

Aus der Klinik für Neurologie

der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. T. M. Münte

**Stellenwert der dreidimensionalen Hirnparenchymsonografie in der
Diagnostik des idiopathischen Parkinson-Syndroms**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- aus der Sektion Medizin -

Vorgelegt von

Sophia Lammers

aus Haselünne

Lübeck 2021

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med Norbert Brüggemann

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med Julian Hägele

Tag der mündlichen Prüfung: 12.07.2022

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 12.07.2022

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe angefertigt habe und keine anderen als die in der Arbeit genannten personellen, technischen und sachlichen Hilfen oder Hilfsmittel benutzt habe.

Ich versichere, dass ich nicht vorher oder gleichzeitig andernorts einen Zulassungsantrag gestellt oder die Dissertation vorgelegt habe und dass ich mich bisher noch keinem Promotionsverfahren unterzogen habe.

Ich bestätige, dass die in dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen durch die Ethikkommission der Universität zu Lübeck (25.05.2009, Aktenzeichen 09-069) genehmigt wurden.

Die Dissertation wurde unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. Norbert Brüggemann in der Klinik für Neurologie und in Zusammenarbeit mit dem Institut für Robotik und Kognitive Systeme unter der Leitung von Herrn Prof. Dr.-Ing. Achim Schweikard an der Universität zu Lübeck angefertigt.

Lübeck, den 21.09.2021

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	I
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	II
TABELLENVERZEICHNIS	III
1. EINLEITUNG	1
1.1 Morbus Parkinson	1
1.2 Die Braak-Stadien	3
1.3 Klinische Präsentation	4
1.3.1 Krankheitsphasen	4
1.3.2 Motorische Symptome: die MDS-Kriterien.....	5
1.3.3 Nicht-motorische Symptome.....	7
1.4 Diagnostik in der frühen Phase des M. Parkinson	9
1.4.1 Risikofaktoren und Prodromalmarker	9
1.4.2 Bildgebende und nuklearmedizinische Verfahren	9
1.4.3 Transkranieller Ultraschall der Substantia nigra.....	10
1.4.4 Kombination von TCS und Prodromalmarkern	12
1.5 Histopathologisches Korrelat der Hyperechogenität der Substantia nigra	13
1.6 TCS-Befunde bei unterschiedlichen Parkinson-Syndromen.....	14
1.7 Vor- und Nachteile der 2D-TCS in der Parkinson-Diagnostik	15
1.8 Ziel der Arbeit.....	16
2. MATERIAL UND METHODEN	17
2.1 Ethikvotum	17
2.2 Rahmenbedingungen.....	17
2.3 Ein- und Ausschlusskriterien	18
2.4 Rekrutierung.....	19
2.5 Testbatterie	20
2.5.1 Screening.....	20
2.5.2 Unified Parkinson's Disease Rating Scale	21
2.5.3 Montreal Cognitive Assessment	22
2.5.4 Beck-Depression-Inventar-I	22
2.5.5 Nine Hole Peg Test	22
2.5.6 Trail Making Test.....	23
2.6 Transkranieller Ultraschall	23
2.6.1 B-Bild-Sonografie	23
2.6.2 Technische Durchführung	24
2.6.3 Zweidimensionales Verfahren.....	25
2.6.4 Drei- und vierdimensionaler transkranieller Ultraschall	26

2.7	Auswertung	28
2.7.1	Vermessung der Hyperechogenität der Substantia nigra in der 2D-Sonografie	28
2.7.2	Ermittlung von Fläche und Volumen der Hyperechogenität der Substantia nigra in der 3D-Sonografie	28
2.7.3	Statistische Auswertung	30
3.	ERGEBNISSE	31
3.1	Demografische Zusammensetzung der Testgruppen.....	31
3.2	Krankheitsgeschichte der Teilnehmer	31
3.2.1	Familienanamnese für Morbus Parkinson und weitere neurologische Erkrankungen	31
3.2.2	Komorbiditäten	32
3.3	Ausprägung der klinischen Symptome	33
3.3.1	UPDRS.....	33
3.3.2	Kognition	34
3.3.3	Depressivität	34
3.3.4	Exekutive Funktionen	36
3.3.5	Feinmotorik.....	36
3.4	Schallbedingungen	37
3.5	Größe der Hyperechogenitäten in Fläche und Volumen	37
3.5.1	2D-TCS am Gerät Siemens Acuson Antares.....	37
3.5.2	2D-TCS am Gerät Vivid 7	39
3.5.3	3D-TCS am Gerät Vivid 7	40
3.6	Zusammenhang von klinischen Parametern und Ultraschallbefunden	42
4.	DISKUSSION	43
4.1	Vorteile der 3D-TCS gegenüber dem 2D-Verfahren.....	43
4.2	Sonografische Befunde	44
4.2.1	2D-TCS: Die vergrößerte Hyperechogenität der Substantia nigra bei Parkinson-Patienten ist reproduzierbar	44
4.2.2	3D-TCS: Volumina erlauben eine genauere Trennung von IPS-Patienten und Kontrollpersonen als Flächen ⁴⁶	
4.2.3	Technische Ansätze anderer Studien	48
4.3	Motorische Testung.....	49
4.3.1	Trail Making Test und Nine Hole Peg Test: Der Nine Hole Peg Test bildet die motorischen Defizite der IPS-Patienten ab	49
4.3.2	UPDRS: Signifikante Unterschiede von IPS-Patienten und Kontrollen im UPDRS II und III	50
4.4	Substantia nigra-Hyperechogenität und Zusammenhang mit motorischem Defizit	50
4.5	Schallbedingungen im Vergleich mit Literaturwerten	51
4.6	Limitationen der Studie	52
4.7	Schlussfolgerungen.....	53
5.	ZUSAMMENFASSUNG	55
6.	LITERATURVERZEICHNIS.....	57

7.	ANHANG	64
7.1	Datenblatt Ultraschallstudie.....	64
7.2	Datenblatt 2D-Ultraschall	65
7.3	Datenblatt 3D-Ultraschall	66
7.4	Rohdaten TCS	67
8.	DANKSAGUNG.....	68

Abkürzungsverzeichnis

Abb. – Abbildung
bzgl. – bezüglich
ca. – circa
CBD – corticobasale Degeneration
CT - Computertomografie
ED – Erstdiagnose
ENS – enterisches Nervensystem
FDG-PET – Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissionstomografie
GBA - Glucocerebrosidase
GEPAD – German Study on the Epidemiology of Parkinson’s Disease with Dementia
HE - Hyperechogenität
IPS – idiopathisches Parkinson-Syndrom
LBD – Lewy Body-Demenz
LC – Locus coeruleus
M. - Morbus
MCI – Mild Cognitive Impairment
MDS – Movement Disorder Society
MIBG-Szintigrafie - Metaiodbenzylguanidin-Szintigrafie
MOCA – Montreal Cognitive Assessment
MSA – Multisystematrophie
MSA-P – Multisystematrophie vom Parkinson-Typ
MW – Mittelwert
N. - Nervus
Ncl. - Nucleus
NHP – Nine Hole Peg-Test
PD – Parkinson’s Disease
PET - Positronen-Emissionstomografie
PVV – positiv prädiktiver Wert
PS – Parkinson-Syndrom
PSP – Progressive Supranuclear Palsy (progressive supranukleäre Blickparese)
RBD – REM Sleep Behaviour Disorder
REM – Rapid Eye Movement
ROI – Region of Interest
SD – Standardabweichung
SPECT - single photon emission computed tomography
s.u. – siehe unten
SWI - susceptibility weighted imaging
TCS – Transcranial Sonography (deutsch: *transkranieller Ultraschall*)
TMT – Trail Making Test
UPDRS – Unified Parkinson’s Disease Rating Scale
UzL – Universität zu Lübeck
v.a. – vor allem
z.B. – zum Beispiel
Z.n. – Zustand nach
ZNS – Zentrales Nervensystem
(m/w) – (männlich/weiblich)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Mesencephalons.....	1
Abbildung 2: Stadien in der Entwicklung des IPS nach Schaeffer et al. (2020).....	5
Abbildung 3: Sonografische Darstellung der Hyperechogenität in der Substantia nigra.....	12
Abbildung 4: Schema der Rekrutierung	19
Abbildung 5: Aufbau der 3D-TCS.....	27
Abbildung 6: Eingabemaske des Auswertungsprogramms "MPClassifier".....	29
Abbildung 7: Scores im UPDRS I-III im Gruppenvergleich.....	33
Abbildung 8: Scores im BDI und MOCA.....	35
Abbildung 9: Anteil der pathologischen Scores in MOCA und BDI nach Gruppenzugehörigkeit.....	35
Abbildung 10: Fläche bzw. Volumen der Hyperechogenitäten in der Substantia nigra nach Gruppenzugehörigkeit.....	39
Abbildung 11: Flächen der Hyperechogenitäten der Substantia nigra getrennt nach Ultraschallgeräten	40
Abbildung 12: Volumina der Hyperechogenitäten in aufsteigender Größe	41
Abbildung 13: Verhältnis von Fläche und Volumen am Gerät GE Vivid 7.....	42

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Braak-Stadien.....	4
Tabelle 2: MDS-Kriterien	6
Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien der Teilnehmer	18
Tabelle 4: Studienablauf.....	20
Tabelle 5: Demografische Daten der beiden Testgruppen	31
Tabelle 6: Fälle mit positiver Familienanamnese für IPS.....	32
Tabelle 7: Komorbiditäten der Teilnehmer	32
Tabelle 8: Scores im UPDRS I-III, getrennt nach Gruppenzugehörigkeit.....	33
Tabelle 9: Scores im MOCA und BDI, getrennt nach Gruppenzugehörigkeit.....	34
Tabelle 10: Bearbeitungszeit und Fehlerzahl für den Trail Making Test Teil A und B.....	36
Tabelle 11: Bearbeitungszeit für den Nine Hole Peg Test für die rechte und linke Hand.....	36
Tabelle 12: Größen der Hyperechogenitäten, getrennt nach Gruppenzugehörigkeit.....	38
Tabelle 13: Flächen der Hyperechogenitäten der Substantia nigra an beiden Geräten gruppiert nach Hagenah & Seidel (2010).....	38
Tabelle 14: Flächen der Hyperechogenitäten der Substantia nigra, getrennt nach Gruppenzugehörigkeit.....	41

1. Einleitung

1.1 Morbus Parkinson

„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 (...) that analogy had suggested such means as might be productive of relief, and perhaps even of cure, if employed before the disease had been too long established.“

J. Parkinson, „An Essay On The Shaking Palsy“ (Parkinson, 1817)

Der Morbus Parkinson (M. Parkinson, Synonym: idiopathisches Parkinson-Syndrom, IPS) wurde erstmals 1817 von dem britischen Arzt James Parkinson in seinem Werk „Essay On The Shaking Palsy“ (Original: Parkinson, 1817; aus Jost & Reichmann, 2002) beschrieben. Die Entdeckung der sogenannten „Schüttellähmung“ beruhte auf Beobachtungen, die er an Betroffenen aus seinem persönlichen Umfeld machte. Er beobachtete vor allem zwei der heute geltenden Kardinalsymptome: *Tremor* und *Hypo- oder Akinese*. Heute zählen außerdem der *Rigor* und die sich im Krankheitsverlauf entwickelnde *posturale Instabilität* zu den motorischen Leitsymptomen. Es handelt sich um eine neurodegenerative Erkrankung, deren motorische Symptome vorwiegend durch den Untergang dopaminergener Neuronen der Substantia nigra im Mesencephalon bedingt sind (Abb. 1).

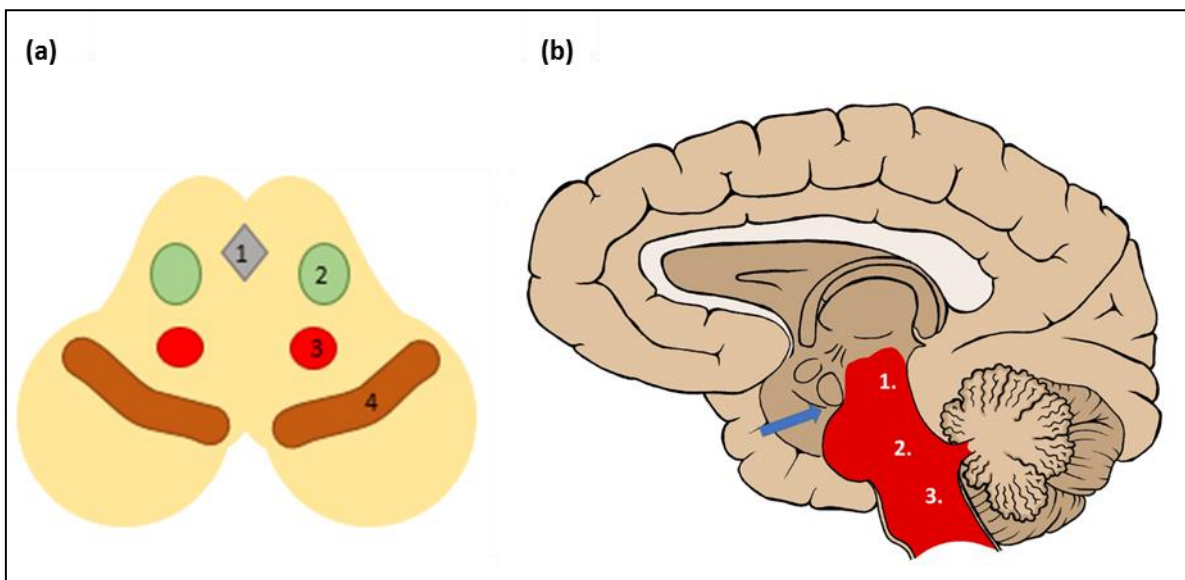


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Mesencephalons

(a) Querschnitt durch das Mesencephalon. Abbildung nach Trepel (2012). 1: Aquaeductus mesencephali. 2: Formatio reticularis. 3: Ncl. ruber. 4: Substantia nigra. (b) Gehirn im Sagittalschnitt. Rot: Hirnstamm. 1. Mesencephalon. 2. Pons. 3. Medulla oblongata. Pfeil: Position des Querschnitts aus 1 (a).

Die Prävalenz der Erkrankung bei über 60-jährigen liegt bei 1% und in der Gruppe der über 85-jährigen sogar bei 4% (de Rijk et al., 1995). Die Gesamtprävalenz liegt bei etwa 0,3% (de Lau & Breteler, 2006). Man geht von einer Inzidenz von 8-18 pro 100.000 Personenjahren aus (de Lau & Breteler, 2006). Somit stellt M. Parkinson 200 Jahre nach Entdeckung die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung nach der Demenz vom Alzheimerstyp dar (de Lau & Breteler, 2006). Die Krankheit ist histopathologisch gekennzeichnet durch die Ablagerung des Proteins α -Synuklein in den Neuronen des zentralen Nervensystems (ZNS). α -Synuklein bildet hierbei aus bisher ungeklärter Ursache unlösliche Komplexe mit anderen neuronalen Bestandteilen innerhalb der Perikaryen unter Bildung sogenannter Lewy-Einschlusskörperchen (auch *Lewykörper* oder *Lewy-Bodies* genannt). Dies geht u.a. mit neuroinflammatorischen Prozessen und einer fortschreitenden Degeneration dopaminerger Neurone in der Pars compacta der Substantia nigra (Abb. 1a) einher. Klinisch sichtbar wird der Prozess durch ein hypokinetisch-rigides Syndrom mit kleinschrittigem Gangbild, Haltungsinstabilität und häufig auch Tremor (Postuma et al., 2015).

Der M. Parkinson ist wie andere neurodegenerative Krankheiten eine meist im höheren Lebensalter beginnende Erkrankung; es sind jedoch auch hereditäre Formen bekannt, die mit einem früheren klinischen Beginn einhergehen können. Für Mutationen in den dominant vererbten Genen *α -Synuklein*, *LRRK2*, *VPS35* und in den rezessiv vererbten Genen *Parkin*, *PINK1* und *DJ1* konnte hierbei ein eindeutiger Zusammenhang gezeigt werden (Kasten & Klein, 2014).

Heterozygote Varianten in dem Gen *Glucocerebrosidase (GBA)* stellen einen starken genetischen Risikofaktor für ein PS dar und liegen bei etwa 5-10% aller Parkinsonpatienten vor (Skrachina et al., 2020). Biallelische *GBA*-Mutationen sind hingegen mit dem M. Gaucher assoziiert (Gegg & Schapira, 2018).

Die symptomatische Therapie erfolgt durch medikamentöse Substitution von Levodopa als Vorstufe von Dopamin in Verbindung mit einem Decarboxylase-Hemmer, Dopaminagonisten oder Hemmern der Monoamino-Oxidase B oder der Catechol-O-Methyl-Transferase, um den Abbau von Dopamin zu reduzieren. Andere Substanzklassen, die nicht am dopaminergen System wirken, sind Anticholinergika und NMDA-Antagonisten (v.a. Amantadin). Bei Patienten mit relevanten motorischen Fluktuationen, Therapie-resistentem Tremor oder Medikamentenunverträglichkeit kommt auch ein hirnooperativer Eingriff, die Tiefe Hirnstimulation des Nucleus (Ncl.) subthalamicus, Globus pallidus internus oder des Thalamus zur Anwendung (Okun, 2012).

Jahrzehnte zuvor können die Patienten von nicht-motorischen Symptomen wie Schlafstörungen, Störungen des Geruchsinns und autonomen Beschwerden betroffen sein, da sich der neurodegenerative Prozess nicht auf die Substantia nigra beschränkt. Die charakteristischen motorischen Beeinträchtigungen setzen erst dann ein, wenn die zugrundeliegende

Neurodegeneration bereits über die Hälfte der dopaminergen Neuronen der Substantia nigra betrifft (Braak et al., 2003).

Das Fehlen früher Therapieoptionen, die die Neurodegeneration und das Auftreten motorischer Symptome hinauszögern könnten, ist auch der Tatsache geschuldet, dass die Erkrankung regelmäßig erst in diesem fortgeschrittenen Stadium erkannt wird. Es fehlt ein diagnostischer Marker für die Früherkennung, mit dem der behandelnde Arzt in der Lage wäre, bei Vorliegen unspezifischer nicht-motorischer Symptome noch vor motorischer Beeinträchtigung der Betroffenen zu erkennen, ob sich ein IPS bzw. eine alternative Diagnose entwickelt.

1.2 Die Braak-Stadien

Vor dem Einsetzen der ersten motorischen Zeichen treten bei vielen Patienten bereits nicht-motorische Zeichen wie eine Hyposmie oder REM-Schlaf-Verhaltensstörungen (*RBD für englisch: REM sleep behavior disorder; REM: Rapid Eye Movement*) auf, aber auch Beeinträchtigungen des vegetativen Nervensystems. Mittlerweile ist gezeigt worden, dass die Neurodegeneration bei IPS-Patienten nicht in der Substantia nigra beginnt. Die ZNS-Anteile, die als erstes von neurodegenerativen Prozessen betroffen sind, liegen in der Medulla oblongata. Es handelt sich hierbei um die Kerngebiete des Nervus (N.) glossopharyngeus und des N. vagus. Zusätzlich ist der Bulbus olfactorius früh von der Neurodegeneration betroffen, was sich klinisch in der Hyposmie zeigt.

Die Einteilung des Krankheitsprozesses in Stadien nach Braak definiert die Stadien 1-3 als subklinisches und die Stadien 4-6 als manifestes Parkinson-Syndrom. Stadium 3 wird definiert als beginnende Affektion der Substantia nigra (Tabelle 2; Braak et al., 2003). Die Dichte dopaminergere Neuronen in der Substantia nigra ist bei IPS-Patienten gegenüber gesunden Kontrollen deutlich herabgesetzt (Dijkstra et al., 2014).

Vegetative Symptome wie Obstipation gehen den ersten motorischen Defiziten in der Entwicklung eines IPS häufig um Jahre voraus. Da bei Personen mit α -Synukleinablagerungen des ZNS α -Synuklein ebenfalls in den Neuronen des submukosalen Meissner-Plexus im enterischen Nervensystem (ENS) festzustellen ist (Braak et al., 2006), würde die zeitliche Abfolge der Symptome eine Entstehung der α -Synukleinablagerungen im ENS vor Auftreten im ZNS annehmen lassen. Das Protein α -Synuklein kann unter experimentellen Bedingungen über den Vagusnerv vom ENS ins ZNS transportiert werden (Holmqvist et al., 2014). Im Mausexperiment wurde außerdem gezeigt, dass bei Überexpression von α -Synuklein dieses zunächst im ENS akkumuliert und gastrointestinale Symptome auftreten, ohne dass Parkinson-typische Ablagerungen im ZNS oder motorische

Symptome nachweisbar sind (Kuo et al., 2010). Systemische Entzündungsreaktionen im Gastrointestinaltrakt könnten den neurodegenerativen Prozess und seinen Beginn im ENS begünstigen (Lin et al., 2016).

