solange gedreht bzw. gekippt bis entweder eine optimale Darstellung des Ventrikelsystems oder des Hirnstamms erfolgte. Wurde zuerst das Ventrikelsystem getroffen, so wurde der Schallkopf von dieser Position aus etwas nach kaudal gekippt bis eine geeignete Darstellung des Hirnstammes möglich war. Nach der Identifikation des mesenzephalen Hirnstammes im axialen Schnittbild, wurden die ebenfalls sichtbaren angrenzenden Strukturen eingeordnet.

Gut erkennbar sind in der Regel die basalen Zisternen, die den Hirnstamm umgeben, die Raphe und der Aquädukt; in einigen Fällen kommt sogar der Nucleus ruber gut zur Darstellung. Alle diese Strukturen sind vom Hirnstamm durch ihr echoreiches Signal abzugrenzen. Die Substantia nigra ist normalerweise kaum oder wenn überhaupt als sehr zartes echoreiches Band im Hirnstamm zu identifizieren. In der Regel ist sie allerdings genauso echoarm wie der übrige Hirnstamm und somit nicht zu erkennen.

Manchmal kann es schwierig sein, den Hirnstamm zu identifizieren. In diesen Fällen wird mit Hilfe des THI-Modus („Tissue harmonic imaging“- Modus) der Hirnstamm gesucht. Dieses Verfahren dient allerdings lediglich der besseren Darstellung zerebraler Strukturen, und wird hingegen nicht bei der Ausmessung der Substantia nigra verwendet.

3.4.4.1. THI- und B-Modus

Beim THI-Modus kommen Echosignalverstärker zur Anwendung. Echosignalverstärker können die Sensitivität aller Bildgebungsverfahren bezüglich der Grauwertabstufung, dem Spektraldoppler und Color flow/ Power-Doppler verbessern (18). Echosignalverstärker stellen Mikrobläschen dar, die entweder frei verfügbar oder verkapselt im Gewebe vorkommen.

Harmonische Frequenzsignale können dazu benutzt werden, den Kontrast zwischen Gewebe und echosignalverstärkenden Gewebeanteilen zu verstärken.

Unter normalen Bedingungen reflektieren Gewebeanteile die Ultraschallenergie linear.

Aus diesem Grund werden die eingestrahlt Frequenzen auch wieder zum Schallkopf zurückreflektiert. Werden jedoch Gasmikrobläschen (Echosignalverstärker) beschallt, so verhalten sich diese nicht-linear (18). Da nun Mikrobläschen harmonische Frequenzen in großer Zahl generieren, ist es möglich, mittels Mikrobläschen Objekte zu identifizieren, aus denen harmonische Schwingungen zum Schallkopf zurückkehren (18). Zur harmonischen Bildgebung sollten sowohl die Fundamentalfrequenzen, die im B-Modus verwendet werden,

als auch die harmonischen Frequenzen im Bereich zwischen 2-10 MHz liegen (18). Bei der Grauwertabstufung wird zusätzlich ein Frequenzband angelegt, das die Fundamentalfrequenzen abschirmt und nur die harmonischen Frequenzen durchlässt (18). Dadurch wird die Bildgebung von Mikrobubbles enthaltende Gewebsstrukturen verbessert. Im Gegensatz zum B-Modus verbessert der THI-Modus dadurch die Grauwertabstufung, so dass die Substantia nigra besser in Erscheinung treten kann.



Abb. 6.a

Dargestellt ist der eingekreiste Hirnstamm im B- Modus. Das mit 1 gekennzeichnete Areal stellt den Aquädukt dar.

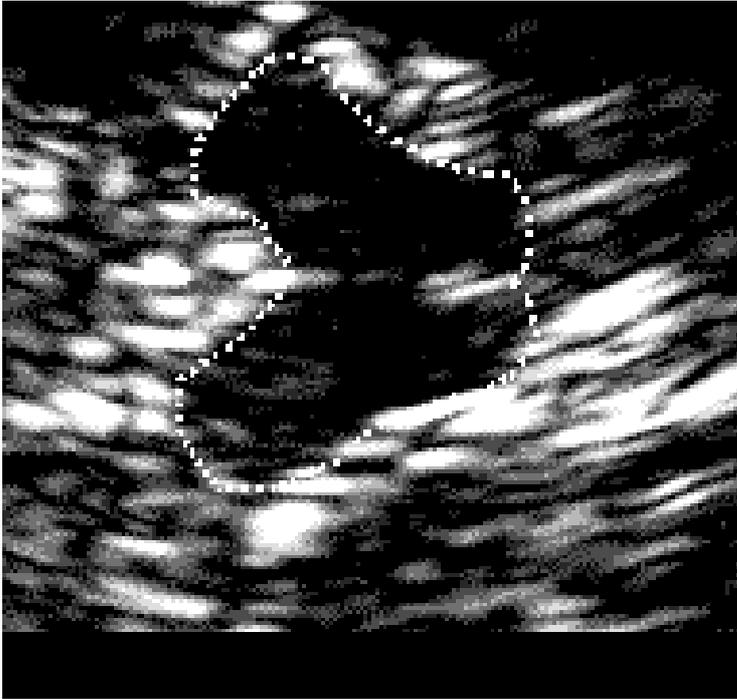


Abb. 6.b

Dargestellt ist der Hirnstamm im THI-Modus.

Die Ausmessung der Substantia nigra erfolgte bei allen Probanden im B-Modus. Dabei wurde die dargestellte Substantia nigra manuell mittels integriertem Zeichnungsprogramm umfahren. Die Ausmessung wurde in Quadratzentimeter angegeben, wobei die Ausdehnung der bemessenen Substantia nigra vom Ultraschallgerät automatisch berechnet wurde.

Werte, die kleiner als 0.19 cm^2 sind, werden als unauffällig angesehen, wohingegen Werte, die größer als 0.19 cm^2 sind, als auffällig bzw. echogen oder echoreich definiert werden (5). Werte, die größer als 0.19 cm^2 sind, treten bei 91% der Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom auf, wobei auch bei etwa 8-9% der Gesunden diese Auffälligkeit im Bereich der Substantia nigra vorzufinden ist (5).

In Abbildung 7 ist die umfahrene Substantia nigra in der Analyse dargestellt.

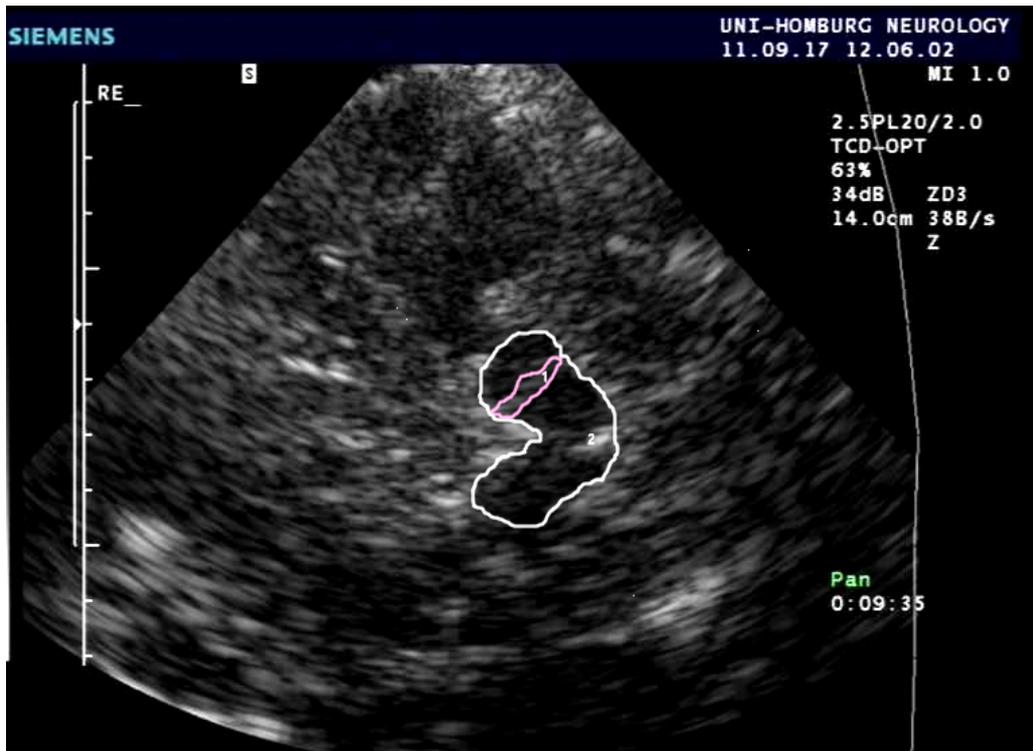


Abb. 7

Analyse der Substantia nigra

Dargestellt ist die umkreiste Substantia nigra.

1=Substantia nigra

2=Aquädukt

3.5. T2-Relaxationszeitmessung

Die Kernspintomographie hat bei der Diagnostik chronischer ZNS-Erkrankungen die Computertomographie weitgehend abgelöst. Grund dafür sind nicht nur die bessere räumliche Auflösung, die Darstellung des Gehirns in drei Ebenen und die hervorragende Unterscheidung von Strukturen der weißen und grauen Substanz, sondern auch die bessere Darstellung der hinteren Schädelgrube und des Hirnstammes. Es gibt jedoch grundsätzlich kein kernspintomographisches Verfahren, das die klinische Diagnose eines Morbus Parkinson bildmorphologisch bestätigen kann.

Dennoch konnten einige Studien der letzten Jahre mittels einer neuen Messmethode, nämlich der T2-Relaxationszeitmessung, auch kernspintomographisch nachweisbare Veränderungen im Bereich der Substantia nigra bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom feststellen.

3.5.1. Allgemeine Prinzipien der Kernspintomographie

Grundlage der Kernspintomographie ist der „Kernspin“ des Wasserstoffatoms. Der Kernspin ist eine Grundeigenschaft von Elementarteilchen, welche als Drehung definiert werden kann. Unter dem Spin versteht man hierbei die Eigendrehung des Protons im Wasserstoffatom. Daher entspricht das sich um die eigene Achse drehende Proton einer rotierenden Masse m , die einen Drehimpuls M aufweist. Da das Proton eine rotierende Ladung aufweist, besitzt es zudem ein magnetisches Moment B . Aus diesem Grund kann das Proton durch magnetische Felder beeinflusst werden. Durch die Bewegung des Protons kann in einer Empfangsspule eine Spannung induziert werden, die in Folge dessen als MR-Signal fungiert (50).

Wirkt ein starkes Magnetfeld auf diese rotierende Masse ein, so wird die Rotation des Protons nicht abgebremst, sondern das Proton macht eine Ausweichbewegung, die sogenannte Präzessionsbewegung. Wirken diese Kräfte über längere Zeit auf das Proton ein, neigt sich die Drehachse des Protons (50).

Durch ein von außen angelegtes Magnetfeld B_0 richten sich die Spins entlang des Magnetfeldes aus. Die Frequenz der Spins, die dadurch entstehen, bezeichnet man als Larmorfrequenz. Diese Frequenz ist proportional zur Magnetfeldstärke des äußeren Magnetfeldes. Durch die parallele Ausrichtung der Spins zum äußeren Magnetfeld wird Energie frei. Auf dieser physikalischen Grundlage basiert das Prinzip der MRT- Technik.

Die Larmorfrequenz ist die Präzessionsfrequenz eines Spins in einem von außen angelegtem Magnetfeld.

Lamorfrequenzgleichung²:

$$W_0 = a \cdot B_0 \quad (\text{Formel 4})$$

W_0 = Lamorfrequenz (MHz)

a = Konstante des gyrometrischen Verhältnisses (für Protonen = 42.58 MHz/ Tesla)

B_0 = Magnetflussdichte

Diese präzessierenden Spins streben einen stabilen Zustand an, indem diese sich entlang der magnetischen Achse ausrichten. Diesen Vorgang bezeichnet man als Längsmagnetisierung. Um eine Längsmagnetisierung, die messtechnisch in Form eines MR-Signals verwendet werden kann, zu erhalten, sind starke Magnetfelder nötig (50). Handelsübliche MR-Tomographen generieren Felder, die 20.000–80.000mal stärker sind als die Erdanziehungskraft (50).

Fügt man diesem stabilen Spin-Spin-System einen Hochfrequenzimpuls (elektromagnetische Welle hoher Frequenz) zu, wird dieses System gestört. Durch diese Energiezufuhr wird das System angeregt. Wählt man nun geeignete Hochfrequenzimpulse kann das daraus resultierende „umklappen“ der Spins präzise beeinflusst werden. Erreicht man eine Auslenkung der Längsmagnetisierung (Longitudinalmagnetisierung) um genau 90°, so „klappen“ alle Spins von der vertikalen in die horizontale Ebene um. Dieser Vorgang wird als Quermagnetisierung (Transversalmagnetisierung) bezeichnet.

Diese transversale Magnetisierung bleibt allerdings nicht erhalten, sondern schwächt sich zunehmend ab, so dass nach und nach wieder der Ausgangszustand erreicht wird.

Das „Zurückfallen“ in den Ausgangszustand wird durch zwei Vorgänge getriggert:

Die Spin-Gitter-Wechselwirkung (T1-Relaxation) und die Spin-Spin-Wechselwirkung (T2-Relaxation) (50).

2 = Formel 4 entnommen aus dem Buch von Heuser, Rösler und Tack (50)

3.5.1.1. T1-Relaxation

Dieser Relaxationsprozess ist mit einer Energieabgabe an die Umgebung verbunden, d.h. die durch den Hochfrequenzimpuls aufgenommene Energie wird an die das Proton umgebenden Makromoleküle des Gewebes abgegeben. Handelt es sich dabei um Flüssigkeiten, werden diese auch als „Gitter“ bezeichnet, woraus sich die für die T1-Relaxation auch gängige Bezeichnung der Spin-Gitter-Relaxation ergibt.

Physikalisch ist die T1-Relaxation die Zeit, nach der die Längsmagnetisierung auf 63% der Originalstärke zurückgekehrt ist. Dies bedeutet, dass nach zwei T1-Zeiten 86% und nach drei T1-Zeiten 95% der Originalstärke erreicht wird (50).

Die T1-Relaxationen sind am schnellsten, wenn die Spins denen der Larmorfrequenz ähneln. Demzufolge werden T1-Relaxationen auch mit zunehmender Magnetfeldstärke schneller, während die T1-Zeiten länger werden (50).

3.5.1.2. T2-Relaxation

Es ist anzunehmen, dass dem Zerfall der Quermagnetisierung noch ein weiterer Mechanismus zugrunde liegt. Bei diesem Mechanismus handelt es sich um die Abnahme der Phasenkopplung zwischen den Spins. Nach der Anregung mit einem 90°- Puls „kippt“ die Längsmagnetisierung um, und eine Quermagnetisierung entsteht. Unmittelbar nach der Anregung besteht der Vektor der Quermagnetisierung aus einem Ensemble von Spinmagneten, welche alle in der horizontalen Ebene im Gleichtakt, d.h. in Phase, in der Ebene rotieren (50). Es kommt zur Addition der Quermagnetisierungseffekte. Diese Phasenkohärenz geht wegen der Wechselwirkung mit der Zeit verloren.

In der folgenden Abbildung 8 ist der Verlauf der T2-Relaxation über der Zeit aufgetragen.

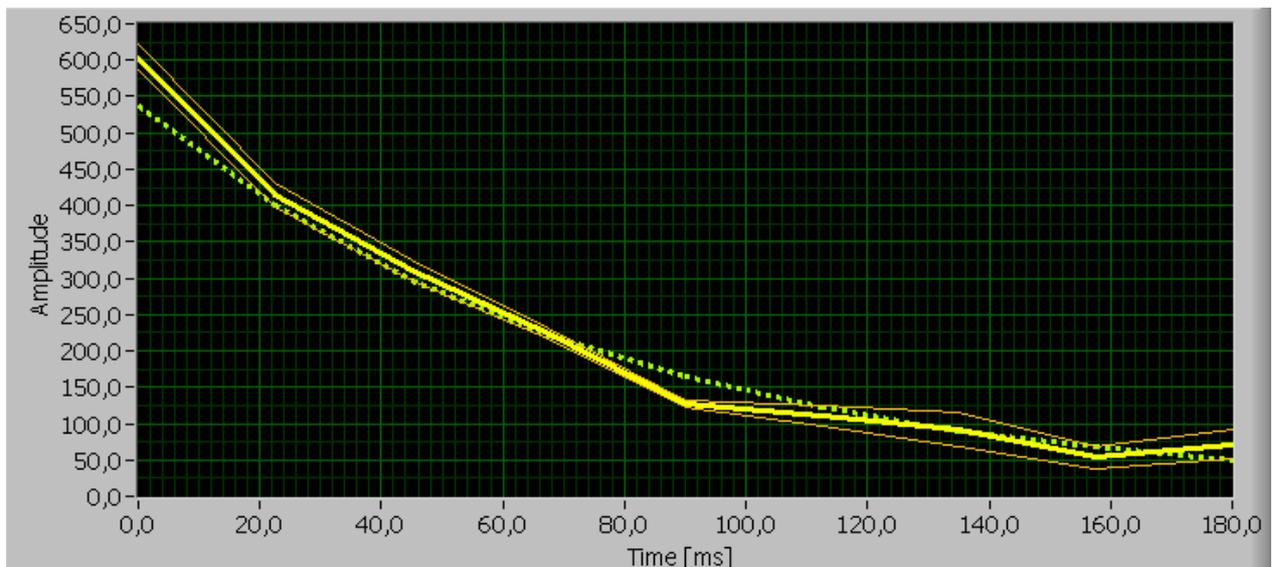


Abb. 8

T2-Relaxation

Die T2-Relaxation folgt einer exponentiellen Funktion.

Die durchgezogene gelbe Linie entspricht der T2-Relaxation, die gestrichelten Linien stellen die Streuung dar.

Damit ist festzuhalten, dass die transversale Relaxation dem Verlust der transversalen Magnetisierung durch die Depolarisierung der Spins entspricht. Wichtig zu beachten ist, dass die Spins keine Energie an die Umgebung abgeben, sondern die Energie untereinander austauschen (50).

Man unterscheidet dabei die reine Spin-Spin-Wechselwirkung (T2-Relaxation) und die der zusätzlichen Dephasierung (T2* - Relaxation).

Die Spin-Spin-Wechselwirkung entsteht dadurch, dass die benachbarten Spins sich gegenseitig beeinflussen. Aus diesem Grund werden die Magnetfelder der Spins manchmal stärker und dann wieder schwächer. Durch diese Veränderung der Präzessionsfrequenzen ergeben sich dann die Dephasierungen.

Bei der T2* - Relaxation ergeben sich zusätzliche Dephasierungen durch zeitlich konstante Inhomogenitäten des äußeren Magnetfeldes B_0 . Dadurch zerfällt das MR-Signal bei der T2* - Relaxation schneller als bei der T2-Relaxation. Durch eine Spinecho-Sequenz kann dieser Effekt wieder rückgängig gemacht werden.

Physikalisch ausgedrückt ist die T2-Zeit die Zeit, nach der die Transversalmagnetisierung auf 37% der Ausgangsgröße abgesunken ist. Nach zwei T2-Zeiten ist die Transversalmagnetisierung auf 14% und nach drei T2-Zeiten auf 5% abgesunken (50).

In Wasser sind T1- und T2-Zeiten identisch, während in biologischen Geweben jeweils typische T1- und T2- Zeiten für jedes Gewebe vorliegen.

Tab. 9

Relaxationszeiten bei unterschiedlichen Feldstärken

<u>Gewebe</u>	T2 (ms)	T1 (ms) Bei 0.5 Tesla	T1 (ms) Bei 1.0 Tesla	T1 (ms) Bei 1.5 Tesla
Graue Hirnsubstanz	101 +/- 13	660 +/- 110	810 +/- 140	920 +/- 160
Weißer Hirnsubstanz	92 +/- 22	540 +/- 90	680 +/- 120	790 +/- 130
Liquor	~1400			~1500

3.5.2. T2-Relaxationszeit: Messmethodik

Alle Probanden wurden zunächst vor der Kernspin-Untersuchung mittels Standardaufklärungsbogen über die MRT-Untersuchung informiert. Probanden mit Herzschrittmacher oder klaustrophobischen Ängsten wurden von der Untersuchung ausgeschlossen.

Die Untersuchung wurde in einem 1.5 Tesla SONATA (Siemens Deutschland) Kernspintomographen mit einer Standard-CP- Kopfspule durchgeführt. Für die T2-Relaxationszeitmessung kam eine anisotrope Voxel basierte T2-Sequenz zur Anwendung. Die Schnittführung wurde in koronarer Ebene durchgeführt. Die Matrixgröße belief sich auf 256 x 144 mm². Die gesamte Akquisitionszeit betrug 11 Minuten und 24 Sekunden mit einem „Field Of View“ (FOV) von 230 mm.

Zwölf parallele koronare Schnitte wurden akquiriert mit einer Schichtdicke von 1.5. mm und einem Verhältnis von Repetitionszeit (Time of repetition = TR) zu Echozeit (Time of echo = TE) von 4350 ms/ 22-352 ms. Die effektive TE betrug 110 ms. Ferner wurden 16 Echos akquiriert mit einem Echoabstand von 22 ms. Die Größe des Voxels maß 1.2 x 0.9 x 1.5 mm³. Die Bandbreite belief sich auf 130 Hz/ Pixel.

Die Lokalisation der koronaren Schnitte orientierte sich senkrecht zu einer gezogenen Linie zwischen Commissura anterior und posterior. Ziel dabei war es, Anteile des oberen Mesencephalons, inklusive Nucleus ruber und Colliculus superior, und des unteren Mesencephalons, inklusive der Decussatio des oberen Kleinhirnstiels und des Colliculus

inferior, darzustellen. Zusätzlich wurden noch schräg geführte Schnitte akquiriert, um möglichst effektiv Partialvolumeneffekte zu minimieren.

In der folgenden Tabelle sind alle technischen Daten nochmals zusammengefasst.

Tab. 10

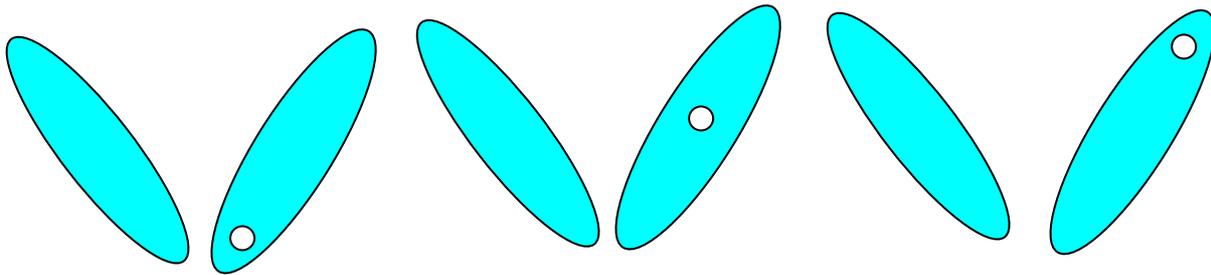
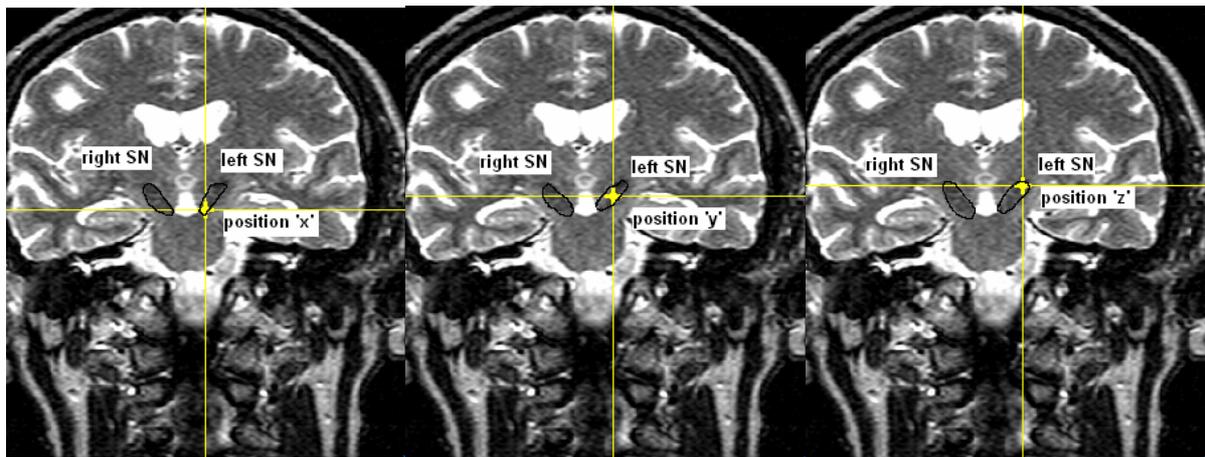
Technische Daten

Akquisitionszeit	11 min. 24 sec
Bandbreite	130 Hz/ Pixel
Matrix	256 x 144 mm ²
Field of view (FOV)	230 mm
Voxelgröße	1.2 x 0.9 x 1.5 mm ³
Distanzfaktor	100%
Schichten (Anzahl)	12
Schichtdicke	1.5 mm
Time of repetition (TR)	4350 ms
Time of echos (TE)	22-352 ms
Echos (Anzahl)	16
Echoabstand	22 ms

Die eigentliche Analyse der T2-Relaxationszeiten erfolgte einfach verblindet. Die Messung erfolgte mit Hilfe des ANALYZE-Computerprogrammes.

Nach der Übertragung der T2-Sequenzen in das ANALYZE-Computerprogramm wurde zunächst eine möglichst exakte Darstellung der Substantia nigra innerhalb der mesenzephalen Strukturen aufgesucht.

Daraufhin wurde die „Region Of Interest“ (ROI) ausgewählt. Die T2-Relaxationszeitmessung wurde zum einen mit einer ROI von 9 Pixel und zum anderen mit einer ROI von 25 Pixel durchgeführt, um eventuelle Unterschiede in der T2-Relaxationszeit bezüglich der Größe der gewählten ROI zu evaluieren. Innerhalb der Substantia nigra wurden drei verschiedene Regionen ausgewählt, die ausgemessen werden sollten. Die Platzierung des Fadenkreuzes zur Messung ist in Abbildung 9 dargestellt.



Fadenkreuz am Messpunkt „x“

Messpunkt „y“

Messpunkt „z“

Abb. 9

Messpunkte

Dargestellt sind die drei gewählten Messpunkte zur T2-Relaxationszeitmessung einmal im Kernspintomogramm und darunter in einer schematischen Zeichnung. Die symmetrisch angeordnete ellipsoide Struktur, die sich im Bereich des dritten Ventrikels erstreckt, stellt die Substantia nigra dar (schwarz umfahren). Man erkennt auf allen drei Abbildungen die Platzierung des Fadenkreuzes. Es wird zunächst von der maximalen medialen Ausdehnung der Substantia nigra (Position ,x') die T2-Relaxationszeit bestimmt, dann von der Region zwischen der maximalen medialen und lateralen Ausdehnung (Position ,y') und zuletzt von der maximalen lateralen Ausdehnung der Substantia nigra (Position ,z').

Deutlich erkennbar sind ferner die Seitenventrikel, der dritte Ventrikel und die übrigen Liquorräume.

Zunächst wurde die T2-Relaxationszeitmessung in der maximalen medialen Ausdehnung der Substantia nigra in der Nähe des dritten Ventrikels in den koronaren Aufnahmen bestimmt, einmal mit der ROI mit 9 Pixel, dann mit der ROI mit 25 Pixel. Danach wurde die Region innerhalb der Substantia nigra, die zwischen der maximalen medialen und lateralen Ausdehnung der Substantia nigra liegt, gemessen. Auch hier wurde sowohl die ROI mit 9 und die mit 25 Pixel zur Messung verwendet. Der letzte Schritt bestand in der Messung der T2-

Relaxationszeit im Bereich der maximalen lateralen Ausdehnung der Substantia nigra. Ebenso wurde auch dieser Bereich mit einer ROI von 9 und 25 Pixel gemessen.

Zusätzlich wurden noch Referenzregionen bestimmt und gemessen, um technisch bedingte Fehlerquellen zu erkennen. Diese sind zum einen der Liquor in den Seitenventrikeln und zum anderen die weiße Substanz im periventrikulären Marklager.

Um die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu evaluieren, wurde die gesamte T2-Relaxationszeitmessung noch einmal entsprechend der bereits aufgeführten Vorgehensweise durchgeführt.

3.6. Statistische Erhebung

Die gesamte statistische Erhebung wurde mit Hilfe des SPSS-Programmes berechnet. Verwendet wurde SPSS Version 8.0 für Windows, Standard Version (SPSS inc., Chicago, Illinois, USA; Vertrieb: SPSS Software GmbH, München, Deutschland).

3.6.1. Atemtest

Für den Atemtest wurde eine explorative Datenanalyse erhoben, in der das Sonographieergebnis mit dem Befund des Atemtests verglichen wurde. Zur statistischen Auswertung kam ein nicht-parametrisches Testverfahren (Chi-Quadrat-Test) zur Anwendung. Zur Überprüfung einer möglichen statistischen Signifikanz, mit der ein potentieller Zusammenhang zwischen gastrointestinaler Dysfunktion und auffälligem, d.h. Parkinson-ähnlichem Befund der Substantia nigra, detektiert werden könnte, wurde die 2-seitige Signifikanz nach dem exakten Test nach Fisher berechnet.

3.6.2. Riechtest

Ebenso wie beim Atemtest wurde auch beim Riechtest eine explorative Datenanalyse erhoben. Auch hier wurden die Sonographiebefunde mit den einzelnen Riechtestergebnissen und dem gesamten Riechtestbefund verglichen. Zur statistischen Auswertung wurde ein nicht-parametrisches Testverfahren angewendet (Chi-Quadrat-Test). Zur Überprüfung einer möglichen statistischen Signifikanz, mit der ein potentieller Zusammenhang zwischen auffälligem Sonographiebefund und pathologischem Riechtestergebnis nachgewiesen werden könnte, wurde die 2-seitige Signifikanz nach dem exakten Test nach Fisher abgelesen.

3.6.3. T2- Relaxationszeitmessung

3.6.3.1. T- Test bei unabhängigen Stichproben

Im Hinblick auf eine mögliche statistisch signifikante Reduktion der T2-Relaxationszeiten wie sie in der Literatur bei Patienten mit einem idiopathischen Parkinsonsyndrom beschrieben wird, wurde mittels eines T- Tests bei unabhängigen Stichproben das Sonographieergebnis mit jedem einzelnen der drei gemessenen Bereiche der Substantia nigra und dem ermittelten Mittelwert aller evaluierten T2-Relaxationszeiten verglichen.

3.6.3.2. ANOVA-Analyse

Um einen möglichen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den drei Messpunkten innerhalb der Substantia nigra zu erfassen, wurde mittels ANOVA-Analyse die Innersubjektdifferenzen ermittelt.

3.6.3.3. Friedmann-Ranganalyse

Durch die Friedmann-Ranganalyse wurden den ermittelten T2-Relaxationswerten, die innerhalb der Substantia nigra gemessen wurden, definierte Ränge zugeordnet. Um eine mögliche statistische Signifikanz zwischen der Lokalisation der Messpunkte innerhalb der Substantia nigra und dem Wert der T2-Relaxationszeit zu ermitteln, wurde der nicht-parametrische Chi-Quadrat-Test angewendet.

3.6.3.4. T-Test bei gepaarten Stichproben (1)

Dieser Test wurde angewandt, um in der Probandengruppe mit auffälligem Sonographiebefund der Substantia nigra ($SN > 0.19 \text{ cm}^2$) eine mögliche Seitenpräferenz der T2-Relaxationszeiten zu einem der beiden Schenkel der Substantia nigra zu detektieren.

3.6.3.5. T- Test bei gepaarten Stichproben (2)

Um zu ermitteln, in wie fern das verwendete ANALYZE-Programm reproduzierbare Werte liefert, wurde die T2-Relaxationszeitmessung zweizeitig analysiert. Zur statistischen Testung auf Signifikanz wurde ein T- Test bei gepaarten Stichproben durchgeführt. Dabei wurden alle gemessenen Regionen der ersten Messung mit denen der zweiten Messung verglichen.

3.6.3.6. T- Test bei gepaarten Stichproben (3)

Um festzustellen, ob die Größe der gewählten „Region Of Interest“ (ROI) einen Einfluss auf die zu ermittelnden T2-Relaxationszeiten hat, wurde mittels eines T-Tests für gepaarte Stichproben eine mögliche statistische Signifikanz zwischen den T2-Relaxationszeiten, die mit einer ROI von 9 Pixel und einer ROI von 25 Pixel gemessen wurden, ermittelt.

4. Ergebnisse

4.1. Atemtest

4.1.1. Anamnese

Zunächst wurden alle Probanden in Bezug auf internistische Grunderkrankungen und vorausgehende Operationen befragt, insbesondere wurden speziell Magen-Darm-Störungen abgeklärt.

Insgesamt neun der 45 getesteten Probanden gaben Magenschmerzen und Sodbrennen an; von diesen hatten fünf einen unauffälligen Sonographiebefund und vier ein auffälliges, d.h. ein Parkinson-ähnliches, Sonogramm der Substantia nigra. Von den fünf Probanden mit unauffälligem Sonographieergebnis zeigten zwei eine verkürzte, d.h. beschleunigte, oro-zökale Transitzeit, zwei hatten einen normalen Befund, und einer wies eine verlängerte Transitzeit auf. Von den vier Probanden mit auffälligem Sonographiebefund hatten zwei eine beschleunigte Transitzeit und zwei eine normale Transitzeit.

Vier Probanden klagten über rezidivierende Diarrhöen, wovon zwei ein unauffälliges und zwei ein auffälliges Sonographieergebnis boten. Dabei zeigten die zwei Probanden mit unauffälligem Sonogramm eine verkürzte Transitzeit; die zwei mit auffälligem Sonogramm hatten eine normale Transitzeit.

Ein Proband mit auffälligem Sonographiebefund klagte auch über beim idiopathischen Parkinsonsyndrom häufig beschriebene Beschwerden, wie Obstipation und Meteorismus. Der Proband wies allerdings eine normale und keine zu erwartende verlängerte Transitzeit im Atemtest auf.

Bei einem Probanden trat als Nebenwirkung während der Testung eine Diarrhoe auf. Aufgrund dessen wurde dieser Proband aus der statistischen Analyse herausgenommen.

Zwei der Probanden waren zu dem festgelegten Untersuchungstermin nicht erschienen, sechs Probanden erklärten sich mit dieser Testung nicht einverstanden.

Keiner der sich für die Testung bereit erklärten Probanden musste wegen der im Kapitel Material und Methoden aufgelisteten Ausschlusskriterien von der Testung befreit werden.

In der folgenden Tabelle sind alle verarbeiteten Fälle, inklusive der Fälle, die aufgrund eines fehlenden Befundes als fehlende Werte definiert wurden, und somit unberücksichtigt blieben, aufgelistet.

Tab. 11

Verarbeitete Fälle

In dieser Tabelle sind die verarbeiteten Fälle, inklusive der fehlenden Werte, zusammengefasst.

Mit „N“ ist hier die Anzahl der Probanden beschrieben.

Fälle					
Gültig		Fehlend		Gesamt	
N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
42	93,3%	3	6,7%	45	100,0%

4.1.2. Ergebnisse: Atemtestbefund verglichen mit Sonographiebefund

Da in unserer Studie besonders die verlängerten oro-zökalen Transitzeiten von Bedeutung waren, da diese typisch beim idiopathischen Parkinsonsyndrom in Form einer Obstipationssymptomatik vorliegen, sind in der folgenden Abbildung die oro-zökalen Transitzeiten aller getesteten Probanden in Abhängigkeit vom Sonographiebefund in Form eines Balkendiagramms dargestellt.