Darüber hinaus reduziert eine trunkale Vagotomie das Risiko für die Entwicklung eines IPS signifikant (Svensson et al., 2015). Auch diese Beobachtung stützt die Annahme, dass die Erkrankung im ENS beginnt und im Verlauf retrograd ins ZNS aufsteigt. Im Mausmodell konnte jedoch auch gegenläufige Effekte gezeigt werden (Noorian et al., 2012), sodass auch eine Ausbreitung der α -Synukleinopathie vom ZNS ins ENS möglich ist.

Tabelle 1: Braak-Stadien

Braak-Stadium	Syndrom	neu betroffene Areale
Stadium 1	subklinisch	Medulla oblongata: Motorische Kerne des N. glossopharyngeus und N. vagus, Ncl. olfactorius anterior
Stadium 2	subklinisch	Medulla oblongata, Pons: Kaudale Raphe-Kerne, Formatio reticularis
Stadium 3	subklinisch	Mesencephalon: Substantia nigra (Pars compacta)
Stadium 4	manifest	Prosencephalon: Meso-/Allocortex
Stadium 5	manifest	Cortex: sensorischer, präfrontaler Cortex
Stadium 6	manifest	Cortex: prämotorische, motorische, sensorische Areale

Die Stadien beschreiben den histopathologischen Progress der Krankheit (Braak et al., 2003).

1.3 Klinische Präsentation

1.3.1 Krankheitsphasen

Die nicht-motorischen Symptome des IPS haben in den vergangenen Jahren zunehmend an Aufmerksamkeit in der Klinik und Forschung gewonnen; nicht zuletzt aufgrund der Tatsache, dass sie um einige Jahre vor Einsetzen motorischer Defizite auftreten können (Tunc et al., 2015). Somit kann die Krankheit in mehrere Phasen eingeteilt werden.

Die *klinische Phase* ist definiert durch das Vorliegen der IPS-spezifischen motorischen Symptome Tremor, Rigor und Brady- oder Akinese (Abb. 2). Diesem Krankheitsstadium geht die *prodromale*

Phase voraus, welche durch das Vorliegen nicht-motorischer Symptome gekennzeichnet ist. Jedoch muss für die Entstehung dieser Symptome der zugrunde liegende neurodegenerative Prozess schon begonnen haben. Die *präklinische Phase* beschreibt den Zeitraum, in dem noch keinerlei Symptome auf die Entwicklung eines IPS hindeuten, der neurodegenerative Prozess jedoch bereits begonnen hat (Schaeffer et al., 2020).

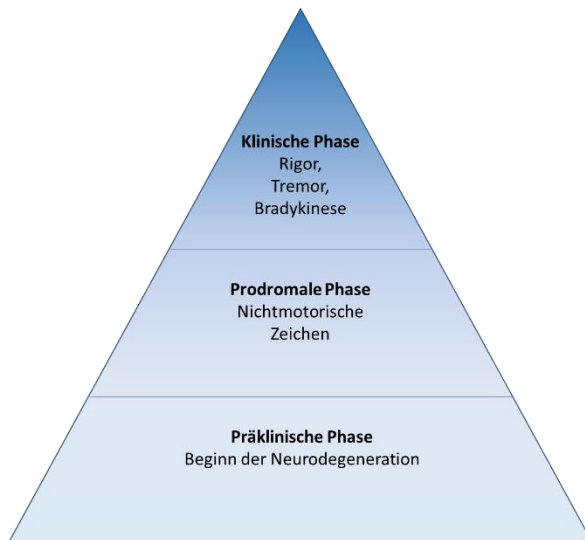


Abbildung 2: Stadien in der Entwicklung des IPS nach Schaeffer et al. (2020)

1.3.2 Motorische Symptome: die MDS-Kriterien

Seit 1988 gelten die *UK Brain Bank Criteria* als Richtlinie für die Diagnose des IPS. 2015 wurden durch die *Movement Disorder Society* (MDS) neue diagnostische Kriterien veröffentlicht (Hufschmidt et al., 2017), welche verglichen mit der klinischen Diagnose eines erfahrenen Untersuchers eine höhere Spezifität und Sensitivität als die *UK Brain Bank Criteria* aufweisen (Postuma et al., 2018). Die MDS-Kriterien definieren *Hauptkriterien*, *Ausschlusskriterien*, *supportive Kriterien* und sogenannte „*Red Flags*“ für die Diagnosestellung eines IPS (Tabelle 2).

Je nach Ausprägung der einzelnen Symptome ist eine Unterteilung nach klinischem Bild möglich in drei Subtypen: akinetisch-rigider Typ, Tremor-dominanter Typ oder Äquivalenztyp, wenn Akinese, Rigor und Tremor in gleichem Maße vorliegen.

Es gilt jedoch zu beachten, dass die klinische Diagnose durch einen Experten noch immer den Goldstandard in der Diagnostik des IPS darstellt – unabhängig von standardisierten Kriterien.

Tabelle 2: MDS-Kriterien

Hauptkriterien	- Brady- oder Akinese <u>und</u> - Rigor und/oder Ruhetremor (4-6Hz)
Supportive Kriterien	- Ansprechen auf dopaminerge Therapie - Levodopainduzierte Dyskinesien - Ruhetremor einer Extremität - Störung des Geruchsinns oder auffällige MIBG-Szintigrafie
Absolute Ausschlusskriterien	- Zerebelläre Dysfunktion - Vertikale Blickparese nach unten - Wahrscheinliches Vorliegen einer frontotemporalen Demenz - lower-body-Parkinson-Syndrom - zeitlicher Zusammenhang der Symptome mit Einnahme von Dopaminantagonisten - fehlendes Ansprechen auf Levodopa - kortikale Sensibilitätsstörung - nuklearmedizinisch unauffällige Darstellung des dopaminergen Systems - wahrscheinlichere andere Ursache für das Parkinson-Syndrom vorliegend
„Red Flags“	- Schnell progrediente Gangstörung (Rollstuhlpflichtigkeit in den ersten 5 Jahren nach Erkrankungsbeginn) - Frühe bulbäre Symptome (< 5 Jahre nach Erkrankungsbeginn) - Inspiratorischer Stridor - Frühe schwere autonome Dysfunktion (< 5 Jahre nach Erkrankungsbeginn) - Häufige Stürze (< 3 Jahre nach Erkrankungsbeginn) - Dystoner Anterocollis/Kontrakturen an Hand oder Fuß (< 10 Jahre nach Erkrankungsbeginn) - Fehlende nichtmotorische Symptome (> 5 Jahre nach Erkrankungsbeginn) - Pyramidenbahnzeichen ohne andere erklärende Ursache - Bilateral-symmetrisches Parkinson-Syndrom

Verkürzte Darstellung der MDS-Kriterien nach Postuma et al. (2015). Das Vorliegen von Brady- oder Akinese ist als Hauptkriterium obligat für die Diagnose des IPS. Bradykinese ist definiert als Verlangsamung von Willkürbewegungen mit fortschreitender Reduktion von Frequenz und Amplitude wiederholter Bewegungsabläufe. Außerdem muss mindestens eines der beiden anderen Hauptkriterien vorliegen: Rigor und/oder ein Ruhetremor mittlerer Frequenz (4-6 Hz). Frühe posturale Instabilität zählt nicht mehr zu den Hauptkriterien. Als Ausschlusskriterien wurden Merkmalen definiert, die eine andere Genese des Parkinson-Syndroms wahrscheinlich machen. Zur Diagnose eines IPS sollte kein Ausschlusskriterium erfüllt sein. Es sind mindestens zwei supportive Kriterien zu erfüllen, welche die Diagnose unterstützen. Sogenannte „Red Flags“ sind Merkmale, die ein IPS nicht ausschließen, bei deren Vorliegen die Verdachtsdiagnose jedoch nochmals überdacht werden sollte. Die „Red Flags“ sollten durch supportive Kriterien aufgewogen werden.

1.1.3 Nicht-motorische Symptome

Hyposmie

Die Hyposmie ist ein nicht-motorisches Symptom mit hoher Sensitivität und Prävalenz: Mehr als 70% der Patienten mit IPS weisen bereits in frühen Krankheitsstadien deutliche Defizite des Geruchssinns auf (Hawkes et al., 1997). In der älteren Gesamtbevölkerung liegt die Prävalenz von Hyposmie bei etwa 25%, sodass die Spezifität der Hyposmie als Marker eingeschränkt ist (Doty et al., 1988). Der positive prädiktive Wert der Hyposmie für das Vorliegen eines IPS liegt nur bei ca. 3% (Tunc et al., 2015). Bei IPS-Patienten schreitet die Abnahme des Geruchssinns jedoch schneller voran als bei Individuen ohne IPS und ist daher nicht auf den regulären Alterungsprozess zurückzuführen (Hawkes, 2008). Neuropathologische Untersuchungen (Braak et al., 2003) ergaben, dass bereits in frühen Krankheitsstadien des IPS die beschriebene α -Synuklein-Pathologie im Ncl. olfactorius anterior als histopathologisches Korrelat der Riechstörung zu finden sind (Hawkes et al., 1997). Auch die primäre Riechrinde ist von den Ablagerungen betroffen (Silveira-Moriyama et al., 2009), während keine Unterschiede im Aufbau der Riechschleimhaut von IPS-Patienten und gesunden Kontrollen festgestellt werden können (Hummel et al., 2010). Schließlich ist in der funktionellen MRT-Bildgebung (Magnetresonanztomografie) bei IPS-Patienten im Bereich von Amygdala und Hippocampus eine verminderte Aktivität nachweisbar (Hummel et al., 2010), sodass auch eine zusätzliche zentrale Genese der Hyposmie möglich ist.

Eine Objektivierung mit standardisierten olfaktorischen Tests ist sinnvoll, da viele Betroffene sich des defizitären Geruchssinns nicht bewusst sind (Shill et al., 2016).

REM-Schlaf-Verhaltensstörung

Bei Vorliegen einer RBD bleibt der Tonusverlust der Muskulatur während der REM-Schlafphase teilweise aus. Dieser sorgt im Normalfall dafür, dass die für diese Schlafphase charakteristischen lebhaften Träume nicht ausagiert werden. Die Folge sind Hieb- und Trittbewegungen sowie Vokalisationen während der REM-Schlaf-Phase (Gagnon et al., 2006).

Die Risikofaktoren zur Entwicklung einer RBD überschneiden sich teils mit den Risikofaktoren des IPS: Kopfverletzungen in der Vergangenheit, landwirtschaftliche Tätigkeit und Exposition zu Pestiziden zählen dazu (Postuma et al., 2012a; Wirdefeldt et al., 2011).

Die RBD hat einen sehr hohen prädiktiven Wert für die Entwicklung einer neurodegenerativen Erkrankung, in den meisten Fällen M. Parkinson oder Lewy-Body-Demenz (LBD), seltener Multisystematrophie (MSA) oder Alzheimer-Demenz (Schenck et al., 2013; Iranzo et al., 2014). Die Konversionsrate in ein neurodegeneratives Syndrom wird nach 10 bis 15 Jahren mit 80-90% angegeben (Schenck et al., 2013; Iranzo et al., 2014).

Autonome Dysfunktion

Das Vorliegen eines IPS ist oft mit autonomen Symptomen vergesellschaftet, oft gehen auch diese den motorischen Defiziten Jahre bis Jahrzehnte voraus. Hierzu zählen unter anderem orthostatische Dysregulation, Blasenfunktionsstörungen, erektile Dysfunktion und Obstipation (Magerkurth et al., 2005).

Die höchste Evidenz liegt bisher vor für Obstipation. Diese tritt bereits bis zu 20 Jahre vor den motorischen Symptomen auf. Folglich ist das Risiko für die Entwicklung eines M. Parkinson bei einer Stuhlfrequenz von weniger als einer Stuhlentleerung pro Tag um das 2,7-fache höher als bei Personen mit einer Stuhlfrequenz von 1/d (Abbott et al., 2001). Der Nachweis von α -Synuklein sowohl im ZNS als auch in Neuronen des Meissner-Plexus der enteralen Submucosa legte lange Zeit einen kausalen Zusammenhang der autonomen Beschwerden mit der Neurodegeneration im Rahmen des IPS nahe (Braak et al., 2006). Es zeigte sich jedoch, dass α -Synuklein gleichermaßen im ENS von IPS-Patienten und gesunden Kontrollen regelhaft auftritt und bioptisch gesichert werden kann (Barrenschee et al., 2017), einzig die Anzahl der α -Synuklein-haltigen intrazellulären Aggregaten war bei IPS-Patienten gegenüber gesunden Kontrollen erhöht (Barrenschee et al., 2017). Obwohl die Obstipation bei IPS-Patienten deutlicher ausgeprägt war als bei gesunden Kontrollpersonen, konnte ebenfalls kein Zusammenhang zwischen der Ausprägung der Obstipation und der Menge des enteral nachweisbaren α -Synuklein gezeigt werden (Lee et al., 2018; Barrenschee et al., 2017).

Immunhistochemische post-mortem Untersuchungen des Herzgewebes zeigten eine deutliche Degeneration der sympathischen Nervenfasern analog zu Untersuchungen mittels MIBG-Szintigrafie (Methylbenzylguanidin-Szintigrafie) ¹ (Orimo et al., 1999; Courbon et al., 2003) bei Patienten mit IPS oder Lewy-Body-Demenz (Amino et al., 2005; Orimo et al., 2007). Bei Parkinson-Patienten konnte kein Unterschied in Bezug auf das Ausmaß der MIBG-Aufnahme in verschiedenen Krankheitsstadien festgestellt werden, sodass die degenerativen Veränderungen des autonomen Nervensystems wahrscheinlich schon sehr früh stattfinden (Taki et al., 2000).

Depression

Auch Depressionen zählen zu den nicht-motorischen Symptomen des IPS. Die depressiven Symptome gehen der PD im Schnitt fünf Jahre voraus (Santamaria et al., 1986). Den histopathologischen Stadien nach Braak zufolge ist der Locus coeruleus bereits im Stadium 2 von

¹ Methylbenzylguanidin ist eine mit Noradrenalin verwandte Substanz und daher geeignet, die sympathische Innervation des Herzens nuklearmedizinisch zu überprüfen. In der MIBG-Szintigrafie zeigte sich bei IPS-Patienten ohne autonome Beteiligung eine signifikant geringere Aufnahme des Tracers im Herzgewebe verglichen mit gesunden Kontrollen oder anderen parkinsonoiden neurodegenerativen Erkrankungen. Diese Beobachtung beschränkte sich ausschließlich auf das Herzgewebe; in anderen Organsystemen zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede.

der Neurodegeneration betroffen, also vor Einsetzen der motorischen Symptome (Braak et al., 2003). Neuropathologisch konnte bei IPS-Patienten mit depressiven Symptomen ein Rückgang der Neurone im Ncl. raphe dorsalis festgestellt werden (Paulus & Jellinger, 1991).

Passend hierzu ist die Depression eine häufige Komorbidität des IPS. Etwa jeder dritte Parkinson-Patient leidet an depressiven Symptomen, wobei der in Studien benannte Anteil der an Depressionen leidenden IPS-Patienten zwischen 7 und 70 % variiert (Klaassen et al., 1995). In der Gesamtbevölkerung liegt die Lebenszeitprävalenz depressiver Erkrankungen bei Erwachsenen in Deutschland bei etwa 12% (Busch et al., 2013).

1.4 Diagnostik in der frühen Phase des M. Parkinson

1.4.1 Risikofaktoren und Prodromalmarker

Für die Krankheitsentstehung ist die Unterscheidung von Risikofaktoren und Prodromalmarkern von Bedeutung.

Risikofaktoren sind Vorraussetzungen, unter denen die Wahrscheinlichkeit, im Laufe des Lebens ein IPS zu entwickeln, erhöht ist. Einige dieser Risikofaktoren sind nicht beeinflussbar, wie fortgeschrittenes Lebensalter, männliches Geschlecht oder Mutationen, wie z.B. in den Genen *GBA* oder *LRRK2*. Andere Risikofaktoren sind beeinflussbar und beziehen sich vor allem auf die Lebensumstände, wie Nikotin- und Kaffeekonsum, Exposition zu Pestiziden und körperliche Inaktivität (Schaeffer et al., 2020; Wirdefeldt et al., 2011).

Prodromalmarker hingegen zeigen an, dass der neurodegenerative Prozess bereits begonnen hat. Auch hier sind Unterscheidungen möglich: Klinische Marker sind die nicht-motorischen Zeichen wie Hyposmie, RBD und autonome Symptome. Außerdem gibt es Biomarker, die in der klinischen Bildgebung mittels SPECT (Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie in Kombination mit CT, englisch: single photon emission computed tomography), PET/CT (Positronen-Emissionstomografie in Kombination mit Computertomografie), MRT und TCS visualisiert werden können (Schaeffer et al., 2020).

1.4.2 Bildgebende und nuklearmedizinische Verfahren

Nach Anamnese und klinischer Untersuchung sind Funktionsdiagnostik und Bildgebung die nachfolgenden Schritte in der weiteren Eingrenzung eines klinischen Syndroms. Die aktuell verfügbaren nuklearmedizinischen Verfahren in der Diagnostik des IPS sind mit PET/CT und SPECT-CT (Dössel, 2016) hochsensitiv für die Detektion einer Degeneration im Bereich des nigrostriatalen Systems, jedoch mit erheblichem Aufwand für Patienten und Untersucher verbunden, teuer und

nicht flächendeckend verfügbar. Bei diesen beiden nuklearmedizinischen Verfahren kommen Radionuklide zum Einsatz, die den dopaminergen Stoffwechsel im Gehirn abbilden (Eshuis et al., 2009). Dies erlaubt jedoch keine unmittelbaren Rückschlüsse auf die vorhandene Anzahl dopaminergener Neurone (Saari et al., 2017). Anwendung finden diese Verfahren bei nicht eindeutiger Symptomatik und zur Differentialdiagnostik, zum Beispiel bei der Abgrenzung eines tremordominanten Parkinson-Syndrom gegenüber einem essentiellen Tremor, bei dem keine Neurodegeneration vorliegt (Budisic et al., 2009). Die FDG-PET (FDG: *Fluorodesoxyglucose*) wird in seltenen und nicht eindeutigen Fällen eingesetzt zur Differentialdiagnostik von atypischen Parkinson-Syndromen wie MSA, progressiver supranukleärer Blickparese (PSP von engl. *progressive supranuclear palsy*) und corticobasaler Degeneration (CBD; Walker et al., 2018).

Darüber hinaus findet auch die Magnetresonanztomografie (MRT) Einsatz in der Parkinson-Diagnostik. In der klinischen Routine dient das MRT dem Ausschluss von sekundären Ursachen wie Normaldruckhydrozephalus oder schwerer vaskulärer Enzephalopathie. Darüber hinaus können hierbei auch bildmorphologische Hinweise auf mögliche atypische PS zur Darstellung kommen, zum anderen kann mithilfe der T2*- oder SWI-Wichtung (englisch *susceptibility weighted imaging*) auch auf ein mögliches IPS geschlossen werden. In dieser Wichtung können Cluster aus dopaminergen Zellen in der Substantia nigra – sogenannte Nigrosomen - hochauflösend dargestellt werden. *Nigrosome-1* ist das größte dieser Cluster und ist beim Gesunden als hyperintenses Signal in der dorsolateralen Substantia nigra sichtbar, während das angrenzende Gewebe sich hypointens darstellt (Schmidt et al., 2017). Dieses physiologische Zeichen wird aufgrund seiner charakteristischen Form auch *swallow tail sign* (deutsch *Schwabenschwanz-Zeichen*) genannt. Bei IPS-Patienten fehlt dieses Muster aufgrund der Neurodegeneration der dopaminergen Zellen und der damit verbundenen Eisenakkumulation typischerweise (Schwarz et al., 2014). Das Verfahren bietet eine hohe Sensitivität und Spezifität (100 bzw. 95%; Schwarz et al., 2014) für das Vorliegen eines IPS, jedoch ist das *swallow tail sign* vermutlich nicht bei allen gesunden Erwachsenen zuverlässig zu finden (Schmidt et al., 2017). Eine sichere Unterscheidung zwischen IPS und atypischen Parkinson-Syndromen ist jedoch anhand dieses Verfahrens nicht möglich (Prasuhn et al., 2021; Kathuria et al., 2021).

1.4.3 Transkranieller Ultraschall der Substantia nigra

Ein etablierter Bestandteil der Parkinson-Diagnostik ist der transkranielle Ultraschall (*englisch Transcranial Sonography, TCS*). Hierbei kann das Mittelhirn durch Aufbringen des Ultraschallkopfes an der Schläfe des Patienten durch ein transtemporales Schallfenster dargestellt werden (Abb. 3). Die Substantia nigra kann so auf Hyperechogenitäten (HEs) untersucht werden, also auf Strukturen, die sich im Ultraschallbild gegenüber dem umgebenden Gewebe heller darstellen und so abgrenzbar werden. Bei etwa 90% der IPS-Patienten zeigt sich im transkraniellen Ultraschall ein

charakteristisches vergrößertes hyperechogenes Areal in der Substantia nigra (Abb. 2; Hagenah & Seidel, 2010; Li et al., 2017). Das Verfahren bietet eine Sensitivität von 77% (Spezifität: 87%). Der PPV liegt bei etwa 5% (Tunc et al., 2015), sodass ein Screening klinisch unauffälliger Patienten nicht sinnvoll erscheint, eine Kombination mit anderen diagnostischen Mitteln, z.B. einer Geruchstestung kann die diagnostische Genauigkeit erhöhen (Tunc et al., 2015).