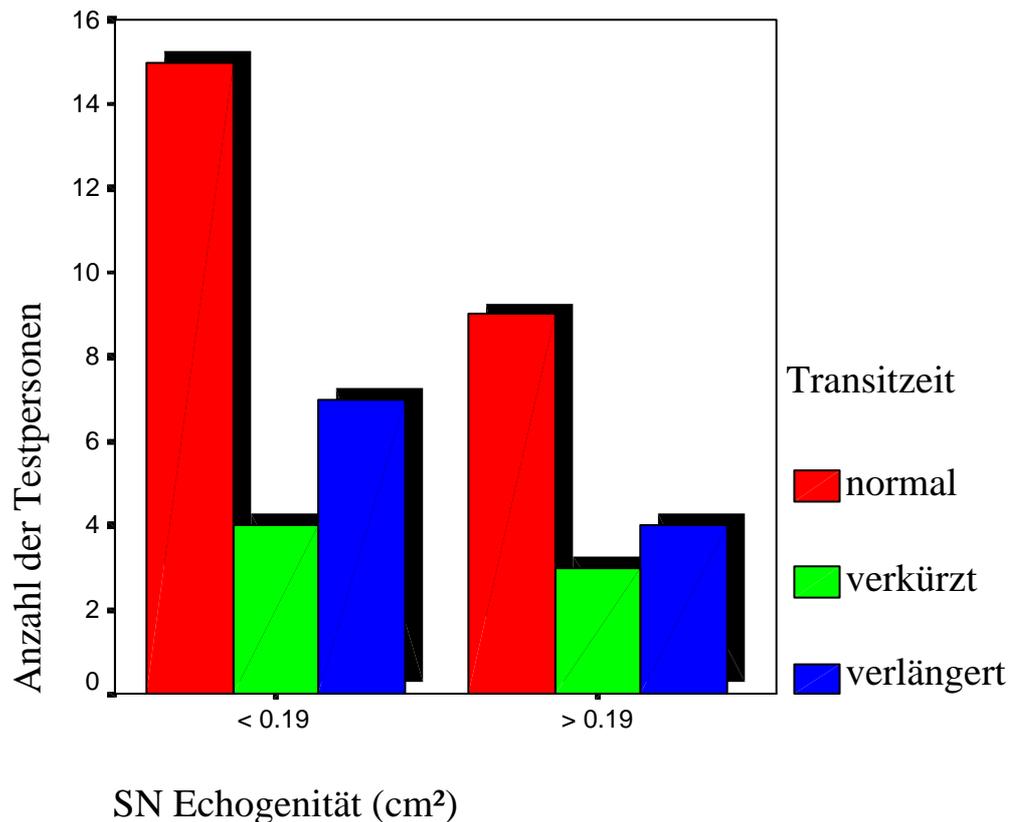


Abb. 10

Balkendiagramm

Auf der x-Achse sind die Werte der Substantia nigra-Ausmessung dargestellt. Auf der y-Achse findet man die Anzahl der Testpersonen. Rechts neben dem Diagramm ist eine farbige Kodierung der oro-zökalen Transitzeit aufgetragen.

Man erkennt die Aufteilung der Transitzeiten über den beiden Probandengruppen, wobei sich eine Tendenz zu normalen Transitzeiten in der Gruppe mit unauffälliger Substantia nigra ($< 0.19 \text{ cm}^2$) abzeichnet.

Es wurde statistisch evaluiert, ob die Probanden deren Substantia nigra größer als 0.19 cm^2 ist, d.h. die einen für das idiopathische Parkinsonsyndrom typischen Sonographiebefund aufweisen, auch einen für Parkinson-Patienten typischen Atemtestbefund, nämlich eine verlängerte oro-zökale Transitzeit, bieten.

Die Nullhypothese lautet somit: Es gibt keinen Unterschied hinsichtlich der oro-zökalen Transitzeit zwischen der Probandenpopulation, die einen auffälligen Sonographiebefund aufweist, und der Probandenpopulation, deren Substantia nigra sich unauffällig darstellt.

In Tabelle 12 ist die statistische Auswertung ablesbar. Zur Anwendung kam die Aufstellung einer Kreuztabelle, aus deren Daten mittels Chi-Quadrat-Test versucht wurde, die Nullhypothese entweder zu validieren oder zu verwerfen.

Tab. 12

Chi-Quadrat-Tests

In dieser durch das SPSS-Programm erstellten Tabelle wird deutlich, dass es keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen auffälligem, Parkinson-ähnlichem, Sonographiebefund und einer verlängerten oro-zökalen Transitzeit gibt. Abzulesen ist der dafür berechnete p-Wert unter dem exakten Test nach Fisher unter 2-seitiger Signifikanz (grün unterlegt).

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,019	1	,891		
Kontinuitätskorrektur	,000	1	1,000		
Likelihood-Quotient	,019	1	,890		
Exakter Test nach Fisher				1,000	,593
Zusammenhang linear-mit-linear	,018	1	,892		
Anzahl der gültigen Fälle	42				

Wie es am exakten Test nach Fisher deutlich wird, kann die Nullhypothese bestätigt werden. Der p-Wert beträgt 1 und ist damit eindeutig größer 0.05.

Dadurch ist bewiesen, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Probandengruppe mit auffälligem und der Probandengruppe mit unauffälligem Sonographiebefund hinsichtlich des Vorliegens einer verlängerten oro-zökalen Transitzeit gibt.

Einen Hinweis für ein Parkinson-typisches Atemtestergebnis in Kombination mit einem Parkinson-typischen Sonographiebefund ist bei den von uns getesteten Probanden statistisch nicht nachweisbar.

4.2. Riechtest

4.2.1. Nikotineinfluss

Insgesamt sechs der getesteten Probanden gaben einen bestehenden Nikotinabusus an. Dabei wiesen vier einen unauffälligen Sonographiebefund auf, zwei einen auffälligen. Von den vier Probanden mit unauffälligem Sonographiebefund hatten drei einen pathologischen Riechtestbefund und einer einen normalen Befund. Die zwei Probanden mit auffälligem Sonographiebefund hatten ebenfalls beide ein pathologisches Riechtestergebnis.

Auch wenn in der Anleitung zur Durchführung des Riechtestes Nikotinabusus nicht als generelles Ausschlusskriterium angegeben wird, so stellt der potentielle Einfluss von Nikotin speziell in unserer Studie einen wichtigen möglichen Störfaktor dar. Aus diesem Grund wurde der Einfluss des Nikotins auf den Riechtestbefund statistisch evaluiert.

Dabei kam ein nicht-parametrisches Testverfahren, Chi-Quadrat-Test, zur Anwendung.

Die Nullhypothese lautet somit: Es besteht kein Unterschied zwischen Rauchern und Nicht-Rauchern hinsichtlich eines pathologischen Riechtestbefundes.

In der folgenden Tabelle ist eine Übersicht von Riechtestbefund, Nikotinabusus und die entsprechende Verteilung der Probanden dargestellt.

Tab. 13.a

Kreuztabelle

Übersicht Riechtestbefund, Nikotinabusus und Verteilung der Probanden.

		Riechtestbefund		Gesamt
		insgesamt		
		Unauffällig	pathologisch	
Nikotinabusus	Nicht-Raucher	16	19	35
	Raucher	1	5	6
Gesamt		17	24	41

In der nachfolgenden Tabelle ist die statistische Auswertung aufgetragen. Die Signifikanz ist nach dem exakten Test nach Fisher ablesbar (grau unterlegt).

Tab. 13.b

Chi- Quadrat- Test

Berechnet nach dem exakten Test nach Fisher gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied (grün unterlegt) hinsichtlich eines pathologischen Riechtestergebnis zwischen Rauchern und Nicht-Rauchern ($p > 0.05$).

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	1,781	1	,182		
Kontinuitätskorrektur	,785	1	,376		
Likelihood-Quotient	1,967	1	,161		
Exakter Test nach Fisher				,373	,191
Zusammenhang linear-mit-linear	1,737	1	,187		
Anzahl der gültigen Fälle	41				

Da der p-Wert größer 0.05 ist, kann die aufgestellte Nullhypothese validiert werden. In unserer Probandenstichprobe gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Nikotin konsumierenden Probanden und den nicht-konsumierenden Probanden hinsichtlich des Auftretens eines pathologischen Riechtestbefundes.

Daraus kann man schließen, dass der Nikotinkonsum keinen Einfluss auf die Ergebnisse unserer Studie in der statistischen Auswertung von Riechtest- und Sonographiebefund hat.

4.2.2. Subjektives Riechempfinden

Anamnestisch gaben drei Probanden eine vor mehr als fünf Jahren zurückliegende Nasenscheidewand-Korrektur an. Da dieses Vorgehen nach den Angaben der Probanden keine Störung des subjektiven Riechempfindens nach sich zog, wurden diese Probanden trotz des Eingriffs getestet.

Tab. 14

Subjektives Riechempfinden

Dargestellt ist in dieser Tabelle, inwiefern das subjektive Riechempfinden mit dem tatsächlichen getesteten Riechempfinden korreliert.

Subjektives Riechempfinden	Probanden (N = Anzahl)	Riechtestbefund
Normales Riechempfinden	26	
	12	Pathologisch
	14	Normal
Erhöhtes Riechempfinden	6	
	4	Pathologisch
	2	Normal
Vermindertes Riechempfinden	9	
	8	Pathologisch
	1	Normal

Wie in Tabelle 14 aufgeführt, erscheint das subjektive Riechempfinden nicht mit dem Testergebnis zu korrelieren. Insgesamt 26 der 41 getesteten Probanden gaben ein normales Riechempfinden an. Von diesen konnten tatsächlich 14 auch einen normalen Riechtestbefund aufweisen. Dennoch hatten 12 von den 26 Probanden einen pathologischen Befund. Sechs Probanden gaben ein erhöhtes, d.h. besonders gutes Geruchsempfinden an. Nur zwei von diesen Probanden hatten einen normalen Riechtestbefund, wohingegen die übrigen vier Probanden einen pathologischen Befund zeigten. Bezüglich einer verminderten Geruchsempfindung korreliert das subjektive Empfinden deutlicher mit dem tatsächlichen Riechtestbefund als bei den Probanden, die ein normales Geruchsempfinden angaben. Von den neun Probanden, die ein vermindertes Riechempfinden beschrieben haben, hatten acht eine tatsächliche Hyposmie. Nur einer wies einen normalen Riechtestbefund auf.

4.2.3. Ergebnisse: Riechtestbefund verglichen mit Sonographiebefund

Da in unserer Studie zunächst die Hypothese aufgestellt wurde, dass es einen Zusammenhang zwischen auffälligem Sonographiebefund und pathologischem Riechtestbefund gibt, wurde nun versucht, diesen Zusammenhang statistisch zu beweisen.

Dazu kam der nicht-parametrische Chi-Quadrat-Test zur Anwendung, mit dem der gesamte Riechtestbefund sowie die aus den einzelnen Testungen gewonnenen Zwischenergebnissen mit dem Sonographiebefund korreliert wurden.

Alle ermittelten p-Werte (abzulesen nach dem exakten Test nach Fisher) sind deutlich größer als 0.05, d.h. es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Probandengruppe mit einem Parkinson-ähnlichem Sonographiebefund und der Probandengruppe mit unauffälligem Sonographiebefund hinsichtlich eines pathologischen Riechtestbefundes. Die aufgestellte Nullhypothese kann somit validiert werden. Eine Hyposmie tritt gleichermaßen häufig in beiden Probandengruppen auf. Der vermutete Zusammenhang zwischen auffälligem Sonographieergebnis und pathologischem Riechtest, der beim idiopathischen Parkinsonsyndrom häufig diagnostizierbar ist, konnten wir statistisch nicht bestätigen.

In Tabelle 15 sind die zur Anwendung des Chi-Quadrat-Tests vorher erstellten Kreuztabellen zusammengefasst und die ermittelten p-Werte aufgetragen.

Tab. 15Kreuztabellen

In dieser Tabelle sind alle erstellten Kreuztabellen zusammengefasst. Aufgetragen sind die Befunde im Riechtest gegen die Sonographiebefunde. Man erhält eine Übersicht über die Verteilung der Probandenzahlen und den durch den Chi- Quadrat- Test ermittelten p- Werten (grün unterlegt).

	p-Wert (Chi- Quadrat-Test)	SN Echogenität <0.19 cm²	SN Echogenität >0.19 cm²
<u>Riechtestbefund</u>	1.000	N = Anzahl der Probanden	N = Anzahl der Probanden
<u>Insgesamt</u>			
Normal		10	5
Pathologisch		14	8
<u>Diskrimination</u>	0.538		
<u>Rechte Seite</u>			
Normal		21	13
Pathologisch		3	0
<u>Diskrimination</u>	0.532		
<u>linke Seite</u>			
Normal		22	13
Pathologisch		2	0
<u>Diskrimination</u>	1.000		
<u>Beidseits</u>			
Normal		23	13
Pathologisch		1	0
<u>Identifikation</u>	1.000		
<u>Rechte Seite</u>			
Normal		16	8
Pathologisch		8	5
<u>Identifikation</u>	1.000		
<u>linke Seite</u>			
Normal		11	6
Pathologisch		13	7
<u>Identifikation</u>	1.000		
<u>Beidseits</u>			
Normal		19	10
Pathologisch		5	3
<u>Schwelle</u>	1.000		
<u>Rechte Seite</u>			
Normal		19	11
Pathologisch		5	2
<u>Schwelle</u>	0.278		
<u>linke Seite</u>			
Normal		23	11
Pathologisch		1	2
<u>Schwelle</u>	0.117		
<u>Beidseits</u>			
Normal		24	11
Pathologisch		0	2

4.3. T2-Relaxationszeitmessung

4.3.1. Ergebnis: T2-Relaxationszeit verglichen mit Sonographiebefund

Unter der Annahme, dass die Probanden mit Parkinson-ähnlichem, d.h. auffälligem ($SN > 0.19 \text{ cm}^2$), Sonographiebefund auch eine bei Parkinson-Patienten typische Verkürzung der T2-Relaxationszeiten im Bereich der Substantia nigra aufweisen, wurde zur statistischen Evaluation dieser Annahme ein T-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt.

Die Nullhypothese lautet: Es gibt keinen Unterschied in den T2-Relaxationszeiten der Substantia nigra zwischen der Probandengruppe mit einer Ausdehnung der Substantia nigra, die größer als 0.19 cm^2 ist, und der Probandengruppe mit einer Ausdehnung der Substantia nigra, die kleiner als 0.19 cm^2 ist.

Nach der Testung auf Varianzgleichheit mittels Levene-Test konnte unter der Annahme, dass die Varianz der evaluierten Mittelwerte der T2-Relaxationszeiten im Bereich der Substantia nigra gleich ist, der p-Wert (2-seitige Signifikanz) für Mittelwertgleichheit abgelesen werden. Die Differenz (df) beträgt 37 ms, die mittlere Differenz 10.212 ms, der Standardfehler der Differenz beträgt 1.2583. Es konnte ein p-Wert von 0.924 mit einem 95% Konfidenzintervall der Differenz von $- 2.4283$ bis $+ 2.6708$ ermittelt werden.

Da der p-Wert größer als 0.05 ist, kann infolgedessen die aufgestellte Nullhypothese validiert werden. Es gibt keinen statistisch signifikanten Unterschied der im Bereich der Substantia nigra ermittelten T2-Relaxationszeiten zwischen der Probandengruppe mit auffälligem und der Probandengruppe mit unauffälligem Sonographiebefund.

Dennoch fällt bei der grafischen Darstellung des Testergebnisses im Boxplot (Abb. 11) auf, dass eine Tendenz zu niedrigeren T2-Relaxationszeiten in der Probandengruppe mit auffälligem Sonographiebefund ($SN > 0.19 \text{ cm}^2$) besteht, die statistisch aber nicht signifikant ist.

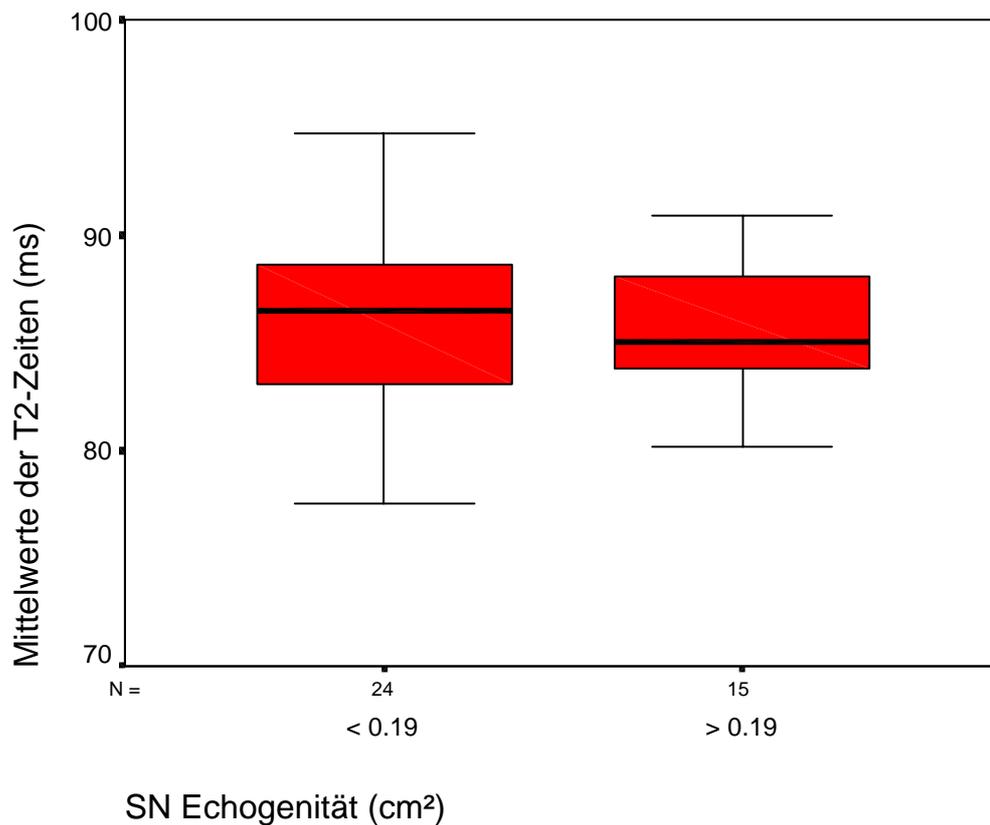


Abb. 11

T2-Zeiten im Vergleich mit dem Ultraschallbefund

In dieser Abbildung sind auf der x-Achse die Sonographiebefunde, gegliedert in unauffällige Ausdehnung der Substantia nigra (< 0.19 cm²) und auffällige Ausdehnung der Substantia nigra (> 0.19 cm²), aufgetragen; auf der y-Achse sind die Mittelwerte der gemessenen T2-Relaxationszeiten aufgetragen. Man erkennt, dass bei der Probandengruppe mit auffälligem Sonographiebefund der Median (schwarzer Balken innerhalb des Boxplots) der T2-Relaxationszeiten tendenziell niedriger liegt.

Weiterhin ist es interessant, dass drei Probanden, die lediglich eine einseitige Auffälligkeit der Substantia nigra aufwiesen, auch eine ipsilaterale Verkürzung der T2-Relaxationszeit demonstrierten.

4.3.2. Ergebnis: Testung der Innersubjektdifferenz

Unter Innersubjektdifferenz versteht man die Unterschiede der T2-Relaxationszeiten der drei festgelegten Messpunkte innerhalb der Substantia nigra. Die Testung auf statistische Signifikanz zwischen den drei Messpunkten ist wichtig, da in der Literatur die Messung der T2-Relaxationszeiten in der Regel nur an einem Punkt innerhalb der Substantia nigra

durchgeführt wird. Allerdings besteht die Möglichkeit, dass das Messfeld innerhalb der Substantia nigra inhomogen ist, und dadurch Unterschiede in der T2-Relaxationszeit bestehen können.

Die Nullhypothese lautet: Es bestehen keine Unterschiede zwischen den ermittelten T2-Relaxationszeiten innerhalb der Substantia nigra.

Getestet wurden alle ermittelten T2-Relaxationswerte an den festgelegten Positionen (x, y, z) innerhalb der Substantia nigra. Dabei wurden die zwei unterschiedlichen ROI-Größen berücksichtigt. Zur Anwendung kam ein allgemein lineares Modell, mit dem die Innersubjekteffekte mittels ANOVA-Analyse getestet wurden. Anhand des Huynh-Feldt Test wurde der p-Wert erfasst.

In der folgenden Tabelle 16 sind die Ergebnisse zusammengefasst.

Tab. 16

Ergebnisse der ANOVA-Analyse

In dieser Tabelle sind die ermittelten T2-Relaxationswerte, die in den unterschiedlichen Positionen innerhalb der Substantia nigra, inklusive ihrer Standardabweichungen (SD), mit den entsprechenden ROI-Größen gemessen wurden, aufgetragen. Ferner sind alle berechneten p-Werte aus der ANOVA- Analyse dargestellt.

	ROI (Pixel)	Mittelwert der T2- Relaxationszeit (ms) in Position <u>x</u>	Mittelwert der T2- Relaxationszeit (ms) in Position <u>y</u>	Mittelwert der T2- Relaxationszeit (ms) in Position <u>z</u>	ANOVA- Analyse <u>p-Wert</u>
<u>SN rechts</u>	9	85.13 SD+/- 8.48	81.44 SD+/- 6.79	84.57 SD+/- 7.07	=0.051
<u>SN rechts</u>	25	90.28 SD+/- 7.20	83.32 SD+/- 5.97	87.01 SD+/- 6.48	<0.001
<u>SN links</u>	9	87.70 SD+/- 9.49	81.67 SD+/- 6.09	86.03 SD+/- 8.21	<0.05
<u>SN links</u>	25	90.64 SD+/-7.96	82.90 SD+/-5.41	88.10 SD+/- 7.02	<0.001

Zieht man die berechneten p-Werte der ANOVA-Analyse in Betracht, muss die aufgestellte Nullhypothese verworfen werden. Es gibt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den ermittelten T2-Relaxationszeiten innerhalb der Substantia nigra.

Die Ausmessung der linken Seite der Substantia nigra ergab einen p-Wert kleiner als 0.001 sowohl mit einer ROI von 9 als auch mit einer ROI von 25 Pixel. Die Ausmessung der rechten Seite der Substantia nigra ergab mit einer ROI von 25 Pixel einen p-Wert gleich 0 und mit einer ROI von 9 Pixel einen p-Wert von knapp 0.05 (0.051).

Folglich spielt in der Evaluation der T2-Relaxationszeiten der Substantia nigra die Position des Messpunktes eine entscheidende Rolle.

Um zu ermitteln, ob eine der drei gemessenen Positionen diese statistisch signifikanten Unterschiede der T2-Relaxationszeiten verursacht, d.h., ob einer der Messpunkte deutlich von den anderen Messpunkten bezüglich der T2-Relaxationszeit abweicht, wurde eine Friedman-Rangskala erstellt und durch den nicht-parametrischen Chi-Quadrat-Test auf statistische Signifikanz überprüft.

Die Nullhypothese lautet: Es gibt keinen Unterschied bezüglich der T2-Relaxationszeit in der Rangverteilung.

In Tabelle 17 sind die Ergebnisse der Friedman-Rangskala aufgeführt.

Tab. 17

Friedman- Rangskala

In dieser Tabelle ist die Rangverteilung der Friedman-Rangskala aufgelistet. Man erkennt, dass dem Messpunkt „Y“ (siehe Abb. 9) der niedrigste Rang zugeordnet wird.

	Messpunkte	SN links (9 ROI)	SN links (25 ROI)	SN rechts (9 ROI)	SN rechts (25 ROI)
Ränge					
3	X	2.33	2.48	2.19	2.45
1	Y	1.55	1.40	1.76	1.50
2	Z	2.12	2.12	2.05	2.05

Testet man mittels Chi-Quadrat-Test, ob sich der Messpunkt „Y“ signifikant von den Messpunkten „X“ und „Z“ bezüglich der T2-Relaxationszeit unterscheidet, so besteht ein signifikanter Unterschied innerhalb der linken Seite der Substantia nigra, sowohl für die ROI mit 9 Pixel (p-Wert = 0) als auch für die ROI mit 25 Pixel (p-Wert = 0.001). Auf der rechten

Seite der Substantia nigra unterscheidet sich der Messpunkt „Y“ statistisch signifikant von den beiden anderen Messpunkten. Mit einer ROI von 25 Pixel ergibt sich ein p-Wert von 0, mit einer ROI von 9 Pixel hingegen ergibt sich ein p-Wert von 0.135.

Somit kann man zusammenfassen, dass sich, abgesehen von der Messung mit einer ROI von 9 Pixel auf der rechten Seite der Substantia nigra, der Messpunkt „Y“ bezüglich der T2-Relaxationszeit statistisch signifikant von den anderen Messpunkten unterscheidet.

Zieht man die Mittelwerte der T2-Relaxationszeit in Betracht (Tab. 16), erkennt man, dass bei Messpunkt „Y“ deutlich niedrigere T2-Relaxationszeitwerte gemessen wurden als bei Messpunkt „X“ und „Z“.

Die aufgestellte Nullhypothese muss somit verworfen werden.

4.3.4. Ergebnis: Testung der T2-Zeiten auf eine Seitenpräferenz

Betrachtet man alle Probanden mit auffälligem Sonographiebefund gesondert, stellt sich die Frage, ob es eine Seitenpräferenz hinsichtlich reduzierter T2-Relaxationszeiten innerhalb der paarig angelegten Substantia nigra gibt. Dieser Punkt ist insbesondere interessant, da das idiopathische Parkinsonsyndrom häufig zuerst nur eine Körperseite, d.h. einen Schenkel der Substantia nigra betont, betrifft. In Tabelle 18 sind zunächst alle ermittelten Mittelwerte, incl. Median und Standardabweichung, der T2-Relaxationszeiten der Probanden mit auffälligem Sonographiebefund aufgelistet.

Tab. 18

Mittelwerte, Median und Standardabweichung der T2-Relaxationszeiten

Aufgelistet sind die Mittelwerte, der Median und die dazugehörige Standardabweichung der in der Substantia nigra ermittelten T2-Relaxationszeiten innerhalb der Probandengruppe mit auffälligem Substantia nigra Sonographiebefund.

Anzahl N=15	T2-Zeiten re. Seite der SN (ms)	T2-Zeiten li. Seite der SN (ms)	T2-Zeiten beide Seiten der SN (ms)
Mittelwerte	85.21	86.15	85.68
Median	84.56	85.25	85.00
Standardabweichung	3.98	3.70	3.07
Minimum	78.56	80.10	80.14
Maximum	91.48	92.75	90.88

Testet man mittels T-Test für paarige Stichproben auf eine vorliegende Seitenpräferenz der T2-Relaxationszeiten innerhalb der Substantia nigra, so erhält man einen p-Wert von 0.65. Somit lässt sich keine statistisch signifikante Seitenpräferenz der ermittelten T2-Relaxationszeiten in der Probandengruppe mit auffälligem Sonographiebefund feststellen.

4.3.4. Ergebnis: Testung der ROI-Größe

Aufgrund der Tatsache, dass in der Literatur sehr wenige Angaben über die gewählte Größe der „Region Of Interest“ (ROI) zu finden sind, wurde in dieser Studie getestet, ob es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der ROI mit 9 Pixel und der ROI mit 25 Pixel bezüglich der T2-Relaxationszeit gibt.

Somit lautet die Nullhypothese: Es gibt keinen Unterschied bezüglich der T2-Relaxationszeiten bei Verwendung einer ROI von 9 Pixel und einer ROI von 25 Pixel.

Zur statistischen Evaluation kam ein T- Test für gepaarte Stichproben zur Anwendung.

In der folgenden Tabelle sind alle ermittelten statistischen Werte aufgeführt. Alle ausgemessenen Regionen innerhalb der Substantia nigra und alle definierten Referenzbereiche wurden in die Statistik einbezogen. Die p-Werte sind an der 2-seitigen Signifikanz abzulesen.

Tab. 19Testung der ROI-Größe

In dieser Tabelle sind alle berechneten Daten bezüglich eines statistisch signifikanten Unterschiedes der gewählten Größe der ROI aufgeführt. Die Paare, die getestet wurden sind folgende (siehe auch Abb.9):

PM = periventrikuläre Marklager (Referenzbereich)

SV = Seitenventrikel (Referenzbereich)

SNLX = Substantia nigra links, Messpunkt „X“

SNLY = Substantia nigra links, Messpunkt „Y“

SNLZ = Substantia nigra links, Messpunkt „Z“

SNRX = Substantia nigra rechts, Messpunkt „X“

SNRY = Substantia nigra rechts, Messpunkt „Y“

SNRZ = Substantia nigra rechts, Messpunkt „Z“

Alle miteinander verglichen Paare bis auf das Messpaar „SV“ (grün unterlegt) weisen einen statistisch signifikanten Unterschied der T2-Relaxationszeit bei Verwendung einer ROI von 9 Pixel verglichen mit einer ROI von 25 Pixel auf.

Paare ROI-Größen (9 verglichen mit 25 Pixel)	Gepaarte Differenzen des Mittelwertes	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall	Signifikanz (2-seitig)
PM	- 2.2890	+/- 2.8919	0.4462	-3.1902 bis -1.3879	0.000
SNLX	2.9467	+/- 4.9468	0.7633	1.4051 bis 4.4882	0.000
SNLY	1.2277	+/- 3.7317	0.5758	6.4870 bis 2.3906	0.039
SNLZ	2.0692	+/- 3.3079	0.5104	1.0383 bis 3.1000	0.000
SNRX	5.1418	+/- 4.7196	0.7282	3.6711 bis 6.6125	0.000
SNRY	1.8812	+/- 3.4705	0.5355	0.7997 bis 2.9627	0.001
SNRZ	2.4369	+/- 3.3783	0.5213	1.3841 bis 3.4897	0.000
SV	- 13.9500	+/- 94.4634	14.5760	-43.3869 bis +15.4869	0.344

Da die ermittelten p-Werte in fast allen Regionen eine statistisch signifikante Abhängigkeit der T2-Relaxationszeiten von der Größe der ROI belegen, ist somit die aufgestellte Nullhypothese zu verwerfen. Daraus kann man schließen, dass die Wahl der Größe der ROI einen entscheidenden Einfluss auf die Ergebnisse der T2-Zeitanalyse hat. Im Bereich der Seitenventrikel besteht kein statistisch signifikanter Unterschied in der T2-Relaxationszeit zwischen einer ROI von 9 Pixel und einer von 25 Pixel. Ursache hierfür ist, dass die angegebenen Normwerte für Liquor ein deutlich größeres Maß an Varianz zulassen als die für die graue und weiße Substanz.

4.3.5. Testung der Reliabilität

Zur statistischen Evaluation der Reliabilität des von uns verwendeten „ANALYZE“-Programmes wurde die gesamte Auswertung der T2-Relaxationszeiten in allen ausgemessenen Regionen der Substantia nigra und den Referenzregionen (Liquor im Seitenventrikel und periventriculäres Marklager) ein zweites Mal durchgeführt.

Die statistische Überprüfung erfolgte mittels eines T-Tests für gepaarte Stichproben.

Die Nullhypothese lautet: Die ermittelten T2-Relaxationszeitwerte zeigen in der ersten Testung verglichen mit der zweiten Testung keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In der folgenden Tabelle sind alle berechneten p-Werte aufgeführt.

Bis auf einen Messpunkt (in Tab. 20 grün unterlegt) sind alle berechneten p-Werte größer 0.05 und somit statistisch nicht signifikant. Dadurch kann die aufgestellte Nullhypothese validiert werden. Die Messmethodik ist zuverlässig und liefert reproduzierbare Messwerte.

Tab. 20Testung der Reliabilität

In dieser Tabelle sind alle ermittelten p- Werte der ausgemessenen Regionen aufgelistet.

PM = periventrikuläres Marklager

SV = Liquor in den Seitenventrikeln

SNLX = Substantia nigra links, Messpunkt „X“

SNLY = Substantia nigra links, Messpunkt „Y“

SNLZ = Substantia nigra links, Messpunkt „Z“

SNRX = Substantia nigra rechts, Messpunkt „X“

SNRY = Substantia nigra rechts, Messpunkt „Y“

SNRZ = Substantia nigra rechts, Messpunkt „Z“

Region	ROI (Pixel)	p-Werte
PM	9	0.467
	25	0.294
SV	9	0.053
	25	0.767
SNLX	9	0.060
	25	0.644
SNLY	9	0.434
	25	0.676
SNLZ	9	0.900
	25	0.784
SNRX	9	0.199
	25	0.007
SNRY	9	0.399
	25	0.472
SNRZ	9	0.556
	25	0.841

5. Diskussion

5.1. Transkranielle Sonographie

Zurzeit weisen alle gewonnenen Daten aus der transkraniellen Sonographie darauf hin, dass sich eine Störung der nigralen Funktion in Form einer Echogenitätsanhebung der Substantia nigra manifestiert. Diese Vermutung beruht auf der Beobachtung, dass Patienten mit einem idiopathischen Parkinsonsyndrom eine substantielle Anhebung der Echogenität der Substantia nigra aufweisen (5). Bei annähernd 90% dieser Patienten überschreitet die gemessene Ausdehnung echogener Signale innerhalb der Substantia nigra die 75. Perzentile im Vergleich mit einer alters-gematchten Kontrollgruppe (14, 93). Dabei erhebt sich die Echogenitätssteigerung kontralateral zur hauptsächlich betroffenen Körperseite der Patienten (6).

Ebenfalls weisen ca. 8% der gesunden Erwachsenen die gleiche Auffälligkeit der Substantia nigra in der transkraniellen Sonographie auf (9). Untersucht man dieses Kollektiv im PET, so zeigt sich eine Reduktion der ¹⁸F-Dopa-Aufnahme im Bereich des Striatums (15). Daher nimmt man an, dass bei den Probanden mit Echogenitätsanhebung der Substantia nigra und reduzierter ¹⁸F-Dopa-Aufnahme eine subklinische Reduktion nigraler dopaminergener Neurone besteht.

Um die Rolle der Echogenitätsanhebung der Substantia nigra im Zusammenhang mit einem nigralen Neuronenuntergang zu untermauern, sind folgende Beobachtungen aus zwei klinischen Studien näher zu diskutieren: Zum einen weisen Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom mit echoreicher Substantia nigra in der transkraniellen Sonographie eine schwerere klinische Symptomatik auf als die erkrankten Kontrollen ohne Echogenitätsanhebung (13); zum anderen entwickeln depressive Patienten mit echoreicher Substantia nigra unter Neuroleptikaeinnahme häufiger ein Neuroleptika assoziiertes Parkinsonoid als die depressiv Erkrankten ohne diese Auffälligkeit der Substantia nigra in der transkraniellen Sonographie (12).

Aus beiden Beobachtungen lässt sich schließen, dass die empfindliche Steuerung der Extrapiramidalmotorik und eine potentielle Störung dieser bereits früh mittels transkranieller Sonographie der Substantia nigra detektiert werden könnte.

Unbeantwortet bleibt dennoch, welche Ursache respektive welches Agens die sonographische Signalanhebung der Substantia nigra auslöst.