Als „hyperechogen“ werden im Ultraschall solche Flächen bezeichnet, welche aufgrund ihrer Gewebeeigenschaften das Ultraschallsignal stärker reflektieren als die umgebenden Areale und sich so visuell davon abgrenzen lassen. Sie erscheinen im Sonografiebefund heller als die Umgebung (Abb. 3). Häufig wird der Begriff auch in Bezug auf die Fläche verwendet. Demnach gelten Flächen als hyperechogen, sobald das abgrenzbare Areal eine definierte Größe überschreitet. In dieser Arbeit soll erstere Definition zum Tragen kommen, wobei von *vergrößerten Hyperechogenitäten* die Rede sein soll, sobald die abzugrenzende Fläche $0,25\text{cm}^2$ im zweidimensionalen Ultraschall überschreitet. Flächen zwischen $0,2$ bis $0,25\text{cm}^2$ werden als *grenzwertige Hyperechogenitäten* bezeichnet (Hagenah & Seidel, 2010).

Im Rahmen der Parkinson-Diagnostik wurde der transkraniale Ultraschall erstmals 1995 verwendet, um zu untersuchen, ob ein IPS von anderen neurologischen Erkrankungen anhand des TCS-Befundes bildmorphologisch abzugrenzen ist. Hier stellte sich die Substantia nigra in der Kontrollgruppe nahezu unauffällig dar, während mehr als die Hälfte der IPS-Patienten eine Hyperechogenität der Substantia nigra aufwiesen. Diejenigen IPS-Patienten, die eine Hyperechogenität aufwiesen, zeigten tendenziell ein ausgeprägteres klinisches Syndrom, sodass man annahm, dass die erhöhte Schalldichte des Hirnparenchyms in der Substantia nigra im Zusammenhang mit dem Fortschritt der nigrostriatalen Degeneration stehen könnte (Becker et al., 1995). Die Hyperechogenitäten weisen einige Eigenschaften auf, die sie als Marker für die Früherkennung des IPS interessant machen: Sie lassen sich bereits bei vielen gesunden Probanden mit Risikomarkern für IPS nachweisen (Walter et al., 2004a; Ruprecht-Dörfler et al., 2003), sind über den Verlauf des manifesten IPS hinweg in ihrer Größe annähernd konstant (Berg et al., 2005) und treten vor allem bei Patienten mit einem IPS auf. Die Größe der Hyperechogenitäten korreliert mit der Schwere der Symptomatik im späteren Krankheitsstadium stärker als in frühen Stadien (Berg et al., 2005). Allerdings weisen auch bei etwa 9% der gesunden Bevölkerung solche Auffälligkeiten im TCS auf (Berg et al., 2005). Hyperechogenitäten der Substantia nigra und der übrigen Basalganglien können auch im Falle einiger anderer neurodegenerativer Erkrankungen nachgewiesen werden (Hagenah & Seidel, 2010). Hierbei kann der TCS bei der Unterscheidung zwischen den verschiedenen Parkinson-Syndromen helfen, wobei die Übereinstimmung zwischen klinischem Bild und TCS-Befund im Krankheitsverlauf zunimmt (von 84% auf 91% innerhalb von vier Jahren; Monaco et al., 2018).

Altersumspannende Ultraschalluntersuchungen an gesunden Kindern und Erwachsenen zeigten, dass nicht vergrößerte Hyperechogenitäten auch physiologisch vorkommen und bereits im Alter von wenigen Lebensmonaten nachweisbar sind. Es zeigte sich eine Zunahme der Größe der Hyperechogenität und des Größenverhältnisses mit zunehmendem Lebensalter (Hagenah et al., 2010). Bei etwa 10% der Patienten bzw. Probanden ist der Ultraschall nicht anwendbar aufgrund eines schlechten transtemporalen Schallfensters, dessen Qualität mit fortschreitendem Alter und bei weiblichem Geschlecht abnimmt (Hagenah & Seidel, 2010; Brunser et al., 2012).

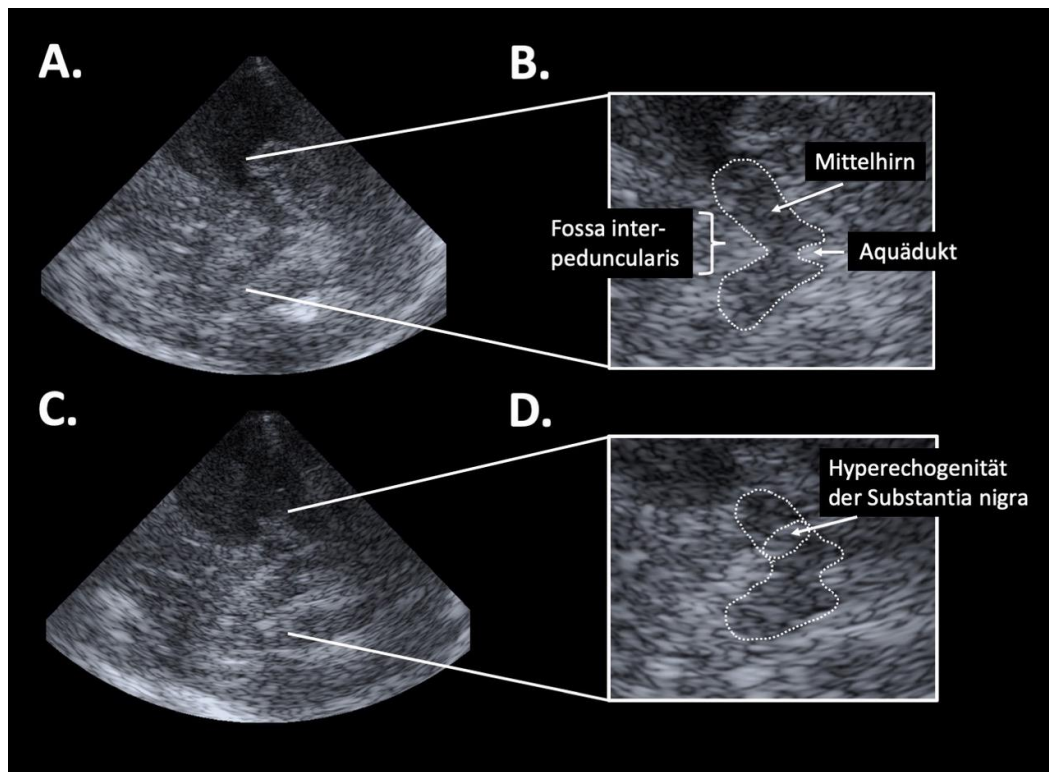


Abbildung 3: Sonografische Darstellung der Hyperechogenität in der Substantia nigra

TCS-Befunde bei einem 66-jährigen gesunden Mann (A und B, P57) und einem 53-jährigen IPS-Patienten (C und D, P28). Das Mesencephalon stellt sich in typischer Schmetterlingsform dar. A und B zeigen einen unauffälligen TCS-Befund (P57, 0,14cm²), C und D eine deutlich vergrößerte Hyperechogenität (P28, 0,3cm²).

1.4.4 Kombination von TCS und Prodromalmarkern

Die Sensitivität und Spezifität nichtmotorischer Symptome sind abgesehen von der RBD in der Frühphase des IPS eingeschränkt und erlauben daher in der Regel keine frühzeitige Diagnosestellung. Die Spezifität und der positive Vorhersagewert können jedoch durch die Kombination mit apparativer Diagnostik erhöht werden. Insbesondere Patienten mit idiopathischer Hyposmie und RBD können TCS-Befunde auftreten, die für die zukünftige Entwicklung eines IPS sprechen. Im Rahmen einer Ultraschallstudie mit Probanden mit idiopathischer Hyposmie war bei einem Drittel der Teilnehmer eine vergrößerte Hyperechogenität im TCS-Befund nachweisbar

(Sommer et al., 2004). Durch die Kombination von Hyposmie und einer vergrößerten Hyperechogenität der Substantia nigra erhöht sich der positive prädiktive Wert von 3% (Hyposmie alleine) auf 17,6% (Tunc et al., 2015). Unter Probanden mit auffälliger olfaktorischer Testung ist innerhalb der folgenden vier Jahre die Inzidenz von IPS erhöht (bis zu 55/10.000 Personenjahre). Über diesen Zeitraum hinaus ist der Effekt nicht mehr zu beobachten (Ross et al., 2008).

Die RBD weist sowohl eine hohe Konversionsrate in ein neurodegeneratives Syndrom als auch ähnliche Risikofaktoren wie das IPS auf (Kapitel 1.3.2). Hyperechogenitäten der Substantia nigra finden sich bei Patienten mit isolierter RBD häufiger als bei gesunden Kontrollpersonen (ca. 32% gegenüber ca. 5%), jedoch seltener als bei IPS-Patienten (ca. 32% gegenüber ca. 86%; Li et al., 2017).

Die einzelnen Risikofaktoren und Prodromalmarker wurden durch die MDS in einem Risiko-Score zusammengefasst (Heinzel et al., 2019). Beinhaltet sind unter Anderem nichtmotorische Symptome, das Vorliegen einer SN-Hyperechogenität im TCS und das Alter. Dahinter steht die Bemühung, die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines IPS genauer zu definieren. Dieses Instrument findet Anwendung in der Forschung. Eine Vorhersage in Bezug auf das einzelne Individuum ist auch hier nicht möglich.

1.5 Histopathologisches Korrelat der Hyperechogenität der Substantia nigra

Es ist bisher nicht vollständig geklärt, welche Gewebeeigenschaften zu der vermehrten Echogenität im Ultraschall führen. Im ¹⁸Fluor-Dopa-PET zeigte sich eine verminderte Aktivität im Bereich des Putamens und Ncl. caudatus bei gesunden Probanden mit deutlicher Hyperechogenität verglichen mit gesunden Probanden ohne Hyperechogenität, was auf einen Zusammenhang zwischen der Hyperechogenität des Gewebes und der Neurodegeneration der Substantia nigra hinweist (Berg et al., 2002). Außerdem korreliert die Ausprägung der Hyperechogenität in histologischen Untersuchungen mit dem Eisengehalt des Gewebes (Berg et al., 2002). Es konnte kein Zusammenhang zwischen der Hyperechogenität der Substantia nigra und deren Gehalt an Calcium, Mangan, Kupfer oder Zink festgestellt werden (Berg, 2007).

Der Hauptspeicher für dreiwertiges Eisen in den Gliazellen ist das Speicherprotein Ferritin (Weinreb et al., 2013). In der für die Entstehung des IPS zentralen Region, der Substantia nigra, sowie dem Locus coeruleus wird Eisen vor allem durch das Protein Neuromelanin gespeichert, welches hauptsächlich in diesen beiden Regionen vorkommt (Weinreb et al., 2013).

Das Pigment Neuromelanin ist Bestandteil des cerebralen Eisenmetabolismus und kommt vor allem in der Substantia nigra und dem Locus coeruleus vor. Es bindet toxische Eisenmoleküle und wirkt somit neuroprotektiv (Zar et al., 1995; Zecca et al., 2003). Man geht davon aus, dass bei zunehmender Eisenakkumulation schließlich ein neurotoxischer Effekt eintritt (Zecca et al., 2004) und dass Eisen-induzierter oxidativer Stress die Ablagerung von α -Synuklein begünstigen könnte (Levin et al., 2011). In pathologischen Untersuchungen bei IPS-Patienten fiel auf, dass der Gesamteisengehalt, besonders aber die Menge an dreiwertigem Eisen der Substantia nigra deutlich höher war als bei gesunden Kontrollen (Sofic et al., 1988). Da Neuronen keinen intrazellulären Mechanismus zum Abbau von Neuromelanin besitzen und dieses unlöslich ist, tritt nach dem Zelltod eine extrazelluläre Akkumulation von Neuromelanin ein, wo es möglicherweise die dem IPS zugrunde liegende Neuroinflammation verursacht (Zucca et al., 2013).

Trotz dieser umfangreichen Überlegungen ist ein direkter kausaler Zusammenhang zwischen den Eisenablagerungen der Substantia nigra und der Entstehung eines IPS noch nicht abschließend geklärt (Gerlach et al., 1994; Levin et al., 2011).

1.6 TCS-Befunde bei unterschiedlichen Parkinson-Syndromen

Die TCS wird als diagnostisches Mittel genutzt, um bei Vorliegen eines Parkinson-Syndroms weitere diagnostische Sicherheit zu erlangen. Sie wird vor allem dann eingesetzt, wenn die Symptomatik nicht eindeutig für ein IPS spricht oder wenn ein atypisches Parkinsonsyndrom in Erwägung gezogen wird.

Die TCS ist geeignet, zwischen IPS und atypischen Parkinson-Syndromen zu unterscheiden. So traten in einer vergleichenden Studie mit 138 IPS-Patienten, 21 Patienten mit MSA vom Parkinson-Typ (MSA-P) und 22 Patienten mit PSP bei der MSA-P und PSP eher Hyperechogenitäten im Bereich des Ncl. lentiformis auf (bei 75% der MSA-P-Patienten bzw. 100% der PSP-Patienten), während sich im Bereich der Substantia nigra häufiger ein unauffälliger Befund zeigte (Walter et al., 2007). Bei der CBD zeigen sich sowohl Hyperechogenitäten im Bereich der Substantia nigra als auch im Ncl. lentiformis und caudatus (Walter et al., 2004b). Bei der LBD treten ebenfalls Hyperechogenitäten der Substantia nigra auf, was eine Studie mit 14 Probanden mit LBD und 73 IPS-Patienten ohne Demenz ergab. Alle LBD-Patienten und 97% der IPS Patienten boten eine mindestens einseitig vergrößerte Hyperechogenität der SN, während ein bilateral-symmetrischer Befund bei 80% der LBD-Patienten, jedoch nur bei einem Drittel der IPS-Patienten auftrat (Walter et al., 2006). Der essentielle Tremor lässt sich von Parkinson-Syndromen mittels TCS meist gut abgrenzen, da bei diesem der Ultraschallbefund typischerweise unauffällig ist (Budisic et al., 2009).

1.7 Vor- und Nachteile der 2D-TCS in der Parkinson-Diagnostik

Der transkranielle Ultraschall bietet zahlreiche Vorteile gegenüber anderen Verfahren: So ist das Verfahren kostengünstig, breit verfügbar und nicht invasiv. Es ist auch bei motorisch schwer beeinträchtigten Patienten mit wenig Aufwand für Patienten und Untersucher am Patientenbett durchführbar und bedeutet für den Untersuchten keine Strahlenbelastung. Außerdem ist es bei unruhigen Patienten relativ robust gegenüber Bewegungsartefakten und leicht wiederholbar. Wichtig ist auch die bereits erwähnte hohe Sensitivität der hyperechogenen Substantia nigra in der Parkinson-Diagnostik.

Trotz vieler Vorteile ist die TCS im herkömmlichen Verfahren verbesserungswürdig. Dies bezieht sich vor allem auf die Tatsache, dass Ultraschall in der Regel im zweidimensionalen Verfahren (zweidimensionale TCS, 2D-TCS) durchgeführt wird. Bei den so dargestellten Hyperechogenitäten handelt es sich jedoch nicht um Flächen, sondern um inhomogene Volumina. Das zweidimensionale Bild kann also bestenfalls ein möglichst repräsentatives Schnittbild des Gesamtvolumens darstellen. Dies ist abhängig von der Erfahrung des Untersuchers und schränkt die Aussagekraft von Folgeuntersuchungen ein. Auch wird die hyperechogene Fläche vom Untersucher manuell eingezeichnet, was die Untersucherabhängigkeit des Verfahrens weiter verstärkt. Des Weiteren ist eine Verblindung in Bezug auf die Krankheitsgeschichte des Untersuchten erstrebenswert, um die Ergebnisse noch objektiver zu machen.

Eine Automatisierung des Verfahrens würde die Untersucherabhängigkeit des Verfahrens reduzieren. Außerdem ist zur Darstellung des Gesamtvolumens der Hyperechogenität eine dreidimensionale Abbildung erforderlich. Bei einem automatisierten Verfahren wäre auch eine Verblindung einfacher umzusetzen als bei einer Untersuchung direkt am Patientenbett. Ein Verfahren, das diese Kriterien erfüllt, muss also mehr als zwei Dimensionen der Volumina erfassen und sollte einen automatisierten Auswertungsprozess beinhalten. Moderne vierdimensionale Ultraschallverfahren erfassen die drei räumlichen Dimensionen; die vierte Dimension ist die Zeit, da die Bilder über mehrere Sekunden aufgezeichnet werden. Es entstehen entsprechend komplexe Datensätze, die in Ihrer Auswertung teilautomatisiert ablaufen. Auch die TCS kann auf diese Art angewendet werden (3D- bzw. 4D-TCS). Es handelt sich jedoch bisher um experimentelle Verfahren, die in der Klinik nicht regelhaft angewendet werden.

1.8 Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit war der Vergleich der herkömmlichen 2D-TCS mit der 3D-TCS zur Darstellung der Substantia nigra-Hyperechogenität im Rahmen der IPS-Diagnostik. Außerdem wurden die kognitiven und motorischen Funktionen der Probanden erhoben, da untersucht werden sollte, ob die Symptomausprägung im Zusammenhang mit der Größe der Hyperechogenität in Fläche oder Volumen steht.

Es werden folgende Hypothesen aufgestellt, die im Rahmen der vorliegenden Arbeit beantwortet werden sollen:

- Die 3D-TCS ist der 2D-TCS in seinem Nutzen zur Detektion des IPS überlegen.
- Es besteht im Gegensatz zum 2D-Verfahren ein Zusammenhang in der Messung des hyperechogenen Volumens mittels 3D-TCS und dem motorischen Schweregrad des IPS.

2. Material und Methoden

2.1 Ethikvotum

Die in dieser Studie durchgeführten Untersuchungen erfolgten im Rahmen der EPIPARK-Studie („Epidemiologie nicht-motorischer Symptome beim Parkinson-Syndrom“ (Kasten et al., 2013), Aktenzeichen 09-069, Ethik-Kommission der Universität zu Lübeck).

Alle Teilnehmer gaben ihre schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Untersuchung. Sie hatten Zeit, Fragen zu stellen und waren sich im Klaren darüber, jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne persönliche Nachteile aus der Studie ausscheiden zu können.

2.2 Rahmenbedingungen

Die Studie entstand in Zusammenarbeit der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UKSH) Campus Lübeck mit dem Institut für Robotik der Universität zu Lübeck (UzL) und wurde durchgeführt im Zeitraum von November 2013 bis März 2015.

Die Ultraschalluntersuchungen sowie die klinische Untersuchung der Teilnehmer mit Erhebung des UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) III wurden von zwei erfahrenen Fachärzten für Neurologie (Dr. med. J. Graf, Prof. Dr. med. N. Brüggemann) durchgeführt. Die weiteren klinischen Testungen (UPDRS I-II, Beck-Depression-Inventar-I (BDI-I), Montreal Cognitive Assessment (MOCA), Trail Making Test (TMT), Nine Hole Peg Test (NHP)) wurden nach sorgfältiger Einarbeitung durch die o.g. Ärzte durch die Doktorandin (S. Lammers) erhoben. An der technischen Durchführung der 3D-TCS waren zwei Mitarbeiter des Instituts für Robotik (Dr. rer. nat. P. Jauer, M. Maaß) beteiligt (Tabelle 4).

Ort der 2D-Ultraschalluntersuchung waren die Ambulanzräume der Klinik für Neurologie am UKSH, Campus Lübeck. Die 3D-TCS fand in den Räumlichkeiten des Instituts für Robotik statt.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien der Teilnehmer

Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> - Mündliches Einverständnis - Ausreichendes Schallfenster im TCS mindestens unilateral - PD-Gruppe: DOPA-responsives IPS - Kontrollpersonen: unauffällig in Bezug auf Bewegungsstörungen
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> - Alter < 18 Jahre - Schwere Demenz/Depression (Einwilligungsfähigkeit nicht gegeben) - PD-Gruppe: sekundäre Genese des Parkinson-Syndroms oder atypisches Parkinson-Syndrom - Kontroll-Gruppe: UPDRS III-Score > 5 Punkte

Primäres Einschlusskriterium war das informierte Einverständnis der Teilnehmer. Hierdurch wurde als weiteres Ausschlusskriterium eine mittelschwere bis schwere Form von Demenz und Depression definiert, bei der die Patienten nicht selbst einwilligungsfähig waren. Hierzu wurden entsprechende Screeningverfahren (MOCA und BDI-I) eingesetzt, um die Homogenität beider Gruppen in Bezug auf den kognitiven Status abzubilden.