Von tierexperimentellen Studien weiss man, dass Ablagerungen von Schwermetallen eine Anhebung der Gewebeechogenität verursachen (10, 51). Um die zugrundeliegenden Ursachen

für eine Hyperechogenität der Substantia nigra näher zu beleuchten, und um eine Assoziation mit der Pathogenese des idiopathischen Parkinsonsyndroms herstellen zu können, bieten Postmortem-Studien erste vielversprechende Hinweise für einen Zusammenhang zwischen Anhebung des Echsignals der Substantia nigra und pathomorphologischen Gewebsveränderungen der Substantia nigra. In einer Studie von Berg et al. (15) konnte ein enger Zusammenhang zwischen Gewebseisenkonzentration und Echogenitätsanhebung der Substantia nigra nachgewiesen werden. Da Ablagerungen bestimmter Eisenformen in den Basalganglien in der Ätiopathogenese des idiopathischen Parkinsonsyndroms eine entscheidende Rolle spielen (11, 44, 70, 71), könnte man somit einen pathogenetischen Zusammenhang zwischen Eisenablagerungen, Hyperechogenität der Substantia nigra und einer potentiellen Entwicklung eines idiopathischen Parkinsonsyndroms sehen.

Eine herausragende Rolle im Krankheitsprozess kommt insbesondere den Ablagerungen von Ferritinmolekülen in der Substantia nigra zu. Dabei stellt Ferritin das wichtigste intrazelluläre Eisen bindende Protein in der Substantia nigra dar. Ferritin gliedert sich in einen Kern aus gebundenem Eisen und einer Kette aus H- und L-Ferritin. Durch Aktivierung der Mikroglia wird aus der gebundenen Form die ungebundene toxisch-zytosolische Form synthetisiert. Diese Umwandlung des Eisens führt zu oxidativem Stress im Neuron mit Freisetzung von Sauerstoffradikalen, die wiederum unausweichlich zum Zelltod führen.

Bei Parkinson-Patienten findet man gehäuft diese aktivierten immunreaktiven Mikroglia inmitten gesunder pigmentierter dopaminerger Zellen (7). Diese Feststellung könnte auf eine entzündliche Komponente in der Genese des idiopathischen Parkinsonsyndroms hindeuten.

Ein anderes wichtiges Eisen bindendes Protein stellt das Neuromelanin dar. Während des normalen Alterungsprozesses steigt der Neuromelaningehalt in der Substantia nigra an. Im Gegensatz zu gesunden alternden Menschen kommt es bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom hingegen zu einem Abfall des Neuromelaningehaltes (7).

Bestätigt durch neuropathologischen Studien scheint die Ursache dieses Abfalls im Verlust pigmentierter Zellen im frühen Krankheitsprozess des idiopathischen Parkinsonsyndroms zu liegen (7).

5.2. Atemtest

Autonome Störungen gehören zum einen zu den häufigen Begleitsymptomen des idiopathischen Parkinsonsyndroms und zum anderen zu den Symptomen, die bereits schon vor der Manifestation der klassischen motorischen Symptome in Erscheinung treten.

Ursache hierfür ist die weite Verbreitung von Zelluntergängen und das Auftreten von Lewy-Körperchen in ganz unterschiedlichen Anteilen des zentralen und peripheren Nervensystems. So wurde eine Beteiligung am Krankheitsprozess für das Dienzephalon, den Hypothalamus, den Locus coeruleus, die Formatio reticularis, die Raphekerne, den Edinger-Westphal-Kern, den Nucleus ambiguus, den Nucleus basalis Meinert, den dorsalen Vagus Kern, sympathische Ganglien, gastrointestinale, urogenitale und kardiovaskuläre Plexus nachgewiesen (84).

Gastrointestinale Störungen spielen eine zentrale Rolle unter den autonomen Beeinträchtigungen beim idiopathischen Parkinsonsyndrom. Dabei handelt es sich hauptsächlich um Schluckstörungen und eine verzögerte Magen- und Darmentleerung.

Störungen der Magenentleerung führen bei Parkinson-Patienten zu subjektiven Beschwerden wie Sodbrennen, Völlegefühl, Übelkeit, Appetitlosigkeit und Herzdruck.

Nach Edwards et al. (36) klagten ungefähr 45% der Patienten über eben genannte Beschwerden. Durch funktionsszintigraphische Untersuchungen ließ sich bei diesen Kranken eine verzögerte Magenentleerung objektivieren (4).

Störungen der Darmentleerung treten bei 60-70% der Patienten sowohl im Verlauf der Erkrankung als auch bereits vor Beginn der motorischen Symptomatik in Erscheinung (57, 60). Im Vergleich dazu geben nur 28% der gesunden Bevölkerung eine bestehende Obstipationssymptomatik an (60).

Neben der Obstipationssymptomatik klagten Erkrankte ebenso über Erschwernisse bei der Defäkation. Ursächlich für diesen Beschwerdekomples ist zum einen eine verlängerte Kolontransitzeit und zum anderen eine paradoxe Kontraktion des Musculus sphincter ani externus kombiniert mit einem reduzierten Defäkationsreflex (84).

Die Verlängerung der Kolontransitzeit lässt sich mit Hilfe röntgenologischer Marker erfassen, die oral aufgenommen werden. Mit diesem Verfahren haben Jost und Schimrigk (57) bei 80% der von ihnen untersuchten Parkinson-Patienten eine deutlich verlängerte Transitzeit nachweisen können. Bereits an diesem Punkt muss darauf hingewiesen werden, dass die von Jost und Schimrigk (57) ermittelte Transitzeit nicht mit der in unserer Studie gemessenen oro-zökale Transitzeit gleichzusetzen ist. Die von Jost und Schimrigk (57) ermittelte Kolontransitzeit bezieht sich auf die gesamte Magen-Darmpassage; die von uns ermittelte oro-zökale Transitzeit bezieht sich nur auf den oberen Gastrointestinaltrakt, d.h. vom Mund

bis zum Zökum. Die gewonnenen Werte sind somit nicht vergleichbar. Dennoch sind beide Verfahren geeignet, eine potentielle Störung der Magen-Darmpassage aufzuklären.

Edwards et al. (36) fanden zudem bei 52% der Parkinson-Patienten eine vorliegende Schluckstörung. Im Vergleich dazu hatten lediglich 6% der gesunden Kontrollen ebenfalls eine Schluckstörung aufzuweisen.

5.2.1. Schluckstörungen

Die Veränderungen im Bereich des dorsalen Vaguskerne verursachen vermutlich eine Dysfunktion der für den Schluckvorgang wichtigen Muskelgruppen und der Ösophagusmotilität. Dabei handelt es sich beim Schluckvorgang um ein komplexes Manöver, bei dem verschiedene Muskelgruppen des Pharynxapparates von zentral koordiniert werden (29, 53, 86).

Der zugeführte Bolus wird zunächst geformt und mit Speichel vermischt. Der Bolus wird daraufhin in die Mitte der Zunge bewegt, um danach mit Hilfe der Zunge an den harten Gaumen gepresst zu werden, und um somit vom Oropharynx in den Pharynx geschleust zu werden (37). Dabei sind zeitgleiche Aktionen der Pharynx- und Gaumenmuskulatur erforderlich, um sicherzustellen, dass der Bolus durch den Pharynx -vorbei an den verschlossenen oberen Luftwegen- in den Ösophagus gelangt. Teil dieses Vorgangs ist der obere Ösophagussphinkter, der den Eintritt des Bolus in den Ösophagus ermöglicht. Dieser verschließt sich wieder unmittelbar nachdem sich die Ösophagusperistaltik eingestellt hat (28, 54, 58).

Im Anschluss an die gerade beschriebene oro-pharyngeale Phase folgt die ösophageale Phase, die sich aus der sich ausbreitenden Peristaltik zusammensetzt.

Die Koordination von Muskelrelaxation und Kontraktion des unteren Ösophagussphinkters, und die Triggerung der Peristaltik wird über die luminale Dehnung des Ösophagus gesteuert. Diese Vorgänge gewährleisten den Eintritt des Bolus in den Magen, minimieren den gastro-ösophagealen Reflux und bieten eine gastro-ösophageale Clearance.

Kontrolliert wird dieser komplexe Schluckvorgang auf verschiedenen Ebenen. Zu diesen Kontrollstationen zählen das ZNS, autonome Reflexbögen, intramurale Nervenplexus und die intrinsische Aktivität der Ösophagusmuskulatur (68).

Das zentrale Schluckzentrum, bestehend aus den Nuclei tractus solitarii und den Kernen der Formatio reticularis, integriert die afferenten Impulse der peripheren Rezeptoren der Mundhöhle, des Pharynx und des Ösophagus mit den Afferenzen übergeordneter Zentren.

Über die Hirnnerven für die Kau- und Schlundmuskulatur und über autonome Efferenzen steuert das zentrale Schluckzentrum den Schluckvorgang.

Zieht man die Komplexität dieses Vorganges genauer in Betracht, so wird deutlich, dass bereits geringfügige Störungen des gesamten Gefüges verschiedenartige Beeinträchtigungen des Schluckvorgangs verursachen können.

Bushmann et al. (26) beschrieben eine Reihe von Störungen bei Parkinson-Patienten, die den Schluckakt betreffen. Dazu gehören Kontrollstörungen der Zungenmotilität, Stase der Nahrung im Bereich der Sulci anterior und lateralis und repetitive unwillkürliche Regurgitationen mit Aspirationsgefahr.

Silbinger et al. (86) wiesen in ihrer Studie auf ähnliche Beobachtungen bei Parkinson-Patienten hin. Besonders fiel eine pharyngeale Dysmotilität und eine Dysfunktion des oberen Ösophagusphinkters auf.

Pathophysiologisch ist für die gestörte Funktion der Zungen- und Pharynxmotilität die Bradykinese und der Rigor als Ursache anzusehen (33).

Ebenso findet man bei Parkinson-Patienten gehäuft Störungen der Ösophagusperistaltik, die auf eine gestörte neuromuskuläre Funktion, eine Degeneration des dorsalen Vaguskerne und einer peripheren Abnahme der Dopaminkonzentration zurückzuführen sind (23, 39).

Qualmann et al. (77) fanden in ihrer Studie sogar Lewy-Körperchen in den peripheren Plexus myentericus des Ösophagus bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom, die vor allem im Bereich des unteren Ösophagusphinkters in Erscheinung treten. Eadie et al. (34) vermuteten aus diesem Grund, dass die von Parkinson-Patienten häufig beschriebenen Beschwerden, wie Sodbrennen und Herzdruck als Hinweise für einen vorliegenden Reflux, auf eine bestehende Depletion dopaminerger Zellen im Bereich des unteren Ösophagusphinkters zurückzuführen sind.

Interessant bei den Schluckstörungen ist hierbei, dass lediglich die Störung des unteren Ösophagusphinkters eine von den Patienten wahrnehmbare Symptomatik verursacht, wohingegen eine bereits früh auftretende Dysfunktion des oberen Ösophagusphinkters keine spürbare Beschwerdesymptomatik bei den Patienten auslöst (38).

Zieht man nun die Erkenntnisse von Braak et al. (22) in Betracht, so könnte man vermuten, dass speziell die beschriebenen komplexen pathophysiologischen Veränderungen im Bereich des Ösophagus, die offensichtlich nicht immer mit einer subjektiv empfundenen Symptomatik korrelieren, schon in einem präklinischen Stadium auftreten, d.h. noch bevor die klassischen motorischen Symptome des idiopathischen Parkinsonsyndroms in Erscheinung treten. Da bereits im Stadium I nach Braak eine Infiltration des dorsalen Vaguskerne mit Lewy-Körperchen vorzufinden ist, resultieren höchstwahrscheinlich daraus die komplexen

Störungen während des Schluckaktes. Daraus lässt sich folgern, dass bereits vor den motorischen Symptomen Beschwerden im Bereich des gesamten Gastrointestinaltraktes entstehen können. Diese sind allerdings zum einen sehr unspezifisch und sicherlich auch durch andere pathophysiologische Mechanismen erklärbar, wie z.B. kongenitale (Zenker'sches Divertikel), entzündliche (Gastritis) oder neoplastische (Ulcus ventriculi et duodeni) Veränderungen, und sie sind zum anderen auch nicht immer von den Patienten wahrnehmbar.

In unserer Studie gaben neun Probanden ohne neurologische Störungen rezidivierendes Sodbrennen an. Von diesen wiesen vier einen Morbus Parkinson typischen Sonographiebefund im Bereich der Substantia nigra auf. Es wäre sicherlich zu früh, aus dieser Beobachtung heraus Rückschlüsse auf ein sich möglicherweise entwickelndes Parkinsonsyndrom zu ziehen, dennoch ist festzuhalten, dass eine potentielle Korrelation zwischen Parkinson-typischem Sonographiebefund und gastro-ösophagealer Dysfunktion bestehen könnte.

Diese interessanten Beobachtungen sollten zukünftig in longitudinalen, prospektiven Studien näher untersucht werden.

5.2.2. Magenentleerungsstörung

Die vorrangige motorische Funktion des Magens besteht darin, Nahrung zur intestinalen Verdauung vorzubereiten. Der Magenfundus untersteht vagaler Kontrolle. Durch Kontraktionen des Magencorpus und durch koordinierte motorische Kontraktionen im Antrum, Pylorus und Duodenum wird das Durchmischen des Nahrungsbreis und letztendlich die vollständige Entleerung des Magens ins Duodenum erreicht.

In einer Studie von Evans et al. (38), in der eine Population von älteren Menschen mit Magenentleerungsstörungen untersucht wurde, hatten 55% der untersuchten Patienten ein idiopathisches Parkinsonsyndrom, was vermuten lässt, dass Magenentleerungsstörungen gehäuft bei Parkinson-Patienten vorkommt. Eine verzögerte Magenentleerung ist mit einem postprandialen Völlegefühl, Übelkeit und Erbrechen assoziiert.

Letztendlich ist es allerdings äußerst schwierig, die Ursache für die genannten Symptome bei Parkinson-Patienten exakt zu evaluieren, da die verordnete Medikation eben diese Symptome ebenfalls in nicht unerheblichem Maße hervorrufen kann (37).

5.2.3. Darmentleerungsstörung

Zur Stuhlexpulsion müssen zunächst die Fäzes durch den Kolonrahmen befördert werden. Die Ausscheidung erfolgt durch koordinierte Muskelkontraktionen des Rektums, des Sphinkter

ani internus und externus, der Beckenbodenmuskulatur, der abdominellen Muskulatur und des Zwerchfells.

Obstipation entsteht infolge verlängerten Verweilens des Stuhls im Dickdarm mit seltener, verminderter und erschwerter Entleerung des oft verhärteten Stuhls. Die normale Dickdarmpassage beträgt drei Tage, sodass eine Stuhlfrequenz von 2-3mal pro Woche bei Parkinson-Patienten, die eine verzögerte Transitzeit im gesamten Dickdarmbereich aufweisen, als normal anzusehen ist.

Aufgrund der Fortschritte im Verständnis der Kolonmotilität und der komplexen Vorgänge während der Defäkation kamen zwei Definitionen der Obstipation zustande (37):

1. „Slow transit obstipation“
2. „Outlet-type-obstipation“

Bei der ersten Obstipationsform liegt die Ursache in einer verlängerten Kolontransitzeit der Fäzes. Bei Parkinson-Patienten können in der Darmwand (Plexus myentericus) degenerierte dopaminerge Neurone mit Lewy-Körperchen nachgewiesen werden. Es wird ferner vermutet, dass dystone Muskelverspannungen des Beckenbodens und der Bauchwand an der Ausprägung der Obstipation beteiligt sind.

Bei der zweiten Form liegt eine Störung im Bereich des komplexen Defäkationsprozesses zugrunde.

Eadie und Tyrer (34) beschrieben bei 50% der von ihnen untersuchten Parkinson-Patienten eine vorliegende Obstipationssymptomatik, während in der Kontrollgruppe lediglich 13% über eine Obstipation klagten. Einige Fallberichte konnten schwere Ausmaße der Obstipation bei Parkinson-Patienten zeigen, die zum Teil in einer akuten Ileussyptomatik endeten (27, 63). Anzumerken hierbei ist allerdings, dass bei bereits erkrankten Patienten die Einnahme anticholinergere Medikamente kombiniert mit einer verminderten Flüssigkeitsaufnahme und unzureichender körperlicher Bewegung, die aus den motorischen Symptomen des idiopathischen Parkinsonsyndroms resultiert, zu einer solch ausgeprägten Symptomatik führen kann.

Kupsky et al. (62) identifizierten bei einigen Parkinson-Patienten mit einem Megakolon Lewy-Körperchen in der Darmwand. Daraus folgerten sie, dass das Auftreten dieser Lewy-Körperchen schon vor der Manifestation der klassischen motorischen Symptome hinweisend für die Existenz eines präklinischen Stadiums des idiopathischen Parkinsonsyndroms sei, bei

dem sich die enterale Infiltration mit Lewy-Körperchen in Form einer Obstipationssymptomatik bemerkbar macht.

Dies würde die von Braak erstellte neuropathologische Stadieneinteilung des idiopathischen Parkinsonsyndroms (22) unterstützen, in der sich in den Stadien I und II (präklinische Stadien) die synukleopathischen Veränderungen zunächst noch auf den dorsalen Vagus kern, die Bulbi olfactorii, die Raphekerne, die Formatio reticularis und den Locus coeruleus erstrecken. Offensichtlich existieren nicht nur periphere enterale Lewy-Körperchen-Infiltrate, sondern gleichermaßen auch zentrale Infiltrate von Kerngebieten, die in der Steuerung der gastro-intestinalen Funktion eine wichtige Rolle spielen.

Geht man nun davon aus, dass diese zentralen und peripher-enteralen synukleopathischen Veränderungen bereits vor der Erstmanifestation der Parkinson-typischen motorischen Symptomatik auftreten, und diese sogar zu Störungen der Darmpassage führen, so könnte man tatsächlich die verlängerte Kolontransitzeit als frühdiagnostischen Marker heranziehen.