Außerdem war für die Teilnahme ein mindestens unilateral ausreichendes Schallfenster für die Teilnahme erforderlich.

Einschlusskriterium für die PD-Gruppe war das Vorliegen eines klassischen DOPA-responsiven IPS. Ausgeschlossen wurden solche Patienten, bei denen eine sekundäre Krankheitsursache für das Parkinson-Syndrom anzunehmen war. Bei einem der Teilnehmer in der PD-Gruppe war ein PARKIN-assoziiertes Parkinson-Syndrom mit Nachweis von compound-heterozygoten Mutationen im PARKIN-Gen bekannt.

Die Kontrollpersonen waren im neurologischen Untersuchungsbefund unauffällig, insbesondere in Hinblick auf Bewegungsstörungen. Kontrollpersonen mit einem UPDRSIII-Score > 5 (n=7) wurden vor Beginn der Datenauswertung ausgeschlossen (Abb. 4), um das Risiko zu minimieren, Daten von Kontrollpersonen mit subtilen Parkinsonistischen Zeichen einzubeziehen (Tabelle 3).

2.4 Rekrutierung

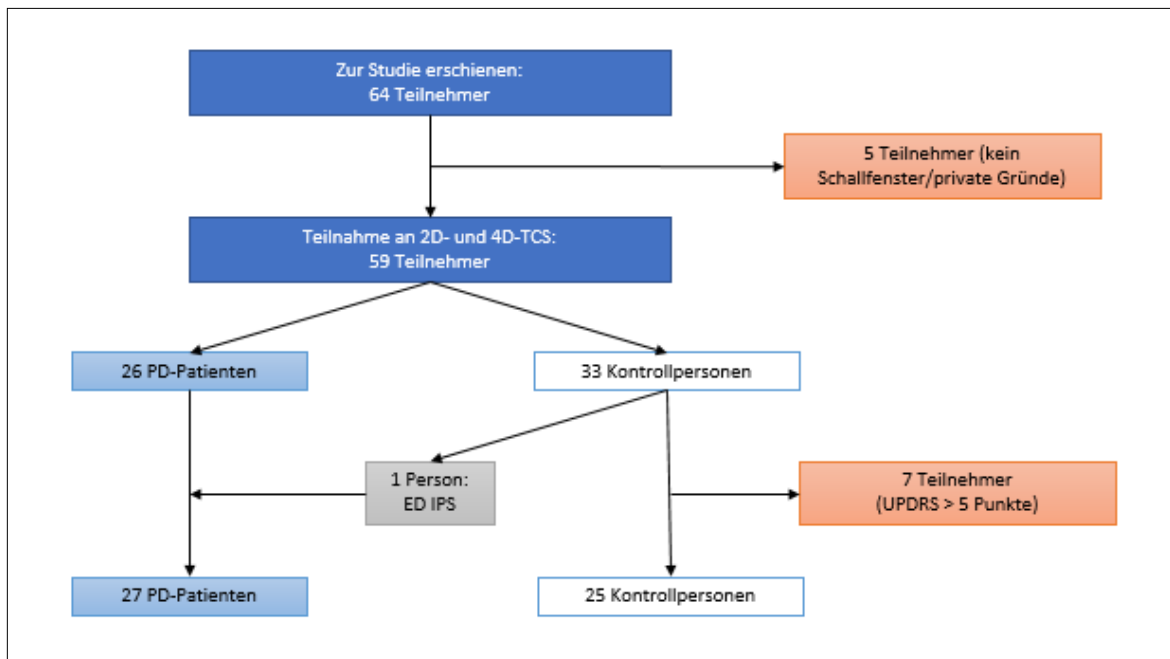


Abbildung 4: Schema der Rekrutierung

Insgesamt erschienen 64 Probanden zu Beginn der Studie, in die statistische Auswertung gingen Daten von 27 PD-Patienten und 25 Kontrollpersonen ein. Rot: ausgeschlossene Probanden. Grau: Wechsel eines Teilnehmers aufgrund der Erstdiagnose eines IPS.

Zu Studienbeginn erschienen 64 Teilnehmer. Eingeschlossen wurden 52 (38 m/14 w) Teilnehmer, von denen 25 (21 m/4 w) der Kontrollgruppe und 27 (17 m/10 w) der PD-Gruppe zugeordnet wurden (Abb. 4).

Fünf der initial erschienenen 64 Teilnehmer schieden aufgrund eines unzureichenden transtemporalen Schallfensters im 2D-Ultraschall oder persönlicher Gründe aus der Studie aus. Sieben (5 m/2 w) der initial 33 Kontrollpersonen (27 m /6 w) wurden aufgrund eines UPDRS III-Scores > 5 Punkten ausgeschlossen. Einer der Teilnehmer, der als Kontrollperson geladen wurden, erfüllte in der klinischen Untersuchung die Kriterien eines bisher nicht diagnostizierten IPS und wurde deshalb der PD-Gruppe zugeteilt. Im Rahmen der EPIPARK-Studie erfolgte eine Aufklärung und eine ärztliche Beratung.

Die beteiligten IPS-Patienten nahmen unter adäquater medikamentöser Parkinson-Therapie („ON“-Zustand) an der Studie teil.

2.5 Testbatterie

Die Untersuchung setzte sich aus fünf Teilen zusammen: Nach dem Screening wurden von ärztlicher Seite die 2D-TCS und die körperliche Untersuchung durchgeführt, danach wurden weitere klinische Tests erhoben. Im Anschluss daran wurde die 4D-TCS durch den beteiligten Arzt und die Mitarbeiter der Robotik erfasst (Tabelle 4).

Tabelle 4: Studienablauf

Schritt	Bestandteile	Untersucher
1. Screening	Erfassung persönlicher Daten Einverständniserklärung (durch Arzt) standardisierte Anamnese	S. Lammers
2. Klinische Untersuchung	UPDRS III Überprüfung der Gruppenzugehörigkeit	N. Brüggemann/J. Graf
3. 2D-TCS	2D-TCS manuelle Messung der Hyperechogenität und Ventrikelweite Bewertung des Schallfensters und ggf. Ausschluss von Probanden	N. Brüggemann/J. Graf
4. Kognitive und motorische Testung (exkl. UPDRS III)	MOCA BDI-I NHP TMT Teil A und B	S. Lammers
5. 3D-TCS	3D-TCS Speicherung und Verarbeitung der Datensätze	P. Jauer, M. Maaß, N. Brüggemann/J. Graf, S. Lammers

2.5.1 Screening

Vor Beginn der Untersuchung wurde anhand eines Stammblasses eine standardisierte Kurzanamnese der Teilnehmer erhoben. Zunächst wurden Geburtsdatum und Alter sowie Untersuchungsdatum und Untersucher erfasst.

Die klinischen Daten und Fragebögen wurden prospektiv am Tag der Untersuchung erhoben. Für den Fall von fehlenden Daten (z.B. aufgrund von fehlender Zeit), wurden die Scores aus Nachuntersuchungen der EPIPARK-Studie übernommen, sofern die Durchführung nicht länger als drei Monate zurücklag.

Es wurde eine kurze Familienanamnese bezüglich M. Parkinson und anderer neurologischer Erkrankungen durchgeführt. Bei positiver Familienanamnese wurde der Verwandtschaftsgrad festgehalten. Analog hierzu wurde nach anderen neurologischen Erkrankungen in der Familie gefragt.

Es wurden außerdem Erkrankungen oder Umstände festgehalten, die den Teilnehmer in seiner Beweglichkeit einschränkten, jedoch nicht auf ein IPS zurückzuführen waren, z.B. rheumatoide Arthritis oder chronischer Rückenschmerz.

Sofern es sich um einen IPS-Patienten handelte, wurde in der klinischen Untersuchung der Subtyp (Tremordominanz-, akinetisch-rigider oder Äquivalenztyp) nach seiner klinischen Ausprägung sowie Lateralisierung festgehalten.

Die Teilnehmer wurden in zwei Kategorien (PD und Kontrolle) eingeteilt.

Auf dem Stammbblatt wurden die im Laufe der Untersuchung erreichten Scores und den motorischen und kognitiven Tests festgehalten. Für die sonografische Beurteilung wurde pro Ultraschallgerät ein eigenes Datenblatt verwendet. Alle verwendeten Fragebögen und Tests wurden in der deutschen Version ausgegeben.

2.5.2 Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Die *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) ist ein Test zur Einstufung der Ausprägung der klinischen Symptomatik des IPS. Im klinischen Alltag – wie auch in dieser Studie - am häufigsten die ersten drei Teile mit insgesamt 31 Items eingesetzt, deren Einzelscores dann zum Gesamtscore addiert werden. Der Höchstwert steht beim UPDRS für die Maximalausprägung des IPS.

Der erste Teil (**UPDRS I**) umfasst „kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung“ in vier Modulen (intellektuelle Einschränkung, Denkstörungen, Demenz, Motivation). Es können null (keine Beeinträchtigung) bis 14 Punkte (maximale Beeinträchtigung) erreicht werden.

Die **UPDRS II** detektiert Einschränkungen in „Aktivitäten des täglichen Lebens“ wie Körperpflege, Nahrungsaufnahme und Mobilität in 13 Modulen. Es werden null (keine Beeinträchtigung) bis 52 Punkte (maximale Beeinträchtigung) vergeben.

Die **UPDRS III** umfasst eine standardisierte körperliche Untersuchung. Geprüft werden Sprache, Mimik, Tremor, Rigor, Diadochokinese an allen Extremitäten sowie der Halswirbelsäule, Gehen, Aufstehen und Stabilität. Es können zwischen 0 (Normalbefund) und 108 Punkten (maximale motorische Einschränkung) vergeben werden.

Die **UPDRS IV** behandelt Komplikationen der Parkinson-Therapie und war kein Teil dieser Studie.

Die UPDRS definiert keine absoluten Werte als Cut-Off. Betrachtet wird die Dynamik des Scores beim einzelnen Patienten (Goetz, 2003).

2.5.3 Montreal Cognitive Assessment

Der *Montreal Cognitive Assessment* (MOCA)-Test ist ein Kurztest zur Suche nach kognitiven Einschränkungen. Er besteht aus zehn Modulen zur Prüfung von Aufmerksamkeit, Orientierung, Gedächtnis, Sprache, Abstraktionsvermögen, Benennen und exekutiven Funktionen. Maximal können 30 Punkte sowie ein zusätzlicher Punkt bei Bildungsdauer <12 Jahre erreicht werden. Als Cut-off wird meist ein Score < 26 Punkte gewählt (Ciesielska et al., 2016). Während des Tests werden dem Probanden die einzelnen Aufgaben in standardisierter Form vorgetragen.

Es erfolgte in dieser Studie eine Prüfung der kognitiven Fähigkeiten, um die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen so zu objektivieren.

2.5.4 Beck-Depression-Inventar-I

Der *Beck-Depression-Inventar-I* (BDI-I) ist ein Fragebogen mit 21 Items zur Erfassung depressionstypischer Symptome, die vom Teilnehmer im Selbstrating jeweils mit 0-3 Punkten (0-63 Punkte) zu bewerten sind. Der Proband soll sich auf die Ausprägung der Symptome innerhalb der vergangenen Woche beziehen. Hierbei entspricht ein hoher Punktwert einer starken depressiven Symptomatik (Hautzinger et al., 2003).

Testwerte über neun Punkten werden als klinischer Hinweis auf eine Depression gewertet (DGPPN et al., 2015).

Wie im Bereich der Kognition erfolgte eine Prüfung depressiver Symptome, um unterschiedliche Teilnahmevoraussetzungen der Probanden beider Gruppen festzustellen.

2.5.5 Nine Hole Peg Test

Der *Nine Hole Peg Test* (NHP) ist ein Test zur Erfassung motorischer Geschicklichkeit – vor allem der Feinmotorik - und exekutiver Funktionen. Das standardisierte Versuchsmaterial besteht hierbei aus einem Brett mit neun in festgelegtem Abstand positionierten Löchern, in die jeweils ein normierter Stift gesteckt werden soll. Neben der Steckfläche befindet sich eine Vertiefung zur Ablage der neun Stifte. Der Test ist in Größe und Gewicht normiert (Czell et al., 2019).

In dieser Studie wurde mit der rechten Hand begonnen. Das Versuchsmaterial wird so vor dem am Tisch sitzenden Teilnehmer positioniert, dass sich die Vertiefung mit den neun Stiften auf Seiten der arbeitenden Hand befindet. Die nicht-arbeitende Hand wird auf der Tischfläche abgelegt. Der Proband wird nun aufgefordert, die Stifte nacheinander in die Löcher zu stecken. Nach Einsetzen der Stifte sollen diese so schnell wie möglich einzeln zurück in die Vertiefung gelegt werden. Die

Reihenfolge spielt hierbei keine Rolle, die Stifte müssen jedoch nacheinander einzeln aufgenommen werden, wobei der arbeitende Arm nicht abgestützt werden darf. Der Test erfolgt unter Abnahme der Zeit vom Aufnehmen des ersten bis zum Zurücklegen des letzten Stiftes. Anschließend wird das Arbeitsmaterial so gedreht, dass die Vertiefung mit den Stiften sich zur Linken des Probanden befindet und der Versuch wird in gleicher Weise mit der linken Hand ausgeführt. Benötigt der Proband mehr als 5 Minuten für einen Durchgang, wird abgebrochen und ggf. mit der anderen Hand fortgefahren.

2.5.6 Trail Making Test

Der *Trail Making Test* (TMT) ist ein neuropsychologisches Screeningverfahren zur Erfassung exekutiver Dysfunktionen und wird als solches in zahlreichen Testbatterien verwendet. Er setzt sich zusammen aus einem Teil A, in dem die Zahlen 1-25 in aufsteigender Reihenfolge auf einem Zettel mit einem Stift verbunden werden sollen, und einem Teil B, bei dem die Zahlen 1-13 und Buchstaben A-L alternierend verbunden werden sollen. Teil A spiegelt hauptsächlich die visuelle Verarbeitungsgeschwindigkeit wider, während in Teil B die kognitive Flexibilität erfasst wird. Als Score wird die Zeit gewertet, welche bis zum Abschluss der einzelnen Teilaufgaben A und B benötigt wird. Die Durchführung des Tests ist standardisiert. Erfasst wird jeweils die Zeitspanne vom Aufsetzen des Stiftes bis zur letzten Zahl bzw. letzten Buchstaben der Teilaufgaben. Der Stift soll frei in der Hand gehalten werden, ohne sich mit dem Arm der stiftführenden Hand aufzustützen. Mit der anderen Hand darf das Aufgabenblatt fixiert werden. Eingesetzt wurde die dominante Hand. Zwischen beiden Teilen fand in dieser Studie eine Unterbrechung statt, in welcher der Aufgabenteil B erklärt wurde. Es existiert kein Cut-Off für ein eindeutig pathologisches Ergebnis, da die Ergebnisse von anderen Faktoren wie Alter und Bildungsstand beeinflusst werden (Tombaugh, 2004).

2.6 Transkranieller Ultraschall

2.6.1 B-Bild-Sonografie

Ultraschall bezeichnet akustische Schwingungen, die sich außerhalb des menschlichen Hörbereiches befinden. In der medizinischen Diagnostik wird Ultraschall am häufigsten im Frequenzbereich von 2-15 MHz verwendet. Dabei werden je nach Gewebetyp des zu untersuchenden Organs unterschiedliche Frequenzbereiche gewählt (Jauer, 2012).

Die Anwendung ist lauffzeitbasiert: Die Impulse werden größtenteils als Longitudinalwellen im Schallkopf durch Rotation oder Schwingung piezoelektrischer Kristalle erzeugt und gerichtet ins Gewebe abgegeben (Dössel, 2016).

An Grenzflächen zwischen Geweben werden diese teilweise reflektiert und gelangen zum Schallkopf zurück, während die übrigen Wellen an der Grenzfläche gebrochen werden und tiefer in das Gewebe vordringen. Anhand der Laufzeitdifferenzen und der mittleren Ausbreitungsgeschwindigkeit des Ultraschalls im Weichgewebe kann die Position der Bildpunkte bzw. ihre Distanz zum Schallkopf errechnet werden, die Amplitude der reflektierten Welle lässt auf die Intensität des Signals und damit der Bildpunkte schließen. Dies entscheidet über die Echogenität der Areale im Ultraschallbild. Die hierbei entstehende Wärmeenergie hat keinen gesundheitsschädigenden Effekt (Jauer, 2012; Dössel, 2016).

Für den medizinischen Gebrauch wird in der Regel der *B-Mode* (B für *engl. brightness*) verwendet. Hierbei wird die Intensität des Echos stufenweise in Grautönen dargestellt, die sich zu einem zweidimensionalen Bild zusammensetzen. Helle Farbtöne entsprechen hierbei einer hohen Echosignal-Intensität. Eine Modifikation dieses Verfahrens stellt die Doppler-Sonografie dar, bei der die Flussrichtungen des Blutes innerhalb des Gefäßes farblich kodiert dargestellt werden kann (Dössel, 2016).

Der transkranielle Ultraschall wird ebenfalls im *B-Mode* durchgeführt. Es wird die unterschiedliche Echogenität des Hirnparenchyms im Mesencephalon genutzt. Wie in Kapitel 1.5 beschrieben führen Veränderungen der Gewebeeigenschaften – a.e. Eisenablagerungen – dazu, dass die Substantia nigra bei IPS-Patienten das Ultraschallsignal stärker reflektiert und somit in der TCS hyperechogen erscheint (Abb. 4).

2.6.2 Technische Durchführung

Die inhaltlichen Angaben zur technischen Durchführung der TCS sind angelehnt an die Arbeit von Hagenah und Seidel (Hagenah & Seidel, 2010). Im Folgenden werden die verschiedenen Schallebenen beschrieben.

Mittelhirnebene

Die Darstellung des Mittelhirns erfolgt, indem die Ultraschallsonde präaurikulär im 90°-Winkel zur Körperachse des Patienten angesetzt wird. Es wird nun die im Vergleich zu den umgebenden basalen Zisternen hypoechogene Schmetterlingsform des Mesencephalons sichtbar. In dieser Einstellung werden ipsilateral Substantia nigra und Ncl. ruber sowie die Raphe beurteilt. Letztere sollte durchgehend hyperechogen darstellbar sein (Hagenah & Seidel, 2010). Hyperechogenitäten im Bereich der Substantia nigra werden im zweidimensionalen Ultraschall in der Regel während der laufenden Untersuchung ausgemessen.

Thalamusebene

Die Thalamusebene, auch dienzephal Ebene genannt, wird durch Kippen der Ultraschallsonde aus der Position der Mittelhirnebene um 10° nach kranial erreicht. Hier kommen mittelständig die stark hyperechogene Glandula pinealis und der dritte Ventrikel zur Darstellung. Dieser wird in seiner Breite ausgemessen. Kontralateral werden bei gutem Schallfenster Thalamus, Caput ncl. caudati und Ncl. lentiformis beurteilt, die beim Gesunden frei von Hyperechogenitäten sein sollten (Hagenah & Seidel, 2010).

Cella media-Ebene

Aus der Thalamusebene gelangt man in Schlüssellochtechnik zur Darstellung der kontralateralen Cella media. Hierzu wird der Schallkopf um wenige Millimeter nach kaudal versetzt und um 30-40° nach kranial gekippt. Die Cella media sollte sich als anechogene Kammer darstellen. (Kubale & Stiegler, 2015).

2.6.3 Zweidimensionales Verfahren

Der in der klinischen Routine eingesetzte 2D-Ultraschall wurde in den Räumen der Poliklinik für Neurologie durch einen erfahrenen Ultraschall-Untersucher (Dr. med Julia Graf, Prof. Dr. med Norbert Brüggemann) durchgeführt.

Zur Durchführung der TCS wurde ein Sektorschallkopf verwendet. Bei dieser Form wird die Auflagefläche auf der schalldämpfenden Schädelkalotte minimal gehalten. Es wurde mit niedriger Schallfrequenz (1,8-2,5 MHz) gearbeitet. Um die Strukturen des Mittelhirns darstellen zu können, sollte die Eindringtiefe bei 14-16cm liegen (Hagenah & Seidel, 2010).

Die Untersuchung fand bilateral statt. Genutzt wurde das Gerät Siemens Acuson Antares (Siemens, Erlangen). Der Proband lag während des Ultraschalls mit erhöhtem Oberkörper (ca. 30°) auf einer Untersuchungsliege in einem abgedunkelten Raum, während der Untersucher die Größe der Hyperechogenität in der ipsilateralen Substantia nigra ausmaß. Dies erfolgte direkt am Gerät durch Umfahren des Areal mit dem *Cursor*, nachdem das Bild entsprechend vergrößert wurde. Eine Verblindung des Untersuchers erfolgte nicht. Sofern das Schallfenster dies zuließ, wurden die Strukturen in Mittelhirn-, Thalamus- und Cella media-Ebene beurteilt und dokumentiert.

Die Qualität des Schallfensters wurde beidseits im Ermessen des Untersuchers in Kategorien beurteilt:

Gut – mittel – schlecht – fehlend.

Bei ungenügendem Schallfenster auf beiden Seiten wurde die Untersuchung abgebrochen und der Proband aus der Studie ausgeschlossen.

2.6.4 Drei- und vierdimensionaler transkranieller Ultraschall

Der transkranielle Ultraschall im vierdimensionalen Verfahren bietet die Möglichkeit, Ultraschallbilder nicht als zweidimensionale Fläche darzustellen, sondern als dreidimensionales Volumenbild. Die vierte Dimension stellt die Zeit dar. Sie wird dadurch repräsentiert, dass der Schallvorgang als Bildfolge festgehalten wird. Da dies für diese Studie nicht maßgeblich ist, wird das Verfahren hier als 3D-TCS bezeichnet. Sie unterscheidet sich vor allem in der Vorbereitungsphase vom herkömmlichen zweidimensionalen Ultraschallverfahren. Es handelt sich hierbei um ein experimentelles Verfahren, deren Durchführung sich bisher auf Studien beschränkt (Ahmadi et al., 2011; Pauly et al., 2012; Jauer, 2012; Plate et al., 2019; Ahmadi et al., 2020). Die Umsetzung variiert dabei je nach technischem Aufbau.

Parallel zur Datenerfassung für diese Studie erfolgte die Co-Registrierung der Ultraschalldaten mit einem MRT-Modellkopf. Hierdurch entstand eine besondere Art der Visualisierung für den Untersucher (Jauer, 2012). Der Proband saß bei dieser Untersuchung aufrecht und trug ein mit Tracking-Markern versehenes Stirnband, welches von einer Tracking-Kamera (*Polaris Vicra*, Northern Digital Inc., Waterloo, Kanada) registriert wurde. Dies gewährleistete, dass der Teilnehmer während des Ultraschalls seinen Kopf frei bewegen konnte. Dabei wurde die Datenqualität nicht beeinträchtigt, solange sich die Marker im Sichtbereich der Kamera befinden. Die Ultraschallsonde war ebenfalls mit Tracking-Markern versehen. Durch die Informationen der Tracking-Kamera ermittelte das Programm ständig die Position von Sonde und Patientenkopf zueinander. Dies erfolgte mit einer Frequenz von 20 Hz (Jauer, 2012).

Das Ultraschallbild wurde neben dem Bildschirm des Ultraschallgerätes auch auf einem Computerbildschirm sichtbar gemacht. Die Tracking-Kamera sendete wie oben beschrieben die Positionen von Kopf und Sonde an ein Computerprogramm. Gleichzeitig wurde auf dem Bildschirm ein Referenzvolumen dargestellt. Hierbei handelte es sich um ein MRT-Modell, dessen Schichtung analog zur Führung der Ultraschallsonde angezeigt wurde. Dabei stellte das Computerprogramm eine Co-Registrierung zwischen Ultraschalldaten und MRT-Bildern her. Durch diesen Transformationsvorgang wurden die Ultraschallbilder direkt auf das MRT projiziert. Die Co-Registrierung von Ultraschall- und MRT-Datensätzen ist Teil einer Reihe Studien und Verfahren, um 3D-Ultraschall für diverse medizinische Anwendungen nutzbar zu machen (Bruder et al., 2011) und kein Bestandteil dieser Studie.

Um eine möglichst große Übereinstimmung zwischen MRT- und Ultraschallbildern zu erreichen, bedurfte es einer Kalibrierung des Referenzvolumens auf den Patientenkopf, der sich in Größe und Form vom MRT-Modell unterschied. Hierzu wurde vor jeder Untersuchung eine landmarkenbasierte Registrierung durchgeführt, indem markante Punkte im Gesicht des

Probanden mit den dafür definierten Punkten am Modellkopf abgeglichen wurden. Hierfür kam ein sogenanntes *Tracking-Marker-Zeigerwerkzeug* zum Einsatz, ein mit Trackingmarkern versehener Stab, der an sogenannte Landmarken (Nasenspitze und -wurzel, laterale Augenwinkel, Mundwinkel Wangen und Schädelkonvexität) geführt wurde, sodass die Tracking-Kamera die Position der Marker festhalten konnte. Das Programm erhielt so Informationen darüber, in welcher Position sich die beschriebenen Punkte beim Probanden im Vergleich zum Modellkopf befanden. Dies war notwendig, da der im Programm gespeicherte Modellkopf mitsamt MRT der Form des Probandenkopfes nicht vollständig entsprach (Jauer, 2012).

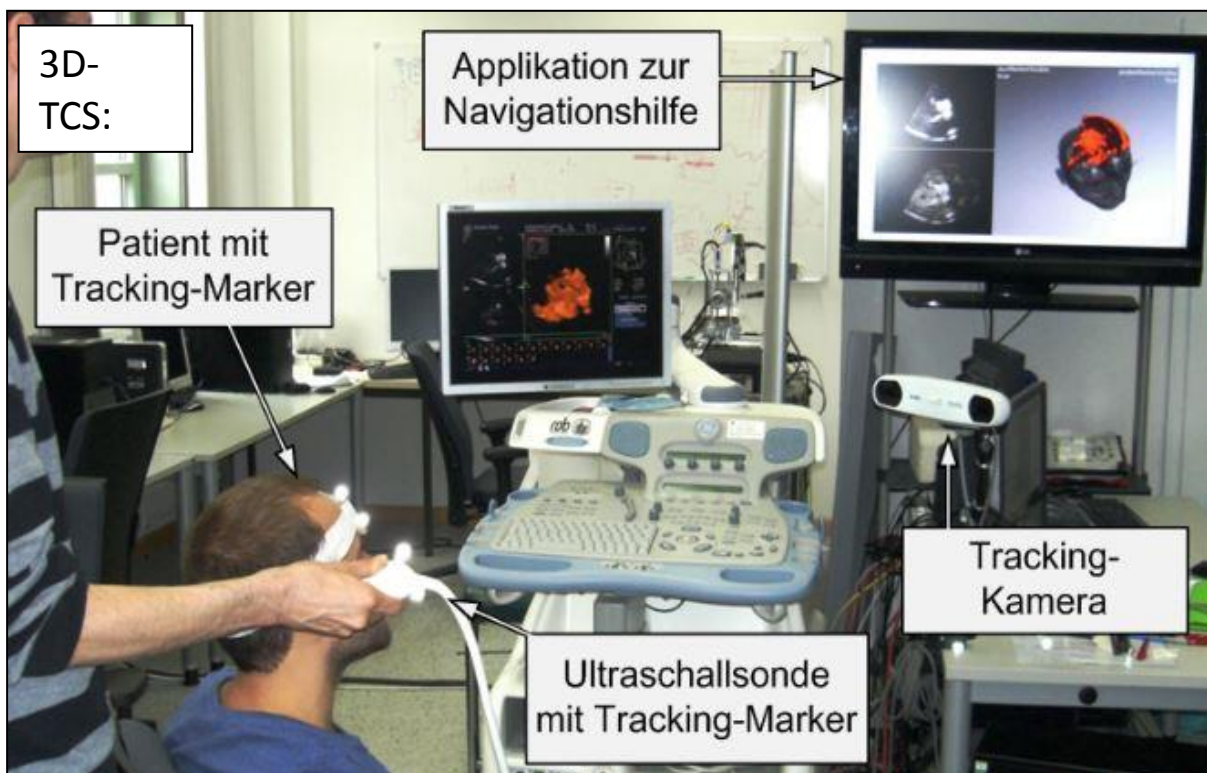


Abbildung 5: Aufbau der 3D-TCS

Die Abbildung wurde freundlicherweise zur Verfügung gestellt durch Dr. rer. nat. P. Jauer (Jauer, 2012).

Der dreidimensionale transkranielle Ultraschall wurde in den Räumen des Instituts für Robotik durch denselben erfahrenen Ultraschall-Untersucher (Dr. med. Julia Graf, Prof. Dr. med. Noerbert Brüggemann) durchgeführt und durch einen Informatiker begleitet. Verwendet wurde das 4D-Ultraschallgerät *GE Vivid 7* (General Electric Medical Systems, Boston, Massachusetts, USA) in Kombination mit dem 3D-Sondentyp *3V* (General Electric Medical Systems, Boston, Massachusetts, USA). Auch hier wurden bilaterale Messungen vorgenommen, um in der Auswertung auf die größere der beiden Hyperechogenitäten (in der Auswertung als *SNmax_3D* bezeichnet) zurückzugreifen. Da es sich um ein experimentelles Verfahren handelt, sind für die 3D-TCS keine einheitlichen Geräteeinstellungen bekannt. Die Eindringtiefe lag ebenfalls bei 14-16cm. Daher wurden pro Seite je sechs Frequenzen aufgenommen und jeweils die drei oben genannten

Schallebenen erfasst: 1,5/3,2 MHz - 1,7/3,5 MHz - 2,0/4,0 MHz (jeweils Oktavmodus) - 2,5 MHz - 3,3 MHz - 3,6 MHz.

In der Auswertung nach Studienabschluss wurde eine Frequenz ausgewählt, bei der die Hirnstammstrukturen im visuellen Vergleich mit der besten Kontrastschärfe dargestellt wurden. Analog zum zweidimensionalen Verfahren wurden die besten Ergebnisse im niedrigsten Frequenzbereich (1,5/3,2 MHz) erzielt, sodass die Bilder dieses Frequenzbereiches in die Auswertung eingingen. Da das 2D-Verfahren der 3D-TCS vorgeschaltet war, waren Probanden mit beidseits fehlendem Schallfenster bereits vor der 3D-TCS ausgeschlossen worden. Während der Auswertung war es bei einigen Probanden dennoch nicht möglich, die TCS-Bilder auszuwerten, da die Bildqualität nicht ausreichend war. Im Gegensatz zur 2D-TCS wurden die Daten nicht direkt am Gerät ausgewertet, sondern gespeichert und später zur Auswertung auf einem separaten PC zur Verfügung gestellt. Die Auswertung erfolgte mit einer speziellen Software („*MPClassificator*“, s. Kapitel 2.7.2).

2.7 Auswertung

2.7.1 Vermessung der Hyperechogenität der Substantia nigra in der 2D-Sonografie

Die Größe der Hyperechogenitäten wurde im 2D-Ultraschall, wie im klinischen Alltag üblich, direkt am Ultraschallgerät ausgemessen und im Datenblatt eingetragen. Dabei wurde das hyperechogene Areal manuell mit dem *Cursor* umfahren und die Fläche vermessen. Registriert wurden die Hyperechogenität der Substantia nigra links und rechts. Es ging schließlich die größere der beiden bzw. die einzig verfügbare bei unilateral insuffizientem Schallfenster als SNmax in die Auswertung ein.

2.7.2 Ermittlung von Fläche und Volumen der Hyperechogenität der Substantia nigra in der 3D-Sonografie

Die Auswertung der vierdimensionalen Sonografiebefunde erfolgte mit dem Programm „*MPClassificator*“ unter Verblindung des Auswertenden in Bezug auf die Gruppenzugehörigkeit der Probanden. Es handelt sich hierbei um eine *In-house*-Software, die vom Institut für Robotik und kognitive Systeme (Dr. rer. nat. P. Jauer, M. Maaß) für die Auswertung der Studiendaten des Gerätes Vivid 7 entwickelt wurde. Die Ergebnisse wurden durch einen erfahrenen Ultraschall-Befunder gesichtet und gegebenenfalls korrigiert, falls die eingezeichnete Hyperechogenität in Form oder Fläche nicht repräsentativ war oder eine andere Schichtung für die Auswertung als geeigneter angesehen wurde. Im Falle einer Korrektur schloss sich eine erneute Revision durch den erfahrenen Befunder an. Die Korrektur erfolgte ebenfalls verblindet.

Im Folgenden soll die Funktionsweise der verwendeten Software „MPClassifier“ erläutert werden (Abb. 6). Mit Hilfe des 4D-TCS-Verfahrens wird eine zeitliche Abfolge von 3D-TCS-Volumenbilder festgehalten. In dem Programm hat der Untersuchende die Möglichkeit aus der Bildabfolge ein spezifisches Volumenbild zu wählen. Dem Untersuchenden wird dabei stets eine 2D-Schnittebene durch das Volumenbild angezeigt, die er wiederum frei variieren kann. Der Auswertende wählt aus der Bildfolge die Schnittebene aus, auf der das schmetterlingsförmige Mesencephalon in transversaler Ebene möglichst vollständig abgebildet wird. Wie auch beim der reinen 2D-TCS wird das hyperechogene Areal im Bereich der Substantia nigra auf der ipsilateralen Seite mit dem *Cursor* umrandet. Anstatt nur die markierte Fläche zu berechnen, wird vom Programm nun der durchschnittliche Helligkeitsgrad der Fläche bestimmt. Hierbei wird nicht wie beim 2D-Verfahren in Pixeln gerechnet, sondern mit der dreidimensionalen Repräsentation, den Voxeln. Nun werden vom Programm alle Voxel ermittelt, die oberhalb und unterhalb der markierten planen Fläche liegen und deren durchschnittlichen Helligkeitsgrad entsprechen. Es werden nur Voxel mit direktem Anschluss an die entstehende dreidimensionale Figur erfasst. Hieraus entsteht eine komplexe dreidimensionale Struktur, deren Volumen in Kubikzentimeter angegeben wird.

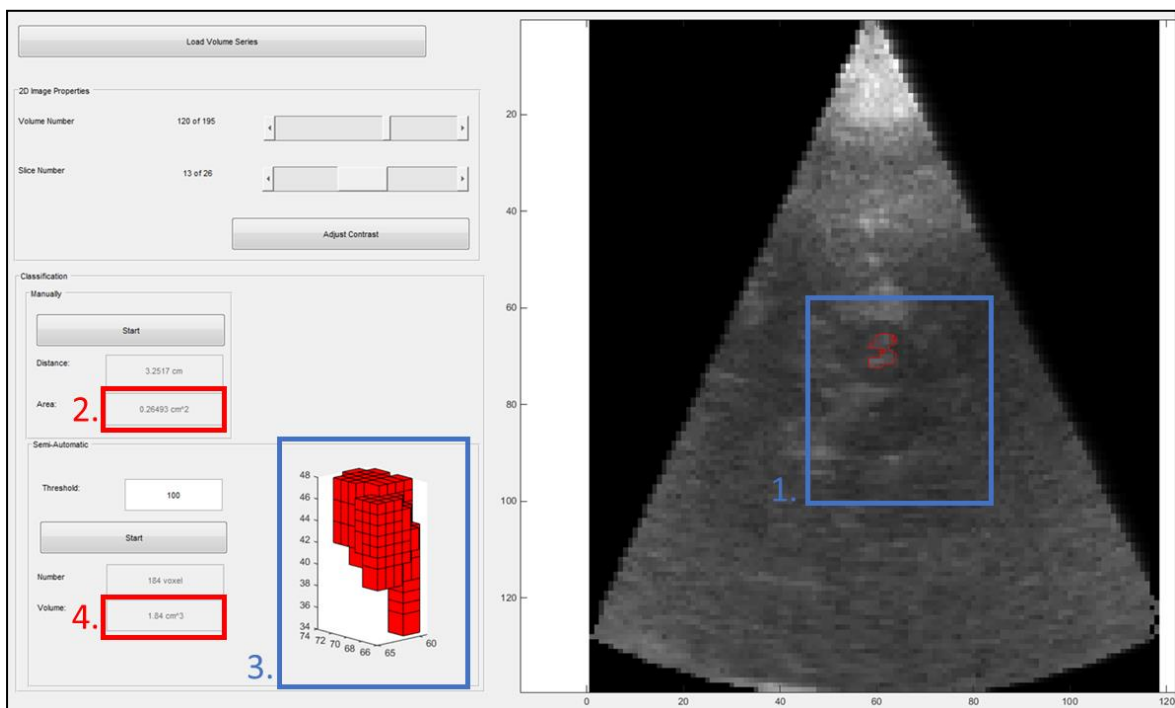


Abbildung 6: Eingabemaske des Auswertungsprogramms "MPClassifier"

Beispielhaft ist die Auswertung anhand des TCS-Befundes einer 72-jährigen Kontrollperson (P03, männlich) gezeigt. Das TCS-Bild (1.) wurde am Gerät Vivid 7 erfasst. In der Auswertung mittels „MPClassifier“ wurde bei dieser Person eine vergrößerte Hyperechogenität (2., $0,27\text{cm}^2$) ausgemessen. Hierdurch kann die Hyperechogenität als dreidimensionaler Körper (3.) dargestellt werden. Dessen Volumen beträgt hier $1,84\text{cm}^3$ (4.).

2.7.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics 22 (IBM, Armonk, New York, USA).

Es wurden für die Daten Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum bestimmt. Da für den Vergleich der Volumina keine statistischen Referenzwerte für den Vergleich der Mittelwerte vorlagen, wurde für die Flächen der Hyperechogenitäten auch die 90%-Perzentile bestimmt. Vor der weiteren statistischen Analyse erfolgte der Test auf Normalverteilung (Kolmogorov-Smirnoff-Test). Für den Vergleich zweier Stichproben wurde für nominalskalierte Daten – hier nur für die Kategorie „Geschlecht“ – der Chi-Quadrat-Test verwendet. Bei den übrigen, numerisch skalierten Daten wurde für den Vergleich zweier unabhängiger Stichproben bei normalverteilten Daten der t-Test verwendet, bei nicht-normalverteilten Daten der Mann-Whitney-U-Test. Analog hierzu wurde für die Korrelation nicht-normalverteilter Daten der Spearman-Rho-Test verwendet. Da der Großteil der Daten nicht-normalverteilt ist, wurde auf die Anwendung des Pearson-Tests für normalverteilte Daten verzichtet. Ab einem Korrelationskoeffizienten $>0,3$ ging man von einer moderaten Korrelation aus, ab einem Korrelationskoeffizienten $>0,7$ von einer starken Korrelation.

3. Ergebnisse

3.1 Demografische Zusammensetzung der Testgruppen

Tabelle 5: Demografische Daten der beiden Testgruppen

	PD	Kontrolle	p-Wert
Anzahl (n)	27	25	
Geschlecht			0,09
Männlich	17 (63%)	21 (84%)	
Weiblich	10 (37%)	4 (16%)	
Alter	64,1±10,2	68,1±6,8	0,22
Minimum-Maximum	37-76	52-79	

Die demografischen Daten der Teilnehmer sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bzgl. des Alters und Geschlechts der Teilnehmer festgestellt werden.

3.2 Krankheitsgeschichte der Teilnehmer

3.2.1 Familienanamnese für Morbus Parkinson und weitere neurologische Erkrankungen

Von den 52 Studienteilnehmern lagen zu 45 Teilnehmern (86,5%) Angaben zur Familienanamnese in Bezug auf M. Parkinson vor, bei sieben Teilnehmern (13,5%) fehlte diese Angabe. In acht Fällen wurde eine positive Familienanamnese berichtet, hiervon sechs Fälle in der PD-Gruppe und zwei Fälle in der Kontrollgruppe. In den meisten Fällen (n=3) war der Vater des Probanden an einem Parkinson-Syndrom erkrankt, außerdem Mutter (n=2), Cousine (n=1) und Großvater (n=1). Bei einer Probandin aus der PD-Gruppe war beim Vater im Alter von 83 Jahren ein Parkinson-Syndrom diagnostiziert worden, bei der Mutter bestand ebenfalls der V.a. auf ein Parkinson-Syndrom ohne klinische Diagnose (Tabelle 6).

Die Probanden wurden außerdem nach anderen neurologischen Erkrankungen in der Familienanamnese befragt. Hier wurde einmalig kindliche Epilepsie (Tochter) genannt. Darüber hinaus wurden keine neurologischen Erkrankungen genannt. Eine Probandin der PD-Gruppe berichtete, dass bei ihrem Zwillingbruder eine Depression diagnostiziert worden sei.

Tabelle 6: Fälle mit positiver Familienanamnese für IPS

	Gruppe	Geschlecht	erkrankter Angehöriger
1	Kontrolle	m	Vater
2	Kontrolle	m	Großvater
3	PD	m	Mutter
4	PD	w	Mutter
5	PD	w	Vater (ED 83J.), Mutter V.a. PD
6	PD	w	Cousine
7	PD	m	Vater
8	PD	m	Vater

3.2.2 Komorbiditäten

Die Probanden wurden bezüglich eigener Vorerkrankungen des Muskel- und Skelettsystems befragt, da diese die Beweglichkeit der Probanden ebenfalls beeinflussen können. Sechs Teilnehmer (vier Kontrollen, zwei PD) gaben solche Einschränkungen an. An neurologischen Vorerkrankungen gab ein Proband der Kontrollgruppe ein Karpaltunnelsyndrom an. Drei PD-Patienten berichteten weitere neurologische Erkrankungen (zervikale Dystonie, Epilepsie und Z.n. erstmaligem epileptischen Anfall, Tabelle 7).