In unserer Studie wies allerdings nur ein Proband mit Parkinson-typischem Sonographiebefund eine bestehende Obstipationssymptomatik auf. Diese ließ sich allerdings mit dem von uns angewandten Testverfahren nicht objektivieren. Insgesamt war die Verteilung von diagnostizierter verlängerter oro-zökaler Transitzeit zwischen der Probandengruppe mit Parkinson-typischem Sonographiebefund und der Kontrollgruppe mit unauffälligem Sonographiebefund der Substantia nigra gleich. Vorausgesetzt, dass mittels transkranieller Sonographie Risikopatienten detektiert werden können, konnten wir allerdings mit dem Lactulose-H₂-Atemtest keine für die präklinischen Stadien des idiopathischen Parkinsonsyndroms typischen Veränderungen der Darmpassage in Korrelation mit einem Parkinson-typischen Sonographiebefund nachweisen.

Als Ursache hierfür könnte natürlich zunächst angenommen werden, dass zum einen die transkranielle Sonographie keinen Marker für die mögliche Entwicklung eines Parkinsonsyndroms darstellt, selbst wenn diese Veränderung im Bereich der Substantia nigra bei 91% der Patienten nachweisbar ist, und somit auch keine direkte Korrelation zwischen Sonographiebefund und verlängerter oro-zökaler Transitzeit bestehen kann. Zum anderen kann die fehlende Korrelation sicherlich auch in dem Atemtestverfahren selbst begründbar sein.

Zwar ist der Lactulose-H₂-Atemtest ein relativ unkompliziertes, kostengünstiges und vor allem nicht-invasives Testverfahren zur Ermittlung der oro-zökalen Transitzeit, es birgt hingegen einige nicht vollständig ausschließbare Fehlerquellen in sich. Störfaktoren, die bei der Interpretation des Testergebnisses berücksichtigt werden müssen, können zu falsch positiven oder falsch negativen Ergebnissen führen (siehe Kapitel 3). Zwischen den einzelnen

Individuen besteht eine große Varianzbreite hinsichtlich der oro-zökalen Transitzeit, wohingegen die intraindividuelle Varianz konstant ist (94). Ferner bedingen in der Literatur unterschiedlich hohe Laktulosedosen auch unterschiedliche Normwerte der oro-zökalen Transitzeit. Im Durchschnitt wird zwar ein Wert zwischen 60-120 Minuten angegeben, dennoch fehlt bislang ein einheitlicher Normwert und ein Konzept für ein einheitliches Vorgehen (94).

Ebenso ist kritisch anzumerken, dass nicht jeder Mensch die für die Testung notwendigen H₂-produzierenden Bakterienstämme aufweisen kann. Die Häufigkeit der Non-H₂-Responder wird in der Literatur mit etwa 2-5% angegeben (20, 21). Der Anteil der Low-H₂-Responder mit H₂-Anstiegen bis 10 ppm ist mit rund 20% beträchtlich. Es existiert zudem eine intermediäre Form der H₂-produzierenden Bakterienstämme, die nur zeitweise H₂ produzieren (94). Sowohl die Non-Responder als auch die Low-Responder, sowie die Individuen mit der intermediären Bakterienform, können in der Testung fälschlicherweise eine prolongierte oro-zökale Transitzeit aufweisen, obwohl sie eigentlich eine normale Darmpassage hätten. Dies stellt eine nicht ausschließbare Fehlerquelle dar, die auch zu einer möglichen Verfälschung unserer Testergebnisse beigetragen haben könnte. Somit sind die von uns ermittelten verlängerten oro-zökalen Transitzeiten kritisch zu betrachten.

Weiterhin gibt es keine einheitliche Vorgabe der Dosishöhe der verabreichten Lactulose. Die Dosis variiert zwischen 10-20 g (94). Dabei ist zu beachten, dass die verabreichte Laktulosedosis die oro-zökale Transitzeit beeinflusst. Ursache hierfür ist der osmotische Effekt der Lactulose, der mit steigender Dosis zu einer Verkürzung der oro-zökalen Transitzeit führt (94). Da die routinemäßig und auch in unserer Studie verabreichte Dosis 25 g Lactulose beträgt, ist somit eine Häufung von verkürzten Transitzeiten bei eigentlich normaler oro-zökaler Transitzeit bzw. eine Häufung von normalen Transitzeiten bei eigentlich prolongierter Transitzeit in unserer Studie zu erwarten. Dies könnte dazu geführt haben, dass die Probanden mit verlängerter oro-zökaler Transitzeit nicht detektiert werden konnten. Vielleicht würden durch die Verwendung einer niedrigeren Laktulosedosis mehr Probanden mit prolongierter Transitzeit in Erscheinung treten, und vielleicht hätte sich dadurch ein signifikanter Unterschied bezüglich einer verlängerten oro-zökalen Transitzeit zwischen beiden Probandengruppen ergeben.

Ein weiteres Problem, das auftaucht, ist, dass die Transitzeit nicht einheitlich definiert ist. In einer Studie ist die oro-zökale Transitzeit als Intervall von der Ingestion des Mahls bis zum ersten von drei konsekutiven H₂-Anstiegen (ppm) definiert. Der Anstieg beträgt mehr als 5 ppm des ermittelten Basalwertes (46). Eine zweite Definition beschreibt die oro-zökale

Transitzeit als Intervall von der Ingestion einer Mahlzeit bis zu einem Anstieg der H₂-Konzentration um mehr als 10 ppm gegenüber dem gemessenen Basalwert.

In einer weiteren Studie wird die oro-zökale Transitzeit als das Intervall von der Ingestion des Mahls bis zu dem Zeitpunkt, da die H₂-Werte mehr als 50% über dem Mittelwert der H₂-Konzentration bei 90 und 120 Minuten angestiegen ist, definiert (3).

Diese zum Teil verwirrenden Definitionen tragen zusätzlich zu den unterschiedlichen Angaben bezüglich der Normwerte der oro-zökalen Transitzeit in der Literatur bei.

In einer Studie von Masahiko et al. (65) wurden die oro-zökalen Transitzeiten -ausgewertet nach Definition eins und Definition zwei- mit der oro-zökalen Transitzeit, die durch ein radiologisches Verfahren (Doppelkontrastuntersuchung mit Barium-Brei) ermittelt wurden, verglichen. Wurde die Bewertung der oro-zökalen Transitzeit per Definition eins durchgeführt, so gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der radiologischen Methode und dem Atemtest; wurde hingegen die oro-zökale Transitzeit nach Definition zwei bewertet, konnte ein signifikanter Unterschied zwischen radiologischer Methode und dem H₂-Atemtest evaluiert werden. Daraus lässt sich die Schlussfolgerung ziehen, dass trotz der großen methodischen Fehlerquellen der Lactulose-H₂-Atemtest ein probates Mittel in der Evaluation oro-zökaler Transitzeiten darstellt, zumal es nicht-invasiv ist und verglichen mit der radiologischen Methode ohne Strahlenbelastung auskommt. Dies trifft allerdings nur zu, sofern die erste Definition der oro-zökalen Transitzeit zur Anwendung kommt (65).

Problematisch ist ferner, dass zum einen eine potentielle bakterielle Kontamination des oberen Gastrointestinaltraktes nicht im voraus auszuschließen ist und somit Einfluss auf das Testergebnis nehmen kann, und zum anderen, dass ein inkonstantes Vorhandensein H₂-produzierender Bakterienstämme ebenso zu einer Verfälschung des Befundes beitragen kann. Speziell in der Evaluation prolongierter Transitzeiten bei klinisch inapparenten Probanden sollte besser auf eine sensitivere, wie der Doppelkontrastaufnahme des Abdomens nach Bariumbrei-Schluck oder die von Jost und Schimrigk (57) angewandte Methode mit radioaktiv markierten Pellets, zur Anwendung kommen. Andererseits ist es ethisch sicherlich nicht gerechtfertigt, freiwillige, lediglich im transkraniellen Ultraschall bildgebend auffällige Probanden, einer Untersuchung mit ionisierender Strahlung zu zuführen, um herauszufinden, ob diese eine den präklinischen Stadien des idiopathischen Parkinsonsyndroms zuordenbare Darmpassagestörung aufweisen.

5.3. Riechtest

Seit mehr als 30 Jahren ist bereits bekannt, dass das Riechvermögen bei Parkinson-Patienten gestört ist. Obwohl die Störung des Riechvermögens aus pathologischer, psychologischer, neurophysiologischer und genetischer Sicht beleuchtet wurde, ist bisher noch unklar, welches Agens ursächlich für den partiellen bis kompletten Riechverlust bei etwa 80% der Parkinson-Patienten ist (49). Das Riechvermögen bei Parkinson-Patienten ist auf mehreren Ebenen gestört: zum einen liegt eine Störung der Geruchsschwelle, der Geruchsidentifikation und der Geruchsdiskrimination vor (88), zum anderen findet man eine Latenzverlängerung des evozierten olfaktorischen Potentials (88). Zusätzlich zur Störung der sensorischen Integrität ist auch die motorische Komponente (Transport der eingeatmeten Luftpartikel) gestört (88).

Da die Geschmacksempfindung wesentlich durch den Geruch mitbestimmt wird, klagen die Patienten meist über einen verminderten Geschmack.

Differentialdiagnostisch abzuklären ist dennoch immer, ob einer vorliegenden Riechstörung/ Geschmacksstörung auch eine andere Ursache zugrunde liegen könnte (Infekte im Nasopharyngealraum, vorangegangene Schädelbasisfrakturen).

Auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen, wie Alzheimer-Demenz und Chorea Huntington, sind Riechstörungen häufig. In einer von Meshulam et al. (66) durchgeführten Metaanalyse konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom und den Patienten mit Morbus Alzheimer bezüglich einer gestörten Riechempfindung nachgewiesen werden. Bei beiden Erkrankungen liegt eine Vielzahl gleicher neuropathologischer Aspekte vor, wie z.B. eine reduzierte Konzentration der Cholin-Azetyltransferase in unterschiedlichen Hirnregionen (87), eine dopaminerge Dysfunktion (19) und Veränderungen in mesolimbischen Arealen (Ncl. accumbens, Bulbi olfactorii).

Wichtig für die differentialdiagnostische Abklärung können neuere Hinweise sein, dass bei der Multisystematrophie (MSA), der progressiven supranukleären Ophthalmoplegie (PSP) und der kortikobasalen Degeneration (KBD) nur selten olfaktorische Störungen anzutreffen sind (64).

Zur Testung des olfaktorischen Systems gibt es verschiedene Möglichkeiten. Zu den in der Literatur am häufigsten beschriebenen zählen die Bestimmung des olfaktorischen Potentials, der im anglo-amerikanischen Raum verwendete „University of Pennsylvania smell identification test“ („UPSIT“-Riechtest) und der im europäischen Raum am meisten genutzte „Sniffin Sticks“-Riechtest.

Der „UPSIT“-Riechtest beinhaltet 40 Kratz- und Riechstifte mit jeweils unterschiedlichem Duftinhalt und einer zu jeder Duftprobe gehörigen vierzeiligen Multiple-Choice-Auswahlhilfe. Da dieser Riechtest allerdings nur die Geruchsidentifikation und nicht die Diskrimination und Geruchsschwelle testet, ist, um eine Riechstörung als potentiell Frühsymptom des idiopathischen Parkinsonsyndroms zu detektieren, die Anwendung einer aufwendigeren olfaktorischen Untersuchung (z.B. „Sniffin Sticks“, evoziertes olfaktorisches Potential) nötig.

Der in unserer Studie verwendete „Sniffin Sticks“-Riechtest konnte keine neuen Erkenntnisse in Bezug auf ein gestörtes Riechvermögen im Vergleich von der Probandengruppe mit Parkinson-ähnlichem Sonographiebefund und der Kontrollgruppe erbringen. Auf allen drei getesteten Ebenen, d.h. auf der Ebene der Riechschwelle, der Geruchsdiskrimination und der Geruchsidentifikation, gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Ursächlich hierfür könnte sein, dass die transkranielle Sonographie der Substantia nigra als frühdiagnostisches Instrument nicht geeignet ist, und dass die Echogenitätsanhebung der Substantia nigra lediglich einen Zufallsbefund und keinen frühdiagnostischen Marker für die Entwicklung eines idiopathischen Parkinsonsyndroms darstellt. Andererseits besteht auch die Möglichkeit, dass die von uns ausgewählte Stichprobe zu klein war. Vielleicht würde bei einem größeren Probandenkollektiv ein signifikanter Unterschied bezüglich des Riechvermögens evaluierbar sein. Auch bleibt es abzuwarten, wie viele der von getesteten Probanden tatsächlich erkranken, und wenn ja, ob diese erst im späteren Verlauf der Erkrankung ein olfaktorisches Defizit entwickeln.

Dennoch ist bemerkenswert, dass eine beträchtliche Anzahl an Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom in der Krankheitsanamnese bereits vor Beginn der motorischen Symptome eine Riechstörung respektive Geschmacksstörung angeben (67). Allein 38% der von Müller et al. (67) untersuchten IPS-Patienten berichteten über einen signifikanten Riechverlust, der im Mittel drei Jahre vor den ersten motorischen Symptomen der Erkrankung bemerkt wurde.

Berendse et al. (8) konnten in einer kürzlich veröffentlichten Untersuchung darlegen, dass die Angehörigen von IPS-Patienten, welche ein schlechtes Riechvermögen aufweisen, eine höhere Wahrscheinlichkeit zur späteren Entwicklung eines IPS zeigen als Angehörige, bei denen die Riechleistung normal war.

Übereinstimmend mit Postmortem-Untersuchungen (75) kann durch den Nachweis eines generalisierten Verlustes der verschiedenen olfaktorischen Funktionen eine Schlüsselrolle des Bulbus olfactorius in diesem Prozess sicher angenommen werden. Da die degenerativen Veränderungen im Bulbus olfactorius annehmbar sehr früh erfolgen, rückt ein neues,

modernes Verfahren neben den bereits klinisch bewährten Riechtestverfahren immer mehr in den Vordergrund. Die magnetresonanztomographische Ausmessung des Volumens des Bulbus olfactorius stellt ein bildgebendes Verfahren dar, das im Gegensatz zu der Riechtestung keine funktionelle Beeinträchtigung des Riechempfindens nachweist, sondern versucht, ein morphopathologisches Korrelat im frühen Krankheitsprozess, ähnlich den Zielen der transkraniellen Sonographie und der T2-Relaxationszeitmessung im Bereich der Substantia nigra, zu detektieren (98). In der Tat stellte sich bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom im Mittel ein kleineres Gesamtvolumen (108 mm^3) der Bulbi olfactorii im Vergleich zu Gesunden (119 mm^3) dar (98).

Selbst wenn viele Studien Hinweise für Störungen des Riechvermögens als potentiellen frühdiagnostischen Marker anführen, bleibt letztendlich noch vieles diesbezüglich unklar. Bislang unbeantwortet bleiben die Fragen, inwieweit sich Korrelate des Riechvermögens im Verlauf des IPS verändern, und wie die Veränderung der Beschwerdesymptomatik des IPS mit den Veränderungen des Riechvermögens korrelieren.

5.4. T2-Relaxationszeitmessung

Die Kernspintomographie stellt eine relativ einfache und sichere in-vivo-Technik dar, die in der Differentialdiagnostik des idiopathischen Parkinsonsyndroms von unschätzbarem Wert ist. Dabei spielt die Kernspintomographie eine große Rolle im Ausschluss von Infarktzone im Bereich der Basalganglien, Blutungen, Verkalkungen (Fahr-Syndrom) und Hydrozephalus, die alle Parkinson-ähnliche Symptome hervorrufen können.

In letzter Zeit weitet sich die Bedeutung der Kernspintomographie von der Rolle des differentialdiagnostischen Instruments auf die eigentliche Diagnostik des idiopathischen Parkinsonsyndroms aus.

Diese Entwicklung steht im Zusammenhang mit modernen Sequenztechnologien und deren Fähigkeit, eisenhaltiges Gewebe darzustellen. Eisen führt in der bildgebenden Diagnostik zu einer Reduktion der T2-Relaxationszeit und einer Verminderung der Signalintensität, die in Tomographen mit hoher Feldstärke (1.5 Tesla) in Spin-Echo und Gradientenecho-Sequenzen ermittelt werden kann (70).

In gesunden Individuen und wahrscheinlich in allen Säugetieren kann Eisen in spezifischen Hirnarealen lokalisiert werden (40, 47, 51). Dabei repräsentieren der Globus pallidus, der Nucleus ruber und die Substantia nigra pars reticularis die Regionen mit der höchsten Eisenkonzentration. Histologisch kann diese Feststellung mit Hilfe des „Perls' stain“ für eisenhaltiges Gewebe untermauert werden (31, 51). Durch diese histologische Technik kann Eisen auch im Putamen, im Nucleus caudatus und sogar in der weißen Substanz detektiert werden. Es ist bemerkenswert, dass die Signalveränderungen in den kernspintomographischen Sequenzen (Reduktion der T2-Relaxationszeit und T2-Signalintensität) genau in diesen Regionen vorzufinden sind.

In einer Studie von Olanow et al. (69) wurde evaluiert, inwiefern diese Eisenablagerungen altersassoziiert auftreten. Dabei fanden sie bei Neugeborenen noch keine bildgebend nachweisbaren Veränderungen in den oben genannten Hirnarealen. Daraus folgerten sie, dass Eisenablagerungen zum Zeitpunkt der Geburt noch nicht nachweisbar sind. Ab dem ersten bis zweiten Lebensjahr treten erstmals nachweisbare Veränderungen in der Signalgebung im Sinne einer Signalthypointensität innerhalb der Substantia nigra pars reticularis, im Nucleus ruber und im Globus pallidus auf. Bis zur dritten Lebensdekade kommt es zu einer graduellen Zunahme dieser Signalveränderungen. Bis zur sechsten Lebensdekade bleiben diese bildgebenden Signalveränderungen konstant und nehmen erst ab der siebten Lebensdekade wieder zu.

Eine ähnliche Dynamik findet man auch bei Untersuchungen der Signalgebung der Substantia nigra im transkraniellen Ultraschall (52). Im Gegensatz zur Kernspintomographie können mittels transkranieller Sonographie bereits bei Neugeborenen Veränderungen im Bereich der Substantia nigra im Sinne einer Hyperechogenität detektiert werden, welche allerdings wieder innerhalb der ersten Lebensjahre verschwindet. Beobachtet man diese Kinder weiter, weisen im Alter zwischen 10-16 Jahre noch 17% der Kinder eine hyperechogene Substantia nigra auf. Diese Beobachtungen können durch eine Postmortem-Studie von Hallgren und Sourander (47) erklärt werden. Histologisch konnten sie an 17 verstorbenen Kindern eine Anhäufung von Non-Hämin-Eisen in der Substantia nigra in der ersten Lebensdekade nachweisen. Diese Feststellung begründet zwar die Ergebnisse der transkraniellen Sonographie bei Kindern, steht allerdings im Gegensatz zu den kernspintomographischen Ergebnissen von Olanow et al. (69), die aufgrund der fehlenden Signalhypointensität bei Neugeborenen auf eine normale und nicht gesteigerte Eisenkonzentration innerhalb der Substantia nigra zum Zeitpunkt der Geburt schließen.

Ursächlich für diese Diskrepanz könnte zum einen möglicherweise das unterschiedliche Probandenkollektiv sein, zum anderen könnte man auch annehmen, dass die quantitative Bestimmung der Eisenkonzentration in den Basalganglien über die Signalintensität durch Olanow et al. (69) weniger sensitiv ist als die der transkraniellen Sonographie angewandt von Iova et al. (52). Vielleicht würden sich die Ergebnisse beider Studien in Bezug auf mögliche Eisenablagerungen zum Zeitpunkt der Geburt mit Hilfe einer anderen kernspintomographischen Messmethode, wie die der T2-Relaxationszeitmessung, annähern.

Ein anderes ganz spezielles Problem ist die Diskrimination von Substantia nigra pars compacta und Substantia nigra pars reticularis in der modernen Bildgebung. Bei der transkraniellen Sonographie ist es noch unmöglich, die beiden Anteile der Substantia nigra voneinander zu trennen. Trotz der hervorragenden auflösenden Eigenschaften der Kernspintomographie ist es auch hier äußerst schwierig die Pars reticularis von der Pars compacta zu differenzieren. Da sich die Ergebnisse von Olanow et al. (69) auf die Pars reticularis und die Ergebnisse von Iova et al. (52) auf beide Anteile der Substantia nigra beziehen, ist kritisch anzumerken, dass die Diskrepanz im Hinblick auf die altersabhängige Dynamik in der Signalgebung in beiden Verfahren auf der Messung unterschiedlicher Anteile der Substantia nigra beruhen könnte.

Gemeinsam ist beiden Studien dennoch der Hinweis auf eine dynamisch altersabhängige Entwicklung der durch die moderne Bildgebung indirekt anzunehmenden Eisenkonzentration im Bereich der Basalganglien. Eine altersassoziierte Eisenakkumulation kann auch

histologisch durch den „Perls’ stain“ (31, 51) oder durch biochemische Verfahren (47) untermauert werden.

Bis zum heutigen Zeitpunkt ist allerdings noch immer ungeklärt, ab wann man von einer pathologischen, d.h. nicht mehr altersabhängigen, Eisenakkumulation im Bereich der Basalganglien sprechen kann. Definitive Angaben über Normwerte unterschiedlicher Eisenspeicherformen in gesunden Gehirnen Erwachsener existieren noch nicht. In der folgenden Tabelle sind als Orientierungshilfe die Eisenverteilung von einer bestimmten Eisenform (Non-Hämin-Eisen) aufgetragen (70).

Tab.21

Verteilung von Non-Hämin-Eisen (70)

Die höchsten Konzentrationen findet man im Globus pallidus und Nucleus ruber, die niedrigsten im parietalen Kortex.

	Eisenkonzentration (mg Eisen/100 g Hirngewicht)
Globus pallidus	21.3
Nucleus ruber	19.5
Substantia nigra	18.5
Putamen	13.3
Thalamus	4.8
Weißer Substanz (frontal)	4.2
Kortex (parietal)	3.8

Die Möglichkeit, dass Alterationen in der altersabhängigen Eisenakkumulation im Zusammenhang mit der Pathogenese des idiopathischen Parkinsonsyndroms stehen, führte in den letzten Jahren zu zahlreichen MRT-Studien.

Der Mechanismus, durch den Eisen die beschriebenen Signalalterationen im MRT induziert, ist noch nicht eindeutig geklärt. Es wird angenommen, dass Eisen statistische Fluktuationen in der Magnetisierung des Ferritinmoleküls verursacht, welches einen lokalen magnetischen Gradienten und Inhomogenitäten der magnetischen Feldstärke erzeugt (25, 73, 81). Man glaubt, dass durch den Einfluss des Ferritins vermehrt freie Protonen in wasserhaltigen Molekülen entstehen, die wiederum in die Umgebung diffundieren und eine Steigerung der

Magnetisierung verursachen (70). Die Steigerung der Magnetisierung hat eine Reduktion der transversalen (T2) Relaxationszeit zur Folge. Die statistischen Fluktuationen verhalten sich wahrscheinlich proportional zum Quadrat der angelegten Feldstärke des Kernspintomographen (70). Kommt zur T2-Relaxationszeitmessung ein Kernspintomograph mit niedriger Feldstärke zur Anwendung, oder besteht lediglich eine geringe Eisenkonzentration in dem zu untersuchenden Gewebe, können wider Erwarten selbst bei Parkinson-Patienten die Ergebnisse der T2-Relaxationszeitmessung unauffällig bleiben.

Ausgehend von der Hypothese, dass die von uns untersuchten Probanden mit hyperechogener Substantia nigra sich bereits in einem frühen Stadium der Erkrankung befinden, könnte man annehmen, dass die fehlende Reduktion der T2-Relaxationszeit bei diesen Probanden, im Vergleich mit der Kontrollgruppe mit echoarmer Substantia nigra, darauf beruht, dass die Eisenkonzentration der Substantia nigra noch zu niedrig ist, um eine kernspintomographisch erfassbare Veränderung der T2-Relaxationszeit zu verursachen. Eine andere Ursache für die fehlende Korrelation zwischen einer Reduktion der T2-Relaxationszeit und einer Hyperechogenität der Substantia nigra mag darin liegen, dass sich die Substantia nigra bei unseren Probanden bei der T2-Relaxationszeitmessung als inhomogenes Gewebe präsentiert. Die breite Varianz der ermittelten Werte lässt letztendlich keine eindeutige Aussage über eine mögliche Reduktion der T2-Relaxationszeit bei den Probanden mit hyperechogener Substantia nigra zu. In der Literatur (1, 82) wird die T2-Relaxationszeit in der Regel nur an einem definierten Messpunkt innerhalb der Substantia nigra bestimmt. Dies birgt allerdings eine potentielle Fehlerquelle bei der T2-Relaxationszeitbestimmung, zieht man das Ergebnis der ANOVA-Analyse in Bezug auf die von uns gewählten Messloci in Betracht. Duguid et al. (32) vermuteten die Ursache der Inhomogenität der Substantia nigra, die sich in den stark variierenden T2-Relaxationszeitwerten widerspiegelt, in den unterschiedlichen Konzentrationen von Eisenmolekülen in den beiden Anteilen der Substantia nigra, der Pars compacta und der Pars reticularis. Ferner stellten sie die Überlegung an, dass speziell im mittleren Bereich des hypointensen Bandes (Substantia nigra) in den T2-gewichteten Sequenzen vermehrt Anteile der Pars reticularis der Substantia nigra vorzufinden sind. Dies würde erklären, weshalb in unserer Studie eine statistisch signifikante Abweichung der ermittelten T2-Relaxationszeitwerte im mittleren Bereich der Substantia nigra nachweisbar war.

Da aber im Krankheitsprozess des idiopathischen Parkinsonsyndroms nur die Pars compacta der Substantia nigra und nicht die Pars reticularis betroffen ist (30, 35, 89, 97), wirft sich die

Frage auf, ob die T2-Relaxationszeitmessung im Bereich der Substantia nigra speziell in den frühen Krankheitsstadien eine geeignete Messmethode darstellt, um diskrete morphopathologische Veränderungen der Pars compacta der Substantia nigra kernspintomographisch zu erfassen.

In einer Studie von Antonini et al. (1) konnte zwar eine Korrelation zwischen einer erhöhten Eisenkonzentration und einer Reduktion der T2-Relaxationszeit bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom nachgewiesen werden, dennoch fehlte eine positive Korrelation zwischen T2-Relaxationszeit und Dauer bzw. Schwere der Erkrankung, obwohl eigentlich anzunehmen wäre, dass die pathologische Eisenakkumulation bei Parkinson-Patienten mit Dauer und Schwere der Erkrankung, obwohl eigentlich anzunehmen wäre, dass die pathologische Eisenakkumulation bei Parkinson-Patienten mit Dauer und Schwere der Erkrankung ansteigen würde, und somit zu einer zunehmenden Reduktion der T2-Relaxationszeit führen würde (82).

Daraus kann man schließen, dass die T2-Relaxationszeitbestimmung eine noch nicht ganz ausgereifte Methode darstellt, um dynamische Veränderungen im Bereich der Substantia nigra, insbesondere in den frühen präklinischen Krankheitsstadien, zu detektieren.

Möglicherweise korrelieren andere sekundäre Veränderungen im Putamen und Globus pallidus (Abnahme der Eisenkonzentration) mehr mit Veränderungen der T2-Relaxationszeit im Sinne einer Zunahme der T2-Relaxationszeit als die primären Veränderungen (Eisenakkumulation) innerhalb der Substantia nigra im Krankheitsprozess des idiopathischen Parkinsonsyndroms.

Abschließend ist festzuhalten, dass die Bestimmung der T2-Relaxationszeit im Bereich der Basalganglien zwar eine reproduzierbare, einfach durchführbare Messmethode darstellt, aber dennoch einige Fehlerquellen in sich birgt, die zu einer kritischen Beurteilung der gewonnenen Ergebnisse führen sollte.

Bei Verwendung dieser Messmethode im Bereich der Substantia nigra wäre vielleicht aufgrund der Inhomogenität dieses Kerngebietes die Bestimmung mehrerer Messpunkte mit Mittelwertberechnung sinnvoll. Da wir in unserer Studie einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Größen der „Region of interest“ (ROI) evaluieren konnten, sollte konstant eine definierte Größe der ROI kleinen Ausmessers verwendet werden, um mögliche Partialvolumeneffekte so niedrig wie möglich zu halten.

6. Schlussfolgerung

Die Entwicklungen und Fortschritte neuer moderner bildgebender Verfahren bergen ein großes Potential für die Diagnostik und Therapie neurodegenerativer Erkrankungen in sich. Insbesondere die kernspintomographische Diagnostik mit ihrer stetig wachsenden Sequenztechnologie bietet neue Erkenntnisse über Ätiologie, Morphologie und Pathogenese neurodegenerativer Störungen.

Obwohl die in unserer Studie verwendete T2-Sequenz und die anschließende T2-Relaxationszeitbestimmung nicht die erhoffte Korrelation mit der transkraniellen Sonographie erbrachte, verspricht diese Methode dennoch potentielle morphopathologische Veränderungen im Bereich der Basalganglien zukünftig aufdecken zu können. Nicht zuletzt könnte in einem größeren und repräsentativerem Probandenkollektiv neue Erkenntnisse über frühe Pathologien im Bereich der Basalganglien gewonnen werden. Unabhängig davon gilt es noch zu klären, inwiefern die im transkraniellen Ultraschall detektierten Echogenitätsanhebungen auch tatsächlich mit der Entwicklung eines idiopathischen Parkinsonsyndroms in Zusammenhang stehen, oder ob die Veränderungen in der T2-Relaxationszeit retrospektiv betrachtet eine stärkere diagnostische Aussagekraft hinsichtlich des frühdiagnostischen Potentials besitzen. Die von uns formulierte Hypothese, dass eine echoreiche Substantia nigra ein möglicher frühdiagnostischer Marker für das idiopathische Parkinsonsyndrom sei, könnte somit in einer longitudinalen prospektiven Untersuchung widerlegt oder bestätigt werden.

Es wäre interessant herauszufinden, wie viele der von uns untersuchten Probanden mit auffälliger Substantia nigra tatsächlich ein IPS entwickeln, und ob diese eine im Vergleich zum Normalkollektiv höhere Wahrscheinlichkeit für diese Erkrankung aufweisen. Eine retrospektive Beleuchtung der tatsächlich Erkrankten und ihrer Ergebnisse in unserem Atem- und Riechtest könnte frühe Riechdefizite und Störungen der Magen-Darmmotilität bestätigen.

7. Literatur

1. Antonini A, Leenders KL, Meier D, Oertel WH, Boesiger P, Anliker M (1993) T2-relaxation time in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 43: 697-700.
2. Armbrrecht U, Bosaeus I, Gilber R, Seeberg S, Stockbruegger R (1985) Hydrogen (H₂) breath test and gastric bacteria in acid-secreting subjects and in achlorhydric and postgastrectomy patients before and after antimicrobial treatment. *Scand J Gastroenterol* 20: 805-813.
3. Armbrrecht U, Jensen J, Eden S, Stockbruegger R (1986) Assessment of orocecal transit time by means of a hydrogen (H₂) breath test as compared with a radiologic control method. *Scand J Gastroenterol* 21: 669-677.
4. Baas H, Demisch L, Fischer PA (1994) Motorische Spätkomplikationen beim Parkinsonsyndrom. Pathogenese und therapeutische Konsequenzen. In: Huffmann G, Braune HJ, Henn KH (eds.) *Extrapyramidalmotorische Erkrankungen*. Einhorn, Reinbeck, Seiten: 297-308.
5. Becker G, Seufert J, Bogdahn U, Reichmann H, Reiners K (1995) Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography. *Neurology* 45/1: 2-4.
6. Becker G, Müller A, Braune S, Büttner S, Benecke R, Greulich W, Mark G, Rieke J, Thümler R (2002) Early diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol* 249 [Suppl. 3]: III/40-III/48.
7. Behnke S, Berg D, Becker G (2003) Does ultrasound disclose a vulnerability factor for Parkinson's disease? *J Neurol* 250 [Suppl. 1]: I/24-I/27.
8. Berendse HW, Booij J, Francor CM, et al. (2001) Subclinical dopaminergic dysfunction in asymptomatic Parkinson's disease patients' relatives with a decreased sense of smell. *Ann Neurol* 50: 34-41.
9. Berg D, Becker G, Zeiler B, Tucha Q, Hoffmann E, Preier M, et al. (1999) Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound. *Neurology* 53 (5): 1026-1031.
10. Berg D, Grote C, Rausch WD, Maurer M, Wesemann W, Riederer P, Becker G (1999) Iron accumulation in the substantia nigra in rats visualized by ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 25: 901-904.
11. Berg D, Gerlach M, Youdim MB, Double KL, Zecca I, Riederer P, Becker G (2001) Brain iron pathways and their relevance to Parkinson's disease. *J Neurochem* 79: 225-236.

12. Berg D, Jabs B, Merschdorf U, Beckmann H, Becker G (2001) Echogenicity of substantia nigra determined by transcranial ultrasound correlates with severity of parkinsonian symptoms induced by neuroleptic therapy. *Biol Psychiatry* 50 (6): 463-467.
13. Berg D, Siefker C, Rupprecht-Dorfler P, Becker G (2001) Relationship of substantia nigra echogenicity and motor function in elderly subjects. *Neurology* 56 (1): 13-17.
14. Berg D, Siefker C, Becker G (2001) Echogenicity of the Substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. *J Neurol* 248 (8): 684-689.
15. Berg D, Roggendorf W, Schroder U, Klein R, Tatschner T, Benz P, Tucha O, Preier M, Lange KW, Reiners K, Gerlach M, Becker G (2002) Echogenicity of the substantia nigra: association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury. *Arch neurol* 59 (6): 999-1005.
16. Berg D, Becker G (2002) Perspectives of B-Mode Transcranial Ultrasound. *Neuroimage* 15: 463-473.
17. Bogdahn U, Becker G, Schlachetzki F (eds.) (1998) Echosignalverstärker und transkranielle Farbduplex- Sonographie. Blackwell Wissenschaftsverlag Berlin/ Wien Seiten: 52-77.
18. Bogdahn U, Becker G, Schlachetzki F (eds.) (1998) Echosignalverstärker und transkranielle Farbduplex- Sonographie. Blackwell Wissenschaftsverlag Berlin/ Wien Seiten: 183-186.
19. Bogerts B, Hantsch J, Herzer M (1983) A morphometric study of the dopamine-containing cell groups in the mesencephalon of normals, Parkinson's patients and schizophrenics. *Biol Psychiatry* 18: 951-969.
20. Bond JH, Levitt MD (1977) Use of breath hydrogen (H₂) in the study of carbohydrate absorption. *Dig Dis* 22 (4): 379-382.
21. Bond JH, Levitt MD (1978) Investigation of small bowel transit time in man utilizing pulmonary hydrogen (H₂) measurements. *J Lab Clin Med* 85: 546-555.
22. Braak H, Del Tredici K, Bratzke HJ, Hamm-Clement J, Sandmann-Keil D, Rüb U (2002) Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J Neurol* 249 [Suppl III]: III/1-III/5.
23. Bramble MG, Cunliffe J, Dellipiani W (1978) Evidence for a change in neurotransmitter affecting oesophageal motility in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 41: 709-712.
24. Brissaud E (1895) Pathogenie et symptoms de la maladie de parkinson. *Vingt-Deuxieme, Lecou*: 469-487.