Tabelle 7: Komorbiditäten der Teilnehmer

	Gruppe	Geschlecht	Erkrankung
1	Kontrolle	w	Muskuloskelettal: Z.n. Beinfraktur mit motorischen Residuen
2	Kontrolle	m	Muskuloskelettal: Arthrose
3	Kontrolle	m	Muskuloskelettal: Z.n. Diskusprolaps ohne motorische Residuen
4	Kontrolle	m	Muskuloskelettal: Degenerative Veränderung der Kniegelenke
5	Kontrolle	m	Neurologisch: Karpaltunnelsyndrom
6	PD	m	Neurologisch: zervikale Dystonie
7	PD	m	Muskuloskelettal: Wirbelgleiten
8	PD	w	Neurologisch: Z.n. erstmaligem epileptischem Anfall
9	PD	w	Neurologisch: Epilepsie (ohne strukturelle Hirnläsion)
10	PD	m	Muskuloskelettal: Läsion der Beugesehne der linken Hand (Dig. II)

3.3 Ausprägung der klinischen Symptome

3.3.1 UPDRS

Es konnte kein signifikanter Unterschied im Punktwert für den UPDRS I zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden ($p=0,268$), jedoch waren die Gruppenunterschiede im UPDRS II und III jeweils hochsignifikant ($p<0,001$, Tabelle 8, Abb. 7).

Tabelle 8: Scores im UPDRS I-III, getrennt nach Gruppenzugehörigkeit.

	PD	Kontrolle	p-Wert
UPDRS I			
Anzahl (n)	26	25	
Score (MW±SD)	1,5±1,4	1,1±1,2	0,268
Minimum – Maximum	0-5	0-4	
UPDRS II			
Anzahl (n)	26	25	
Score (MW±SD)	9,3±5,9	0,7±1,4	< 0,001
Minimum - Maximum	0-21	0-6	
UPDRS III			
Anzahl (n)	27	25	
Score (MW±SD)	17,6±9,9	2,0±1,3	< 0,001
Minimum – Maximum	1-47	0-5	

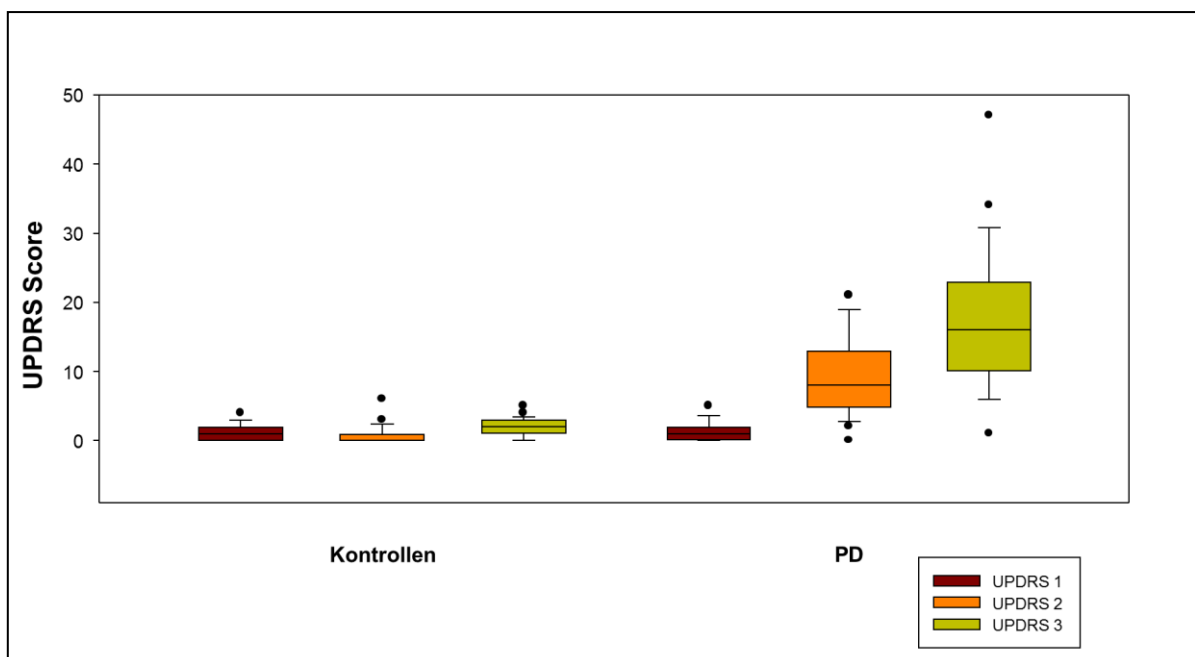


Abbildung 7: Scores im UPDRS I-III im Gruppenvergleich

3.3.2 Kognition

Es ergab sich kein signifikanter Unterschied im MOCA-Testergebnis zwischen PD-Patienten und Kontrollen ($p=0,102$). Für beide Gruppen lag der durchschnittliche Testwert im MOCA-Test oberhalb des Trennwerts von 26 Punkten (Tabelle 9). Acht Teilnehmer der Kontrollgruppe wiesen Werte unter 26 Punkten auf (22-25 Punkte). In der PD-Gruppe erreichten sieben Teilnehmer einen Score unter 26 Punkten (17-25 Punkte), wobei die Unterschiede zwischen den einzelnen Teilnehmern hier deutlicher waren, sichtbar an der größeren Punktespannweite (Tabelle 9, Abb. 8 und 9).

3.3.3 Depressivität

In der PD-Gruppe wiesen mehr Teilnehmer ein auffälliges Testergebnis im BDI auf als in der Kontrollgruppe, außerdem war die Streuung der Testwerte in der PD-Gruppe weiter als in der Kontrollgruppe (Tabelle 9). Eine Kontrollperson erreichte einen auffälligen Wert im BDI (15 Punkte), in der PD-Gruppe sechs Teilnehmer (12-20 Punkte). Der durchschnittliche BDI-Score lag für beide Gruppen unterhalb des hier gemäß der Leitlinien für unipolare Depressionen gewählten Testtrennwertes von 10 Punkten (DGPPN et al., 2015) (Tabelle 9). Insgesamt war der Unterschied zwischen beiden Gruppen jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0,113$, Tabelle 9, Abb. 8 und 9).

Tabelle 9: Scores im MOCA und BDI, getrennt nach Gruppenzugehörigkeit

	PD	Kontrolle	p-Wert
MOCA			
Anzahl (n)	27	24	
Score (MW±SD)	27,0±3,8	26,5±2,4	0,102
Minimum-Maximum	17-31	22-30	
BDI			
Anzahl (n)	27	23	
Score (MW±SD)	6,4±5,4	3,9±3,6	0,113
Minimum-Maximum	0-20	0-15	

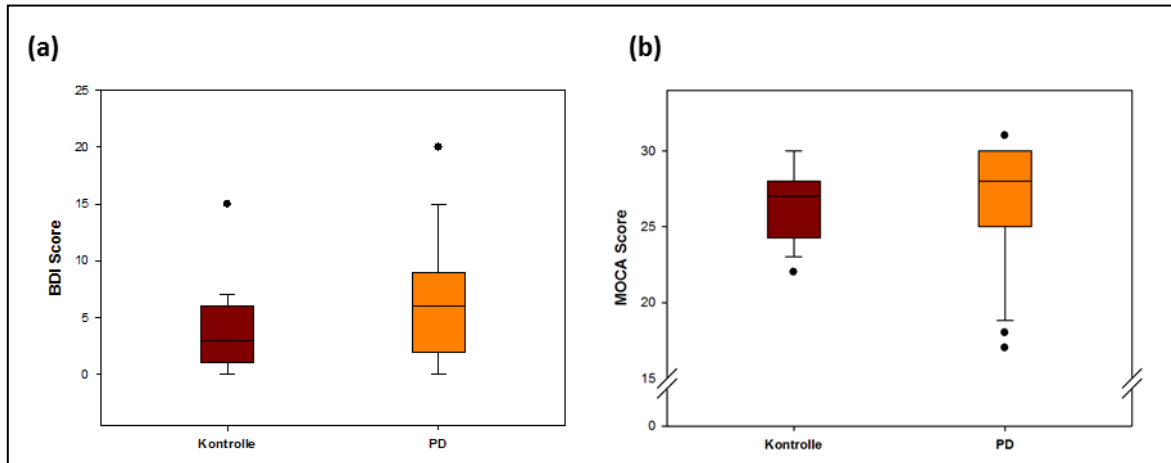


Abbildung 8: Scores im BDI und MOCA

Boxplot zur Verteilung der Scores im BDI (a) und MOCA (b) nach Gruppenzugehörigkeit.

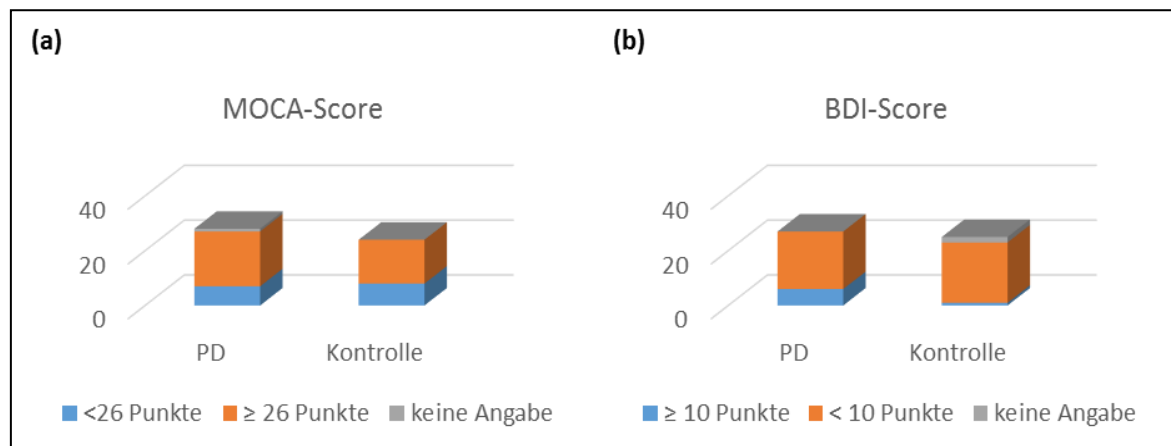


Abbildung 9: Anteil der pathologischen Scores in MOCA und BDI nach Gruppenzugehörigkeit

Blau: pathologischer Scores (MOCA: <26 Punkte, BDI: ≥ 10 Punkte). Orange: unauffällige Scores. Grau: fehlende Angabe.

3.3.4 Exekutive Funktionen

Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf Dauer oder Fehleranzahl, weder im TMT Teil A noch im Teil B. Die Ergebnisse von zwei Teilnehmern der PD-Gruppe wurden ausgeschlossen, da die Bearbeitungsdauer von fünf Minuten überschritten wurde, in der Kontrollgruppe war dies nicht der Fall (Tabelle 10).

Tabelle 10: Bearbeitungszeit und Fehlerzahl für den Trail Making Test Teil A und B

	PD	Kontrolle	p-Wert
Anzahl (n) nach Ausschluss	22	20	
> 300 s (Ausschluss)	2	0	
TMT A			
Zeit t in s (MW±SD)	33,7±12,3	33,1±11,8	0,99
Minimum – Maximum	15,1-61,0	22,1-69,3	
Fehlerzahl (MW±SD)	0,1±0,5	0,2±0,4	0,36
Minimum – Maximum	0-2	0-1	
TMT B			
Zeit in s (MW±SD)	80,4±4,5	86,1±45,1	0,32
Minimum – Maximum	34,5 – 216,9	35,5 – 238,3	
Fehlerzahl (MW±SD)	0,7±0,9	0,8±0,9	0,87
Minimum – Maximum	0-3	0-3	

3.3.5 Feinmotorik

Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Testgruppen im Nine Hole Peg Test der rechten und linken Hand (rechts: $p=0,044$; links: $p=0,036$, Tabelle 11).

Tabelle 11: Bearbeitungszeit für den Nine Hole Peg Test für die rechte und linke Hand

	PD	Kontrolle	p-Wert
Anzahl (n)	23	21	
NHP rechts			
Zeit t in sek (MW±SD)	27,51±10,18	21,93±3,07	0,044
Minimum – Maximum	17,9-61,4	17,5-27,2	
NHP links			
Zeit t in sek (MW±SD)	27,40±6,35	26,20±15,27	0,036
Minimum – Maximum	20,1-45,8	17,6-90,0	

3.4 Schallbedingungen

Von den 52 Teilnehmern, deren Ergebnisse in die Auswertung eingingen, hatten 37 Probanden im zweidimensionalen Ultraschall am Gerät Siemens Acuson Antares beidseits ein gutes transtemporales Schallfenster. Dies war bei 74% der männlichen Teilnehmer (Gesamt n=38; bds. gutes Schallfenster n=28) und 64% der weiblichen Teilnehmerinnen (Gesamt n=14; bds. gutes Schallfenster n=9) der Fall. Sechs Teilnehmer (5m/1w, 12%) hatten ein beidseits mäßiges Schallfenster. In neun Fällen (5m/4w, 17%) lag einseitig ein gutes Schallfenster vor; die Gegenseite war entweder als mäßiges, schlechtes oder fehlendes Schallfenster beschrieben worden.

In der 3D-TCS war bei 31 Probanden (23m/8w, 60%) die Bildqualität beidseits für die Auswertung ausreichend und bei 15 Probanden (10m/5w, 29%) einseitig ausreichend. Bei sechs Probanden (5m/1w, 12%) war die Bildqualität beidseits nicht für eine Auswertung geeignet.

3.5 Größe der Hyperechogenitäten in Fläche und Volumen

3.5.1 2D-TCS am Gerät Siemens Acuson Antares

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der gemessenen Größe der Hyperechogenität am Gerät *Siemens Acuson Antares* (SNmax_2D, unverblindet) zwischen den beiden Gruppen ($p < 0,001$). Der Mittelwert betrug in der PD-Gruppe $0,29 \pm 0,06 \text{ cm}^2$ (n=27), in der Kontrollgruppe $0,16 \pm 0,06$ (n=25). Die kleinste gemessene Hyperechogenität in der PD-Gruppe betrug $0,21 \text{ cm}^2$, die größte $0,44 \text{ cm}^2$. Damit hatten alle Probanden der PD-Gruppe hier eine eindeutige Hyperechogenität oder eine Hyperechogenität im Grenzbereich (s. Kapitel 1.4.3). In der Kontrollgruppe betrug die Größe der Hyperechogenität $0,05$ bis $0,27 \text{ cm}^2$. Fünf Teilnehmer wiesen eine Größe der Hyperechogenität im Grenzbereich, ein Teilnehmer wies eine vergrößerte Hyperechogenität auf. Insgesamt ergab sich bei 76% der Kontrollpersonen ein unauffälliger Sonografiebefund (Tabelle 12 und 13, Abb. 10 und 11).

Tabelle 12: Größen der Hyperechogenitäten, getrennt nach Gruppenzugehörigkeit

	PD	Kontrolle	p-Wert
SNmax_2D			
Anzahl (n)	27	25	
Größe in cm ² (MW±SD)	0,29±0,06	0,16±0,06	<0,001
Minimum – Maximum	0,21-0,44	0,05-0,27	
SNmax_3D			
Anzahl (n)	26	20	
Größe in cm ² (MW±SD)	0,28±0,12	0,21 ± 0,12	0,052
Minimum – Maximum	0,08-0,63	0,09-0,53	
SNmax_vol			
Anzahl (n)	26	20	
Größe in cm ³ (MW±SD)	2,86±1,93	1,80 ± 0,96	0,020
Minimum – Maximum	0,49-10,81	0,62-3,69	

SNmax_2D beschreibt die Fläche der Hyperechogenität der Substantia nigra im 2D-TCS, gemessen mit dem Gerät Siemens Acuson Antares (in cm²). SNmax_3D beschreibt die Fläche der Hyperechogenität der Substantia nigra im 3D-TCS, gemessen am Gerät Vivid 7 in cm². SNmax_vol ist das hieraus errechnete Volumen der Hyperechogenität (in cm³).

Tabelle 13: Flächen der Hyperechogenitäten der Substantia nigra an beiden Geräten gruppiert nach Hagenah & Seidel (2010)

Gruppe		<0,2cm ²	0,2-0,25cm ²	>0,25cm ²
SNmax_2D	PD (n=27)	0	10 (37%)	17 (63%)
	Kontrolle (n=25)	19 (76%)	5 (20%)	1 (4%)
	Gesamt (n=52)	19 (36,5%)	15 (28,8%)	18 (35,5%)
SNmax_3D	PD (n=26)	6 (23,1%)	5 (19,2%)	15 (57,7%)
	Kontrolle (n=20)	11 (55%)	4 (20%)	5 (25%)
	Gesamt (n=46)	17 (37%)	9 (19,6%)	20 (43,5%)

SNmax_2D beschreibt die Fläche der Hyperechogenität der Substantia nigra im 2D-TCS am Gerät Siemens Acuson Antares (in cm²). SNmax_3D steht für die Fläche der Hyperechogenität der Substantia nigra am Gerät GE Vivid 7 (in cm²). Hyperechogenitäten <0,2cm² werden als unauffälliger Befund gewertet, Flächen zwischen 0,2-0,25cm² als grenzwertige Hyperechogenität. Deutliche Hyperechogenitäten werden als größer als 0,25cm² definiert. In Klammer angegeben sind die Prozentsätze bezogen auf die jeweilige Zeile.

3.5.2 2D-TCS am Gerät Vivid 7

Die dreidimensionale Messreihe wurde am Gerät *Vivid 7* (SNmax_3D, verblindet) erhoben. Hier fanden wir die Tendenz zu einem signifikanten Unterschied in Bezug auf die Fläche der Hyperechogenität ($p=0,052$) zwischen PD-Patienten und Kontrollpersonen. Der Mittelwert der Größe SNmax_3D in der PD-Gruppe betrug $0,28 \pm 0,12 \text{ cm}^2$ ($n=26$), in der Kontrollgruppe $0,21 \pm 0,12 \text{ cm}^2$ ($n=20$, Tabelle 13).

Bei 15 Teilnehmer der PD-Gruppe (57,7%) lag eine vergrößerte Hyperechogenität und bei fünf Teilnehmern (19,2%) eine grenzwertige Hyperechogenität vor. In der Kontrollgruppe wurde bei elf Teilnehmern (55%) ein unauffälliger Sonografiebefund mit einer Hyperechogenität $<0,2 \text{ cm}^2$ erhoben, bei vier Kontrollpersonen (20%) lag das Messergebnis im Bereich einer grenzwertigen Hyperechogenität und fünf (25%) Kontrollpersonen wiesen vergrößerte Hyperechogenitäten auf (Tabelle 12 und 13, Abb. 10 und 11).

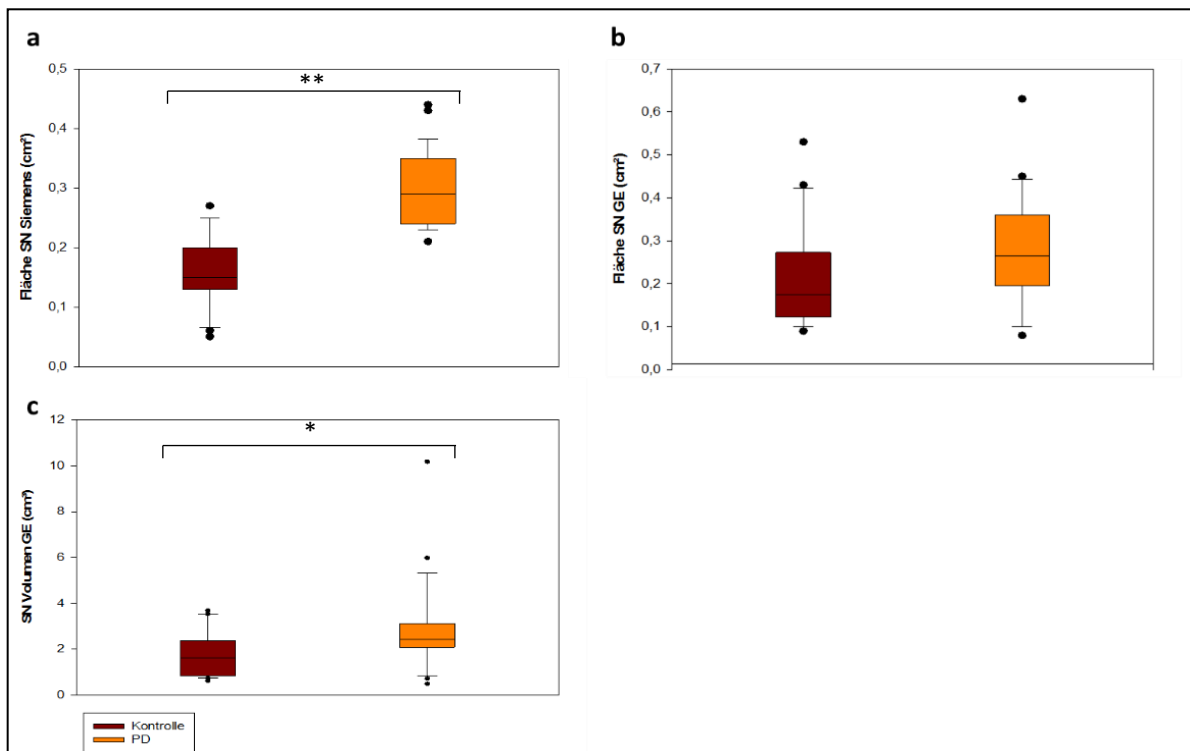


Abbildung 10: Fläche bzw. Volumen der Hyperechogenitäten in der Substantia nigra nach Gruppenzugehörigkeit.

(a) Fläche der Hyperechogenität der Substantia nigra im 2D-TCS am Gerät Siemens Acuson Antares (in cm^2). (b) Fläche der Hyperechogenität der Substantia nigra im 3D-TCS am Gerät GE Vivid 7 (in cm^2). (c) Volumen der Hyperechogenität der Substantia nigra im 3D-TCS (in cm^3), errechnet aus der Fläche der Hyperechogenität am Gerät Vivid 7. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

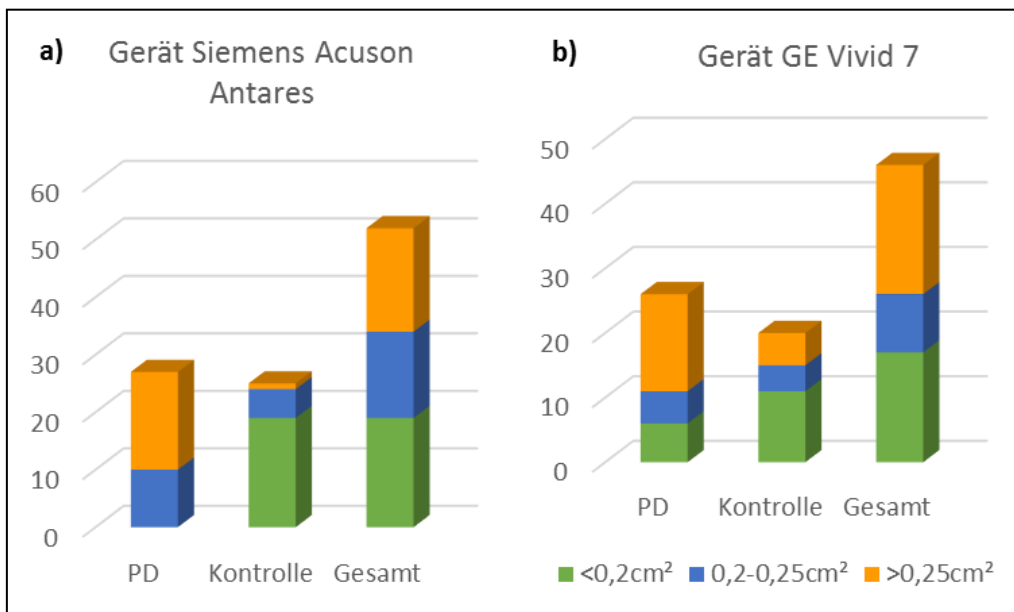


Abbildung 11: Flächen der Hyperechogenitäten der Substantia nigra getrennt nach Ultraschallgeräten.

Die Verteilung nach Hagenah & Seidel gruppierten Kategorien am Gerät Siemens Acuson Antares (a) und GE Vivid 7 (b).

3.5.3 3D-TCS am Gerät Vivid 7

Im nächsten Schritt wurden aus den am Gerät *Vivid 7* erhobenen Messwerten die entsprechenden Volumina (Vol_max 3D) der Hyperechogenitäten rekonstruiert und berechnet. Da es sich bei der Berechnung von Volumina um ein neues Verfahren handelt, ist eine Gruppierung nach Referenzwerten hier noch nicht möglich. Es zeigte sich jedoch ein signifikanter Unterschied ($p=0,02$) zwischen den beiden Gruppen. In der PD-Gruppe lag der Mittelwert der Hyperechogenitäten bei $2,86 \pm 1,93\text{cm}^3$. Das kleinste Volumen der PD-Gruppe betrug $0,49\text{cm}^3$, das größte $10,81\text{cm}^3$. In der Kontrollgruppe betrug der Mittelwert $1,80 \pm 0,96\text{cm}^3$, die Spannweite war mit $0,62-3,69\text{cm}^3$ geringer als in der PD-Gruppe (Tabelle 14, Abb. 10).

Das 90%-Perzentil der Volumina lag für die PD-Gruppe bei $5,02\text{cm}^3$, in der Kontrollgruppe bei $3,52\text{cm}^3$. Es fiel auf, dass die Durchschnittsgröße der Volumina, die Hyperechogenitäten im Normbereich ($<0,2\text{cm}^2$) zuzuordnen sind, sich in PD- und Kontrollgruppe stark ähnelten. Im Bereich der grenzwertigen und deutlichen Hyperechogenitäten ($0,2-0,25\text{cm}^2$ bzw. $>0,25\text{cm}^2$) lagen die Mittelwerte und die Spannweite der Volumina in den PD-Gruppen deutlich über denen der Kontrollgruppe (Tabelle 14, Abb. 12 und 13).

Es bestand eine positive Korrelation zwischen der Fläche der Hyperechogenität, gemessen am Gerät *Vivid 7* (SNmax_3D) und dem hieraus errechneten Volumen (vol_max) sowohl innerhalb der PD-Gruppe ($p<0,001$, $r=0,683$, $n=26$) als auch der Kontrollgruppe ($p<0,001$, $r=0,765$, $n=20$).

Tabelle 14: Flächen der Hyperechogenitäten der Substantia nigra, getrennt nach Gruppenzugehörigkeit.

	PD	Kontrolle
< 0,2cm²		
Anzahl (n)	6	11
Volumen in cm ³ (MW±SD)	1,26±0,84	1,28±0,82
Minimum – Maximum	0,49-2,84	0,62-3,52
0,2-0,25cm²		
Anzahl (n)	5	4
Volumen in cm ³ (MW±SD)	2,74± 0,93	1,90±0,33
Minimum – Maximum	2,02-4,25	1,60-2,28
>0,25cm²		
Anzahl (n)	15	5
Volumen in cm ³ (MW±SD)	3,55± 2,14	2,86±0,69
Minimum – Maximum	2,11-10,18	2,32-3,69

Die Flächen in cm² wurden gemessen am Gerät Vivid 7.

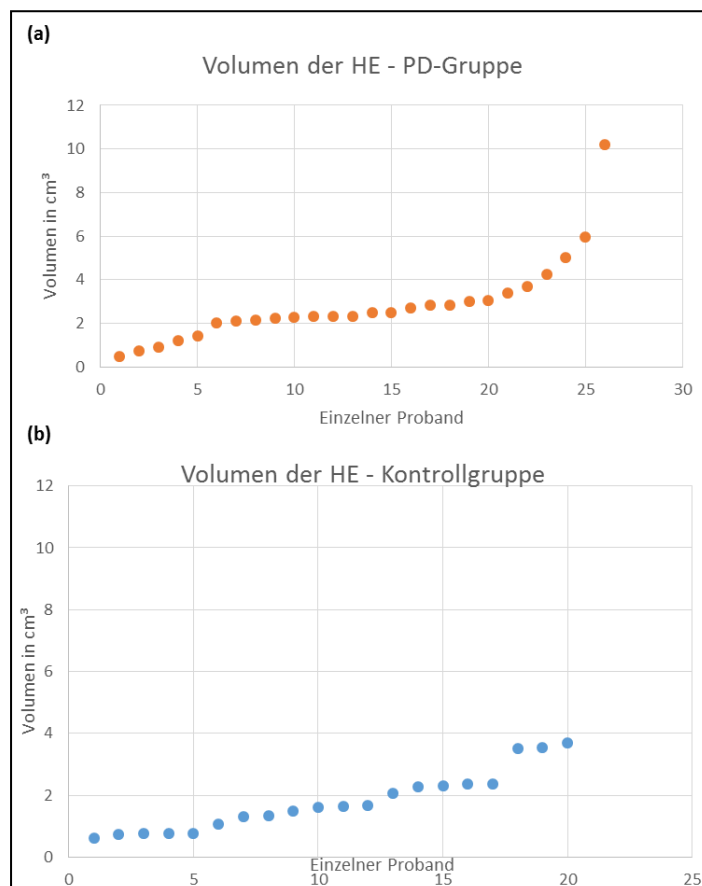


Abbildung 12: Volumina der Hyperechogenitäten in aufsteigender Größe

Dargestellt sind die Volumina der Hyperechogenität in der PD-Gruppe (a) und der Kontrollgruppe (b) in cm³.

HE: Hyperechogenität.

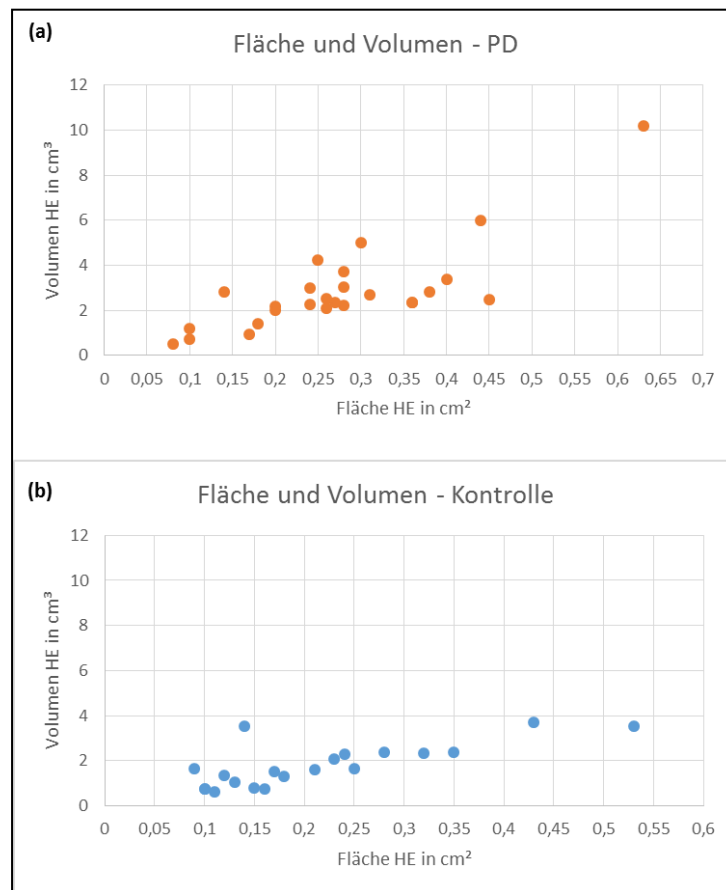


Abbildung 13: Verhältnis von Fläche und Volumen am Gerät GE Vivid 7

Verhältnis von Fläche und Volumen am Gerät GE Vivid 7 für die PD-Gruppe (a) und die Kontrollgruppe (b). Aufgetragen ist das Volumen der Hyperechogenität in cm³ gegen die Fläche der Hyperechogenität

3.6 Zusammenhang von klinischen Parametern und Ultraschallbefunden

Sowohl in der PD- als auch in der Kontroll-Gruppe zeigte sich eine moderate positive Korrelation zwischen der zweidimensional ermittelten Größe der Hyperechogenität im 2D-Ultraschall am Gerät Siemens Acuson Antares (SNmax_2D) und dem Score im UPDRS III (PD: n=27, p=0,015, r= 0,464); Kontrolle: n=25, p=0,018, r=0,469).

In der Kontrollgruppe war außerdem eine moderate positive Korrelation zwischen dem Score im UPDRS III und der gemessenen Fläche der Hyperechogenität am Gerät Vivid 7 (SNmax_3D; n=20, p=0,027, r=0,494) zu beobachten. In der PD-Gruppe war dies nicht der Fall. Es bestand keine Korrelation zwischen dem daraus errechneten Volumen vol_max und dem UPDRS III.

Es zeigte sich kein konsistenter Zusammenhang zwischen den Bildbefunden in der TCS und den Ergebnissen im NHP.

4. Diskussion

4.1 Vorteile der 3D-TCS gegenüber dem 2D-Verfahren

Die Diagnose des Morbus Parkinson wird zum gegenwärtigen Zeitpunkt anhand von klinischen Kriterien gestellt. Maßgeblich sind Anamnese, klinischer Untersuchungsbefund, Ansprechen auf dopaminerge Medikation und der Ausschluss sekundärer Krankheitsursachen. Diese Faktoren reichen jedoch nicht in allen Fällen aus, um die klinische Diagnose zu sichern. Weder ist es wünschenswert, einen Patienten im Fall einer inkorrekten Diagnose einer potentiell nebenwirkungsbelasteten medikamentösen Therapie zu unterziehen, noch sollte die Diagnosestellung durch ein klinisch unspezifisches Syndrom verzögert werden.

In solchen Fällen soll Zusatzdiagnostik helfen, die Diagnose zu sichern und dem Patienten zeitnah die erforderliche Therapie zugänglich zu machen. Die Methode der Wahl muss jedoch bestimmte Voraussetzungen erfüllen, um sich im klinischen Alltag etablieren zu können.

Die TCS wird schon seit mehreren Jahrzehnten in der klinischen Praxis angewandt, da sie viele Anforderungen an eine leicht zugängliche Zusatzdiagnostik erfüllt. So ist sie in der Klinik leicht und zeitnah verfügbar und auch am Patientenbett durchführbar. Die TCS ist nicht invasiv und daher für den Patienten mit geringem Aufwand verbunden. In der Durchführung ist der Untersucher nur in geringem Maße auf die Compliance des Patienten angewiesen, da Bewegungsartefakte besser auszugleichen sind als bei anderen bildgebenden Verfahren und die Untersuchung leicht wiederholbar ist. Die Untersuchungskosten sind, verglichen mit alternativer bildgebender Diagnostik, niedrig. Außerdem ist die Sensitivität der TCS in der Parkinson-Diagnostik hoch, da fast 90% der IPS-Patienten vergrößerte Hyperechogenitäten der Substantia nigra aufweisen (Li et al., 2017).

Einige Umstände schränken die Objektivität ihrer Ergebnisse bei der zweidimensionalen TCS jedoch ein. So findet die Untersuchung in der Regel unverblindet statt. Da die Hyperechogenität der Substantia nigra manuell eingezeichnet wird, ist das Ergebnis untersucherabhängig. Auch die Tatsache, dass es sich bei der eingezeichneten Hyperechogenität nicht um eine plane Fläche, sondern um ein Volumen handelt, erschwert die Auswertung.

Das 3D-Verfahren bietet im Vergleich zum 2D-Verfahren hier mehrere Vorteile: Es wird ein Volumen anstelle einer Fläche errechnet. Außerdem wird die Schnittebene in diesem Studienaufbau nicht wie im herkömmlichen Verfahren am Patientenbett ausgewählt. Es werden stattdessen fortlaufende Schnittbilder erstellt, welche dem Auswerter nach abgeschlossener Untersuchung zur Verfügung stehen. Dem Auswerter bleibt dadurch Zeit zur Auswahl des geeigneten Schnittbildes,

sodass auch weniger geübte Anwender das Verfahren korrekt anwenden können und Schwierigkeiten bei der Untersuchung weniger stark ins Gewicht fallen. So können die Bilder beispielsweise bei einem sehr unruhigen Patienten im Nachhinein ausgewählt werden. Außerdem bleiben dem Patienten mehrere Wiederholungen der Untersuchung bei eingeschränktem Schallfenster erspart. Diese teilweise Automatisierung bedeutet eine Reduktion der Untersucherabhängigkeit, die einen wesentlichen Kritikpunkt am herkömmlichen 2D-Verfahren darstellt.

4.2 Sonografische Befunde

4.2.1 2D-TCS: Die vergrößerte Hyperechogenität der Substantia nigra bei Parkinson-Patienten ist reproduzierbar

Im herkömmlichen 2D-Ultraschall zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Testgruppen bezogen auf die Größe der SN-Hyperechogenitäten, die in der PD-Gruppe im Mittel fast doppelt so groß ausfiel wie der der Kontrollgruppe (Mittelwert 0,29 vs. 0,16 cm², s. Tabelle 14). Die zweidimensionale TCS ergab bei allen Teilnehmern der PD-Gruppe mäßige oder deutliche (37% bzw. 63%) Hyperechogenitäten (s. Kapitel 1.4.3).

In der Kontrollgruppe zeigte sich die Größe der SN-Hyperechogenitäten erwartungsgemäß kleiner als bei den IPS-Patienten. Es wurde bei 76% der Teilnehmer ein Normalbefund ($<0,2\text{cm}^2$) erhoben. 4% der Kontrollen hatten im 2D-Bildbefund eine deutlich vergrößerte Hyperechogenität der Substantia nigra. Dies entspricht in etwa den Literaturwerten, hier werden meist Werte um 9% für die nicht an einem IPS erkrankte Bevölkerung genannt (Berg et al., 1999; Berg et al., 2005).

Ein Grund für die Abweichung vom Normwert kann die Verwendung unterschiedlicher Ultraschallgeräte sein (Alonso-Cánovas et al., 2014), da es auch innerhalb dieser Studie zu Abweichungen der Ergebnisse an den beiden unterschiedlichen Geräten kam.

20% der Kontrollpersonen boten eine grenzwertig vergrößerte Hyperechogenität der SN. Dies könnte der Tatsache entsprechen, dass auch der normale Alterungsprozess einen Untergang dopaminerger Zellen mit sich bringt (Gibb & Lees, 1991). Darüber hinaus ist eine Zunahme der Größe der Hyperechogenitäten im physiologischen Alterungsprozess bekannt (Hagenah et al., 2010). Das Durchschnittsalter der Kontrollpersonen in dieser Studie lag bei 68,1 Jahren (SD: $\pm 6,8$; PD: $64,1 \pm 10,2$ Jahre). Die Kontrollpersonen dieser Studie waren damit etwas älter als in vergleichbaren Studien (Alonso-Cánovas et al., 2014; Monaco et al., 2018), womit auch in der Kontrollgruppe entsprechend größere Hyperechogenitäten zu erwarten wären.

Im Gegensatz zur 3D-TCS existieren zahlreiche Studien, die sich mit der 2D-TCS im Rahmen der Parkinson-Diagnostik befassen. Die Vorgehensweisen in Bezug auf die Verblindung des Untersuchers sind dabei sehr unterschiedlich.

Es gibt die Möglichkeit, den Ultraschall am unverdeckten Patienten durchzuführen und die entstehenden Bilder zu speichern, sodass die Auswertung durch einen zweiten Untersucher in Abwesenheit des Probanden erfolgt (Tunc et al., 2015; Brüggemann et al., 2011). Diese Form der Verblindung wurde innerhalb dieser Studie auch für die Ergebnisse am Gerät GE Vivid 7 gewählt.

Eine vergleichbare Studie (Huang et al., 2007) mit Probanden in einem ähnlichen Alter wie in dieser Studie (*late-onset* IPS und Kontrollen, jeweils $n=40$) erbrachte sehr ähnliche Ergebnisse wie die Untersuchung der Flächen mittels 3D-TCS innerhalb dieser Studie (Huang et al., 2007: Mittelwerte PD $0,28 \text{ cm}^2$ vs. Kontrollen $0,11 \text{ cm}^2$). Es ist also sehr wahrscheinlich, dass die Abweichungen der Flächen der Hyperechogenitäten am Gerät Siemens Acuson Antares und GE Vivid 7 innerhalb dieser Studie neben den unterschiedlichen Geräteeigenschaften auch durch die unterschiedlichen Vorgehensweisen bei der Verblindung innerhalb dieser Studie zustande kommen.

Eine weitere Methode der Verblindung ist die Abdeckung des Patienten, um zu vermeiden, dass der Untersucher einen klinischen Eindruck vom Probanden erhält (Van De Loo et al., 2010; Prestel et al., 2006).

In einer anderen Studie wurde der Untersucher verblindet, indem er nicht darüber informiert wurde, ob beim Probanden ein IPS oder ein essentieller Tremor vorlag. Diese Untersuchung erfolgte ohne Verhüllung des Probanden, sodass der Untersucher dennoch einen klinischen Eindruck vom Probanden erhalten haben kann. In diesem Fall war die Studienpopulation deutlich größer als in unserer Studie (138 Kontrollen, 105 PD-Patienten und 57 Probanden mit essentiellem Tremor), lieferte jedoch vergleichbare Ergebnisse (Mittelwert PD-Gruppe $0,24 \text{ cm}^2$ vs. Kontrollgruppe $0,14 \text{ cm}^2$; Alonso-Cánovas et al., 2014). Hierbei ist anzumerken, dass Hyperechogenitäten der Substantia nigra bei Probanden mit essentiellem Tremor etwa so häufig nachzuweisen sind wie bei gesunden Kontrollen (Budisic et al., 2009; Hagenah & Seidel, 2010).