25. Brittenham GM, Farrell BE, Harris JW (1982) Magnetic susceptibility measurements of human iron source. *N Engl J Med* 307: 1671-1675.
26. Bushmann M, Dobmeyer S, Leeker L, Perlmutter J (1989) Swallowing abnormalities and their response to treatment in Parkinson's disease. *Neurology* 39: 1309-1314.
27. Caplan LH, Jacobson HG, Rubinstein BM, Rotman MZ (1965) Megacolon and volvulus in Parkinson's disease. *Radiology* 85: 73-79
28. Cook IJ, Dodds WJ, Dantas RO, Trassey B, Bern MK, Lang IM, Brasseur JG, Hogan WJ (1989) Opening mechanism of the human upper esophageal sphincter. *Am J Physiol* 257: G 748-G 759.
29. Curtis DJ, Cruess DF, Dachmann AH (1985) Normal erect swallowing: normal function and incidence of variations. *Invest Radiol* 20: 717-726.
30. Dexter DT, Carayon A, Javoy-Agid F, Agid Y, Wells FR, Daniel SE, Lees AJ, Jenner P, Marsden CD (1991) Alterations in the levels of iron, ferritin and other trace metals in Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases affecting the basal ganglia. *Brain* 114: 1953-1975.
31. Drayer B, Burger P, Darwin R, Riederer S, Herfkens R, Johnson GA (1986) Magnetic resonance imaging of brain iron. *AJNR* 7: 373-380.
32. Duguid JR, De La Paz R, De Groot J (1986) Magnetic resonance imaging of the midbrain in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 159: 499-505.
33. Eadie MJ (1963) The pathology of certain medullary nuclei in parkinsonism. *Brain Res* 86: 781-792.
34. Eadie MJ, Tyrer JH (1965) Alimentary disorders in parkinsonism. *Aust Ann Med* 14: 13-22.
35. Earle KM (1968) Studies in Parkinson's disease including x-ray fluorescent spectroscopy of formalin fixed tissue. *J Neuropathol Exp Neurol* 27: 1-14.
36. Edwards LL, Pfeiffer RF, Quigley EMM, Hofman R, Balluff M (1991) Gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease. *Mov Dis* 6: 151-156.
37. Edwards LL, Quigley MM, Pfeiffer RF (1992) Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease: Frequency and Pathophysiology. *Neurology* 42: 726-732.
38. Evans MA, Triggs EJ, Cheung M, Broe GA, Creasey H (1981) Gastric emptying rate in the elderly: implications for drug therapy. *J Am Geriatr Soc* 29: 201-205.
39. Fischer RA, Ellison GW, Thayer WR, Spiro HM, Glaser GH (1965) Esophageal motility in neuromuscular disorders. *Ann Intern Med* 63: 229-248.

40. Francois C, Nguwen-Legros J, Percheron G (1981) Topographical and cytological localization of iron in rat and monkey brains. *Brain Res* 215: 317-322.
41. Furuhashi H (1998) Historical development of transcranial color-coded tomography. In: *Echosignalverstärker und transkranielle Farbduplexsonographie*. Bogdahn U, Becker G, Schlachetzki F (Hrsg.) Blackwell Wissenschaftsverlag Berlin/Wien Seiten: 3-16.
42. Garruto RM, Fukatsu R, Yanagihira R, Gajdusek DC, Hook G, Fiori CE (1984) Imaging of calcium and aluminium in neurofibrillary tangle-bearing neurons in parkinsonism-dementia of Guam. *Proc Nat Acad Sci USA* 81: 1875-1879.
43. Gasser T, Müller-Myhsok B, Wsolek ZK, Oehlmann R, Calne DB, Bonifati V, Bereznoi B, Fabrizio E, Vieregge P, Horstmann RD (1998) A susceptibility locus for PD maps to chromosome 2p13. *Nat Genet* 18: 262-265.
44. Gerlach M, Double KL, Riederer P, Hirsch E, Jellinger KA, Jenner P, Trautwein A, Youdim MB (1997) Iron in the parkinsonian substantia nigra. *Mov Disord* 12: 258-260.
45. Gibb WRG, Lees AJ (1988) The significance of the Lewy body in the diagnosis of idiopathic PD. *Neuropathol Appl Neurobiol* 15: 27-44.
46. Gilat T, Ben Hur H, Gelman-Malachi E, Terdiman R, Peled Y (1978) Alterations of the colonic flora and their effect on the hydrogen breath test. *Gut* 19: 602-605.
47. Hallgren B, Sourander P (1958) The effect of age on the non-haemin in the human brain. *J Neurochem* 3: 41-51.
48. Hauser RA, Olanow CW (1994) Magnetic resonance imaging of neurodegenerative diseases. *J Neuroimaging* 4 (3): 146-58.
49. Hawkes CH, Shephard BC, Daniel SE (1999) Is Parkinson's disease a primary olfactory disorder? (Commentary) *QJMed* 92(8): 473-483.
50. Heuser H, Rösler F, Tack WH (eds.) (2005) *Kohlhammer Standards Psychologie: Methoden der Bildgebung in der Psychologie und den kognitiven Neurowissenschaften* Verlag W. Kohlhammer 1.Auflage Seiten: 22-33.
51. Hill JM, Switzer RC III (1984) Regional distribution and cellular localization of iron in the rat brain. *Neuroscience* 11: 595-603.
52. Iova A, Garmashov A, Androuchtschenko N, Kehrer M, Berg D, Becker G, Garmashov Y (2004) Postnatal decrease in substantia nigra echogenicity. Implications for the pathogenesis of Parkinson's disease. *J Neurol* 251: 1451-1454.
53. Isberg A, Nilsson ME, Schiratzki H (1985) The upper esophageal sphincter during normal deglutition. *Acta Radiologica [Diag] (Stockh)* 26: 563-568.

54. Jacob PP, Kahrilas PJ, Logemann JA, Shah V, Ha T (1989) Upper esophageal sphincter opening and modulation during swallowing. *Gastroenterology* 97: 1469-1478.
55. Janetzky B, God R, Blingmann G, Reichmann H (1995) 1-Trichlormethyl-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline, a new inhibitor of complex I. *Neural Transm [Suppl]* 46 : 265-273.
56. Jankovich J, Mc Dermott M, Carter J, Gauthier S, Goetz C, Golbe L, Hubert S, Koller W, Olanow C, Shoulson I (1990) Variable expression of the DATATOP study cohort. *Neurology* 40: 1529-1534.
57. Jost WH, Schimrigk K (1997) Constipation in Parkinson's disease. *Klin Wochenschr* 69: 906-909.
58. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Dent J, Logemann JA, Shaker A (1988) Upper esophageal sphincter function during deglutition. *Gastroenterology* 95: 52-62.
59. 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.
60. Korczyn AD (1989) Autonomic nervous system screening in patients with early Parkinson's disease. In: Przumtek H, Riederer P (Hrsg.) *Early diagnosis and preventive therapy in Parkinson's disease*. Springer, Wien/New York Seiten: 41-48.
61. Kuhn W, Winkel R, Woitalla D, Meves S, Przumtek H, Müller T (1998) High prevalence of Parkinsonism after occupational exposure to lead-sulfate batteries. *Neurology* 50: 1885-1886.
62. Kupsky WJ, Grimes MM, Sweeting J, Bertsch R, Cote LJ (1987) Parkinson's disease and megacolon: concentric hyaline inclusions (Lewy bodies) in enteric ganglion cells. *Neurology* 37: 1253-1255.
63. Lewitan A, Nathanson L, Slade WR (1952) Megacolon and dilatation of the small bowel in Parkinsonism. *Gastroenterology* 17: 367-374.
64. Liberini P, Parola S, Spano PF, Antonini L (2000) Review *J Neurol* 247: 88-96.
65. Masahiko H, Mitsuo I, Norio K, Masatoshi F (1988) Hydrogen breath test assessment of orocecal transit time: Comparison with Barium Meal Study. *Am J Gastroent* 83 (12): 1361-1363.
66. Meshulam RI, Moeberg PJ, Mahr RN, Doty RL (1998) Olfaction in neurodegenerative disease. A meta-analysis of olfactory functioning in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Arch Neurol* 55: 84-90.
67. Müller A, Abolmaali N, Hummel T, Reichmann H (2003) Olfactory deficits. An early cardinal sign of Parkinson's disease. *Akt Neurol* 30: 239-243.

68. Nelson JB, Castell DO (1988) Esophageal motility disorders. *Dis Mon* 34: 301-379.
69. Olanow CW, Holgate RC, Murtagh R, Martinez C (1989) MR imaging in Parkinson's disease and aging. In Calne DB et al. (Hrsg.) *Parkinsonism and aging*. Raven Press New York Seiten: 155-164.
70. Olanow CW (1992) Magnetic resonance imaging in parkinsonism. *Neurol Clin* 10 (2): 405-420.
71. Olanow CW, Arendash GW (1994) Metals and free radicals in neurodegeneration. *Curr Opin Neurol* 7: 548-558.
72. Ordenstein L (1867) *Sur la paralysie agitante et sclerose en plaque generalisee*. Martinet Paris.
73. Packet KJ (1973) The affects of diffusion through locally inhomogeneous magnetic fields on transverse nuclear spin relaxation in heterogeneous system: Proton transverse relaxation in striatal muscle tissue. *J Magn Reson* 9: 438-443.
74. Parkinson J (1817) *An essay on the shaking palsy*. Whittingham and Rowland.
75. Pearce RK, Hawkes CH, Daniel SE (1995) The anterior olfactory nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord* 10: 283-287.
76. Polymeropolus MH, Lavedan C, Leroy E (1997) Mutation in the a-synuclein gene identified in families with PD. *Science* 276: 2045-2047.
77. Qualmann SJ, Haupt HM, Yang P, Hamilton SR (1984) Esophageal Lewy bodies associated with ganglion cell loss in achalasia: similarity to Parkinson's disease. *Gastroenterology* 87: 848-856.
78. Rajput AH, Offort KP, Beard MC, Kurland LT (1984) Epidemiology of parkinsonism incidence, classification and mortality. *Ann Neurol* 16: 278-282.
79. Reichmann H, Riederer P (1989) Biochemical analyses of respiratory chain enzymes in different brain regions of patients with PD. *BMFT Symposium "Morbus Parkinson und andere Basalganglien-Erkrankungen"*, Bad Kissingen (Abstracts S.44).
80. Rinne JO, Anichtchik OV, Eriksson KS, Kaslim J, Tuomisto L, Kalimo H, Royttä M, Panula P (2002) Increased brain histamine levels in PD but not in MSA. *J Neuroch* 81 (5): 954-960.
81. Robertson B (1966) Spin-echo decay of spines diffusing in a bounded region. *Physiol Rev* 151: 273-277.
82. Ryvlin P, Broussolle E, Piollet H, Vlallet F, Khalfallah Y, Chazot G (1995) Magnetic resonance imaging evidence of decreased putamental iron content in idiopathic Parkinson's disease. *Arch Neurol* 52 (6): 583-588.

83. Schapira AH, Cooper JM, Dexter D, Clark JB, Jenner P, Marsden CD (1990) Mitochondrial complex I deficiency in PD. *J Neurochem* 54: 823-827.
84. Schneider E (1999) Autonome Störungen bei der Parkinson Krankheit und deren Behandlung. *Nervenarzt [Suppl 1]* 70: 26-34.
85. Sigwald J, Boverit D, Dumont G (1946) Le traitement de la maladie de Parkinson par le chlorhydrat de diethylamino-ethyl-N-thiodephenylalanin. *Rev Neurol* 78: 581.
86. Silbinger ML, Pikielny RT, Donner MW (1967) Neuromuscular disorders affecting the pharynx. Cineradiographic analysis. *Invest Radiol* 2: 442-448.
87. Simpson MDC, Yates CM, Gordon A, St. Clair DM (1984) Olfactory tubercle choline acetyltransferase activity in Alzheimer type dementia, Down syndrome and Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47: 1138-1139.
88. Sobel N, Thomason ME, Stappen I, Tanner CM, Tetrud JW, Bower JM, Sullivan EV, Gabrieli JD (2001) An impairment in sniffing contributes to the olfactory impairment in Parkinson's disease. *PNAS* 98 (7): 4154-4159.
89. Sofic E, Paulus W, Jellinger K, Riederer P, Youdim MBH (1991) Selective increase of iron in the substantia nigra zona compacta of parkinsonian patients. *J Neurochem* 56: 978-982.
90. Thümler R (2002) Morbus Parkinson. Ein Leitfaden für Klinik und Praxis. Springer Verlag, Berlin/Heidelberg: S. 7-10.
91. Trenkwalder C, Schwarz J, Gebhard J (1995) Starnberg trial on epidemiology of parkinsonism and hypertension of elderly. *Arch Neurol* 52: 1017-1022.
92. Tretiakoff C (1919) Contribution a l'étude de l'anatomie pathologique du locus niger de Soemmering avec quelques deductions relatives a la pathogenie des troubles du tonus musculaire et de maladie de Parkinson. These de Paris no. 293.
93. Walter U, Wittstock M, Benecke R, Dressler D (2002) Substantia nigra echogenity is normal in non-extrapyramidal cerebral disorders but increased in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 109 (2): 191-196.
94. Wilberg S, Pieramico O, Malfertheiner P (1990) The H₂-lactulose breath test in the diagnosis of intestinal transit time. *LEBER MAGEN DARM* 20/3: 129-137.
95. Yanaghira R (1982) Heavy metals and essential minerals in motor neuron disease. In: *Human Motor Neuron Diseases*. Rowland LP (eds.) Raven Press New York Seiten: 233-247.
96. Yasui M, Yano I, Yase Y, Ota K (1990) Distribution of magnesium in central nervous system tissue, trabecular and cortical bone in rats fed with unbalanced diets of minerals. *J Neurol Sci* 99: 177-183.

97. Youdim MBH, Ben-Schachar D, Riederer P (1989) Is Parkinson's disease a progressive siderosis of substantia nigra resulting in iron and melanin induced neurodegeneration? *Acta Neurol Scand* 126: 47-54.
98. Yousem DM, Geckle RJ, Bilker WB, Doty RL (1998) Olfactory bulb and tract and temporal lobe volumes. Normative data across decades. *Ann NY Acad Sci* 855: 546-555.

8. Danksagung

Es ist mir ein aufrichtiges Anliegen allen, die mir direkt oder indirekt bei meiner Arbeit geholfen haben, an dieser Stelle herzlich zu danken.

Im besonderen Herrn Prof. Dr. med. W. Reith, meinem Doktorvater, für die Überlassung des Themas, seine Betreuung, seine Hilfe bei der Erstellung der Arbeit und der Publikationen, bei der Durchsicht und Korrektur,

Herrn Prof. Dr. med. G. Becker +, meinem verstorbenen Doktorvater, für das Ausarbeiten der komplexen Thematik meiner Arbeit und seine freundliche und kompetente Unterstützung auf dem neurologischen Fachgebiet,

Frau Dr. med. S. Behnke und Herrn Dr. med. F. Ahlhelm, meinen Betreuern, für ihre sehr hilfreichen Hinweise, wertvollen Diskussionen, ihre zuvorkommende Hilfe bei der Einführung in die wissenschaftliche Forschung,

Herrn Prof. Dr. med. Zeuzem für die Überlassung des gastroenterologischen Labors zur Auswertung des Atemtests,

Frau Müller und Herrn Diehl für die technische Hilfestellung bei der Durchführung des Atemtests,

Frau Viola Günther für die freundliche Zusammenarbeit bei der sonographischen Untersuchung der Probanden,

Herrn Dr. rer. nat. M. Backens und Herrn Dr. rer. med. C. Krick für die ausgiebige Hilfestellung bei der technischen Vorbereitung der kernspintomographischen Untersuchung,

Herrn C. Handal sowie allen technischen Assistenten/innen der Abteilung für Radiologie und Neuroradiologie für die Hilfe bei der kernspintomographischen Untersuchung der Probanden,

Herrn PD Dr. med. Schulte-Altendorf für die freundliche Hilfestellung und den wertvollen Tipps bei den Publikationen,

Herrn dipl. mat. T. Georg für die kompetente Beratung bei der statistischen Datenexploration, Frau Schmidt für die immer freundliche Unterstützung bei organisatorischen Fragen,

Herrn D. Ahlhelm für das Korrektur lesen meiner Arbeit,
Frau S. Schneider für die Hilfestellung bei PC Problemen,

nicht genug danken kann ich meinem Freund Herrn Dr. med. F. Ahlhelm für seine liebevolle Unterstützung, seine unendliche Geduld bei PC-Problemen, seine aufmunternden Worte,

sowie seiner ganzen Familie Frau H. Ahlhelm, Herrn D. Ahlhelm, Herrn C. Ahlhelm,

und insbesondere meinen Eltern Frau E. Naumann und Herrn J. Naumann für die liebevolle Unterstützung, für ihre aufrichtige Teilnahme an meinem Studium, für ihre Geduld und Rücksichtnahme.

9. Lebenslauf

NAME	Nicole Naumann
GEBOREN	23.06.1980 in Landau i. d. Pfalz
FAMILIENSTAND	ledig
ELTERN	Elfriede und Joseph Naumann
STAATSANGEHÖRIGKEIT	deutsch

Schulbildung

1987-1991	Grundschule in Siebeldingen
1991-1997	Maria Ward Gymnasium in Landau i.d. Pfalz
1997-1998	Austauschjahr in Thailand, Kreis Lopburi
1998-2000	Weiterführung der Schulbildung im Max-Slevogt-Gymnasium in Landau i.d. Pfalz
2000	Erlangung der Allgemeinen Hochschulreife

Weiterer Bildungsweg

WS 2000/2001	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes
SS 2002	Physikum ; Gesamtnote: gut (2.33)
SS 2004	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ; Gesamtnote befriedigend (3.0)
SS 2006	Beginn des Praktischen Jahres in Neunkirchen/Saar
SS 2007	Abschlussexamen nach neuer AO