In den meisten Studien wird jedoch die Verblindung nicht thematisiert, sodass davon auszugehen ist, dass häufig unverblindet vorgegangen wird.

Ab wann eine Hyperechogenität als vergrößert gewertet wird, ist in den Studien zu diesem Thema allerdings unterschiedlich. Die meisten Untersuchungen legen als Testtrennwert eine Fläche von $0,2 \text{ cm}^2$ (Prestel et al., 2006) oder $0,25 \text{ cm}^2$ (Berg et al., 2002; Berg et al., 1999) fest. Beispielhaft ergab sich bei einem Testtrennwert ab $0,2 \text{ cm}^2$ entsprechend einer grenzwertigen Hyperechogenität der Substantia nigra eine Sensitivität von 86% und eine Spezifität von 83% bei der Zuordnung einer

IPS-Diagnose mittels 2D-TCS (Prestel et al., 2006). Van De Loo et al. (2010) wählten einen Trennwert von $0,24\text{cm}^2$ und erreichten damit eine Sensitivität von 79% und eine Spezifität von 81%.

In einer frühen Studie von Becker et al. wurde die Hyperechogenität nicht an ihrer Größe, sondern nach dem Grad ihrer Echogenität, d.h. der Grauwertverteilung, im Vergleich zur Substantia nigra gesunder Kontrollpersonen beurteilt. Es ergab sich eine Sensitivität von 40% (Becker et al., 1995). Die im Vergleich zum heutigen Verfahren geringe Sensitivität ist a.e. auf die hohe Variabilität der Befunde in Abhängigkeit von der Geräteeinstellung und auch den Gerätetyp zurückzuführen, weshalb diese Vorgehensweise in den neueren Studien nicht mehr zu finden ist.

Zusammenfassend erreichten wir in diesem Teil der Studie also Ergebnisse in Bezug auf die mittlere Größe der Hyperechogenitäten bei IPS-Patienten und Kontrollpersonen, die mit denen vorausgegangener Studien vergleichbar sind. Eine höhere Genauigkeit könnte erreicht werden durch eine Vergrößerung der Studienpopulation oder auch eine vollständige Verblindung des Untersuchers. Optimal wäre hierfür eine Kombination der zwei gängigen Methoden zur Verblindung, also das Abdecken des Patienten und die Auswertung der gespeicherten Bilder durch einen unabhängigen Untersucher. Neben dem Untersucher selbst bestimmen außerdem der Gerätetyp und der gewählte Grenzwert die Varianz der Messwerte.

4.2.2 3D-TCS: Volumina erlauben eine genauere Trennung von IPS-Patienten und Kontrollpersonen als Flächen

Durch die schrittweise Auswertung der hier erhobenen 3D-TCS-Datensätze erhielt der Untersucher zwei voneinander abhängige Werte: Im ersten Schritt wurde eine Fläche ermittelt, die im zweidimensionalen Raum die maximale Ausbreitung der Hyperechogenität auf einer bestimmten Schicht widerspiegelt. Aus dieser ergab sich im zweiten Schritt ein Volumen, das mit der eigens hierfür entwickelten Software durch Volumenzuwachs ausgehend von der oben genannten identifizierten Fläche berechnet wird. Dieses Verfahren eignet sich besonders für eine verblindete Anwendung, da die Auswertung erst nach dem Patientenkontakt erfolgt. Auch in dieser Studie wurden sowohl die 2D- als auch die 3D-TCS daher verblindet angewendet, anders als die 2D-TCS im ersten Studienteil.

Die ausgemessenen Flächen der Hyperechogenitäten zeigten in diesem Verfahren die Tendenz zu einem signifikanten Unterschied zwischen PD-Patienten und Kontrollen, während die Volumina einen unmittelbar signifikanten Unterschied erkennen ließen ($p=0,052$ vs. $p=0,02$). Unter denselben Auswertungsvoraussetzungen scheinen die Volumina hier also eine bessere Eignung in der Unterscheidung von IPS-Patienten und Gesunden zu bieten als die Fläche.

Die Mittelwerte von Kontrollgruppe und PD-Patienten lagen in der 3D-TCS näher zusammen als in der 2D-TCS (s. Tabelle 14). Dies kann auf mehrere Faktoren zurückzuführen sein. Zum einen gibt es durch die Verblindung keine Beeinflussung des Untersuchers durch den klinischen Eindruck des Patienten. Zum anderen spielt möglicherweise die von Alonso-Cánovas et al. (2014) genannte Abhängigkeit der Messwerte vom Gerätetyp eine Rolle, da 2D- und 3D-TCS nicht mit demselben Gerät durchgeführt werden können. Der Anteil insuffizienter Schallfenster war am GE-Gerät, an dem die 3D-TCS durchgeführt wurde, höher als am 2D-Gerät. Dies lässt auf eine schlechtere Auflösung und damit geringere Ultraschallqualität am 3D-Gerät schließen.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt existieren keine etablierten Referenzwerte für die ausgemessenen Volumina, weshalb zum genaueren Vergleich die Perzentile betrachtet wurden. In der Kontrollgruppe lag das 90%-Perzentil der hyperechogenen Volumina bei $3,52\text{cm}^3$, in der PD-Gruppe mit $5,02\text{cm}^3$ deutlich darüber.

Während sich die Volumina der Hyperechogenitäten im Normbereich bis $0,2\text{cm}^2$ Fläche zwischen beiden Gruppen kaum unterschieden, zeigten sich die Volumina von grenzwertigen und vergrößerten Hyperechogenitäten in der PD-Gruppe tendenziell größer als in der Kontrollgruppe. Auch die Spannweite der Volumina war in der PD-Gruppe konsistent größer als in der Kontrollgruppe. Interessanterweise war dies vor allem bei den Volumina, die den grenzwertigen Hyperechogenitäten zugeordnet sind, der Fall. Hier war anhand der Spannweite der Volumina ein deutlicherer Gruppenunterschied zu sehen als anhand der entsprechenden Flächen. Dies würde der Annahme Recht geben, dass das Volumen die Hyperechogenitäten besser abbildet als die Fläche und dieses Verfahren vor allem bei grenzwertigen TCS-Befunden einen diagnostischen Vorteil bieten könnte.

In der PD-Gruppe gab es zwei deutliche Abweichungen der Volumina nach oben ($5,98$ bzw. $10,18\text{cm}^3$). Interessanterweise wurden auch in der Kontrollgruppe zwar auch deutliche Hyperechogenitäten über $0,25\text{cm}^2$ im 2D-TCS nachgewiesen. Aus diesen ergaben sich jedoch verhältnismäßig kleinere Volumina als in der PD-Gruppe. Außerdem besteht trotz Einbeziehung dieser Extremwerte für beide Gruppen eine eindeutige positive Korrelation der Fläche SNmax_{3D} und dem hieraus errechnetem Volumen vol_{max} , (Abb. 13). Hierbei gilt zu beachten, dass die Berechnung des Volumens teilweise abhängig ist von der ausgemessenen Fläche, was sich aus dem Auswertungsprozess (s. Kapitel 2.7.2) ergibt. Diese Beobachtungen stützen die Annahme, dass die Ausdehnung der Hyperechogenität als Volumen repräsentativer ist als die bisher genutzte Flächenangabe.

Die Interpretation dieser Zusammenhänge ist ohne gültige Grenzwerte in einem experimentellen Setting nur begrenzt möglich, doch ist die Tendenz sichtbar, dass bei IPS-Patienten die Ausdehnung

der Hyperechogenität im dreidimensionalen Raum nicht ausreichend durch ein zweidimensionales Verfahren abgebildet wird. Anhand unserer Studienpopulation stellt sich dieser Effekt in der PD-Gruppe deutlicher dar als in der Kontrollgruppe. Entsprechend ist die 3D-TCS gerade bei IPS-Patienten repräsentativer für die Ausdehnung der Hyperechogenität als die alleinige Betrachtung der Flächen mittels 2D-TCS. Die Trennung von IPS-Patienten und Kontrollpersonen anhand des TCS-Befundes gelang innerhalb dieser Studie anhand der Volumina besser als durch Betrachtung der Flächen der Hyperechogenitäten. Außerdem zeigten sich die Hyperechogenitäten gerade bei IPS-Patienten in der planaren Messung unterpräsentiert, sodass eine volumetrische Messung gerade bei IPS-Patienten einen verstärkten diagnostischen Nutzen gegenüber dem zweidimensionalen Verfahren haben könnte. Eine direkte Vergleichbarkeit mit Ergebnissen ähnlicher Studien, die auf die Definition von Testtrennwerten hinarbeiten könnte, ist aktuell aufgrund stark abweichender technischer Voraussetzungen noch nicht gegeben.

4.2.3 Technische Ansätze anderer Studien

Die Anzahl der Studien, in denen vierdimensionale Ultraschallverfahren zur Parkinson-Diagnostik zum Einsatz kamen, ist im Vergleich zu den 2D-TCS-Studien gering. Einige Arbeitsgruppen haben zudem ebenfalls versucht, die Ausmessung der SN-Hyperechogenität zu automatisieren und so untersucherunabhängiger zu gestalten.

Blahuta et al. entwickelten einen Algorithmus, mit dem die Auswertung von Hyperechogenitäten der Substantia nigra in der B-Bild-Technik in automatisierter Form ermöglicht wurde. Es wurde ein möglichst störfreies Ultraschallbild der Substantia nigra im herkömmlichen Verfahren hergestellt, in dem die Schmetterlingsform des Mesencephalons gut zu erkennen sein musste. Dann wurde eine sogenannte *Region of Interest* (ROI) eingezeichnet, in welcher die Hyperechogenität zu finden sein sollte. In diesem elliptischen Bereich wurde dann anhand von unterschiedlichen Graustufen mit dem Programm automatisiert nach Hyperechogenitäten gefahndet (Blahuta et al., 2014). Das Programm erzielte in der Auswertung der Ultraschalldaten von 30 Parkinson-Patienten und 50 gesunden Kontrollen gute Ergebnisse für Sensitivität und Spezifität (87 bzw. 92%), welche der manuellen Auswertung etwa gleichwertig waren (Školoudík et al., 2014).

Dennoch waren in der Auswertung manuelle Schritte, wie das Auswählen der Schnittbildebene und der ROI, erforderlich. Durch die Auswahl der Schnittebene im 2D-Verfahren wird die Hyperechogenität erneut vom Volumen mit möglicherweise komplexer dreidimensionaler Struktur auf ein Schnittbild reduziert. Auch in unserer Untersuchungsreihe muss ein Schnittbild als Ausgangspunkt für die weiteren automatisierten Analysen manuell ausgewählt werden. Außerdem wurde in unserem Verfahren die Hyperechogenität auch in der 3D-TCS zunächst manuell

ingezeichnet, bevor das automatisierte Verfahren ein Volumen anhand der Graustufen der ausgewählten Region ermitteln konnte.

Es existieren auch Ansätze, die Hyperechogenität der Substantia nigra automatisch, also ohne vorherige Auswahl einer ROI, zu ermitteln. Das experimentelle Verfahren beruht auf der automatisierten Verwendung von Entscheidungsbäumen, sogenannten *Random Forests* (Breimann, 2001), und wurde an je elf Parkinson-Patienten und Kontrollpersonen getestet. Die Sensitivität und Spezifität lagen bei 83% (Pauly et al., 2012). Hierbei erfolgt keine manuelle Segmentierung durch den Anwender.

4.3 Motorische Testung

4.3.1 Trail Making Test und Nine Hole Peg Test: Der Nine Hole Peg Test bildet die motorischen Defizite der IPS-Patienten ab

Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Testgruppen in Bezug auf die benötigte Zeit zur Durchführung des NHP. Dieses Ergebnis ist zu erwarten in Anbetracht der motorischen Defizite, die mit dem IPS einhergehen.

Es ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen IPS-Patienten und Kontrollpersonen in der Durchführung des TMT. Aufgrund motorischer und kognitiver Einschränkungen, die mit dem IPS einhergehen, wäre zunächst zu erwarten, dass die Kontrollpersonen bei diesem Test besser abschneiden als die Parkinson-Patienten. Es ist jedoch zu beachten, dass die IPS-Patienten, die an der Studie teilnahmen, eher milde betroffen und medikamentös gut eingestellt waren. Für stark motorisch oder kognitiv eingeschränkte Patienten wäre eine ambulante Teilnahme nicht ohne weiteres möglich. Außerdem wurden vor Auswertung die Ergebnisse zweier IPS-Patienten aufgrund einer überschrittenen Bearbeitungszeit ausgeschlossen, während es in der Kontrollgruppe zu keiner Zeitüberschreitung kam. Während der Testdurchführung fiel außerdem auf, dass der TMT A für die Teilnehmer leicht verständlich war, während beim TMT Teil B bei einem Teil der Probanden beider Gruppen Verständnisprobleme auftraten. Es ist anzunehmen, dass das Ergebnis des TMT Teil B eher durch kognitive Defizite der Probanden beeinflusst wurde als durch die motorischen Fertigkeiten. Tombaugh stellte 2003 in einer Studie mit 911 gesunden Teilnehmern fest, dass das Testergebnis des TMT vom Alter der Probanden, aber auch von deren Bildungsgrad abhängt. So gehe ein schwaches Testergebnis eher mit hohem Probandenalter und niedrigem Bildungsgrad einher. Dabei war der Effekt für den TMT B stärker ausgeprägt als für den TMT A (Tombaugh, 2004).

4.3.2 UPDRS: Signifikante Unterschiede von IPS-Patienten und Kontrollen im UPDRS II und III

In dieser Studiengruppe konnte kein signifikanter Gruppenunterschied in Bezug auf den **UPDRS I** festgestellt werden, welcher sich auf die kognitiven Funktionen, Verhalten und Stimmung der Probanden bezieht. Hierbei ist zu beachten, dass ein Bias dadurch entstehen kann, dass Probanden mit ausgeprägter depressiver oder dementieller Begleitsymptomatik in der Regel nicht dazu in der Lage sind, an ambulanten Studien teilzunehmen.

In Bezug auf die Scores von UPDRS II und III wiesen die Gruppen hingegen einen hochsignifikanten Unterschied auf.

Der **UPDRS II** befasst sich mit den Aktivitäten des täglichen Lebens. Erwartungsgemäß waren bei den Teilnehmern der PD-Gruppe signifikant größere Schwierigkeiten in der Selbstversorgung wie Ankleiden und Körperpflege vorhanden als in der Kontrollgruppe. Der **UPDRS III** soll die klassischen motorischen Symptome der PD abbilden. Auch hier waren die Scores in der PD-Gruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe.

Es ist zu erwarten, dass die Funktionen des täglichen Lebens durch das Vorliegen motorischer Symptome beeinträchtigt wird. Dies wird statistisch abgebildet durch eine positive Korrelation der Punktwerte im UPDRS II und III innerhalb der PD-Gruppe ($p=0,02$). Für die Kontrollgruppe war dieser Effekt entsprechend nicht zu beobachten.

Es bestehen wenige Daten zur Vergleichbarkeit der UPDRS-Subskalen. Harrison et al. stellten heraus, dass der UPDRS II möglicherweise stärker als die anderen Subskalen mit der Krankheitsdauer in Verbindung steht und dabei weniger stark von Medikation und anderen äußeren Faktoren abhängig sei (Harrison et al., 2009). Die meisten Studien zum klinischen Verlauf des IPS erfolgten unter Verwendung der modifizierten Skala, des MDS-UPDRS (Holden et al., 2018), sodass keine unmittelbare Vergleichbarkeit mit unseren Ergebnissen gegeben ist.

4.4 Substantia nigra-Hyperechogenität und Zusammenhang mit motorischem Defizit

In der herkömmlichen 2D-TCS-Untersuchung zeigte sich eine positive Korrelation zwischen der Größe der Hyperechogenität (SNmax_2D) und dem Score im UPDRS III für PD- und Kontrollgruppe (PD: $p=0,015$, Kontrolle: $p=0,018$). Am Gerät Vivid 7 in der 3D-TCS war außerdem innerhalb der Kontrollgruppe eine moderate positive Korrelation zwischen dem Score im UPDRS III und der gemessenen Fläche der Hyperechogenität am Gerät Vivid 7 zu beobachten. Da dieser

Zusammenhang gerade in der Kontrollgruppe auffällt, geht hier also auch ohne Vorliegen eines IPS ein höherer Score im UPDRS III eher mit einer flächenmäßig größeren Hyperechogenität der Substantia nigra einher.

Dass keine Korrelation zwischen dem Volumen (vol_max) und dem UPDRS III nachgewiesen werden konnte, kann vor allem an der bereits erwähnten schlechteren Bildqualität am Gerät Vivid 7 liegen.

Berg et al. führten eine Langzeitstudie durch, in welcher eine 2D-TCS an denselben IPS-Patienten im Abstand von fünf Jahren zweimal durchgeführt wurde. Die Größe der gemessenen Hyperechogenität blieb über den Zeitraum konstant, obwohl eine Zunahme des Gesamt-UPDRS und des UPDRS III im Sinne des Krankheitsprogresses festzustellen war. Zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung stellten die Untersucher eine schwache Korrelation zwischen der Größe der Hyperechogenität und dem Score des UPDRS III fest. Im Follow-Up nach fünf Jahren hatte sich die Korrelation deutlich verstärkt. Wie auch in unserer Studie wurde ein statistischer Zusammenhang zwischen der Größe der Hyperechogenität im 2D-TCS und dem Score im UPDRS III festgestellt (Berg et al., 2005). In unserer Studie konnte der Effekt unabhängig vom Vorliegen eines IPS nachgewiesen werden. Analog hierzu war in einer Studie mit 93 älteren Menschen ohne IPS ebenfalls eine Korrelation zwischen der Größe der Hyperechogenität der Substantia nigra und dem UPDRS III-Score festgestellt worden (Berg et al., 2001).

Der Zusammenhang zwischen motorischen Defiziten und der Größe der Hyperechogenität ohne nachgewiesenes IPS bestärkt die These, dass die hyperechogenen Areale Marker für die Vulnerabilität des nigrostriatalen Systems darstellen könnten. Hierbei zeigte die 3D-TCS eine mit dem 2D-Verfahren vergleichbare Qualität der Ergebnisse. Dabei ist hervorzuheben, dass diese Resultate im Fall der 3D-TCS bei verblindeter Auswertung erfolgten.

4.5 Schallbedingungen im Vergleich mit Literaturwerten

Von 52 Teilnehmern konnte in der 2D-TCS in neun Fällen nur einseitig geschallt werden bei schlechtem Schallfenster, entsprechend etwa 17% der Gesamtteilnehmer. In der Literatur wird der Anteil der Bevölkerung mit insuffizientem Schallfenster mit etwa 10% angegeben (Hagenah & Seidel, 2010), wobei nicht immer angemerkt ist, ob es sich um ein ein- oder beidseitig schlechtes Schallfenster handelt. In den meisten Studien lag der Anteil von Probanden mit beidseits insuffizientem Schallfenster um 5%, während etwa 10% ein einseitig eingeschränktes Schallfenster hatten (Walter et al., 2007; Plate et al., 2019). Es muss allerdings beachtet werden, dass Probanden mit beidseits insuffizientem Schallfenster von vornherein nicht an der Studie teilnehmen konnten und gezielt Probanden ausgewählt wurden, die in vorausgegangenen Untersuchungen ein gutes

Schallfenster zeigte hatten. Es wurden nach Möglichkeit Probanden ausgewählt, bei denen z.B. aufgrund von Voruntersuchungen ein geeignetes Schallfenster bekannt war. Dennoch wurden von initial 64 Teilnehmern fünf vor Studienbeginn ausgeschlossen, unter anderem bei beidseits insuffizientem Schallfenster in der 2D-TCS (Abb. 5), deren Daten nicht in die statistische Auswertung eingehen. Durch diese Vorauswahl entsteht ein Bias, der die Vergleichbarkeit mit Literaturwerten erschwert.

Am Gerät GE Vivid 7 konnten 12% der Probanden beidseits nicht geschallt werden, 29% hatten ein einseitiges Schallfenster. Diese Abweichungen gegenüber dem 2D-TCS am Siemens-Gerät lassen auf eine schlechtere Bildqualität des GE-Gerätes schließen, sodass erneut die Abhängigkeit vom Gerätetyp einen relevanten Faktor für das Ergebnis des TCS darstellt. Die Qualität des Schallfensters wird durch mehrere Faktoren beeinflusst. Ein schlechteres Schallfenster ist zu erwarten mit zunehmendem Alter, bei weiblichem Geschlecht und asiatischer Herkunft (Brunser et al., 2012; Lin et al., 2015).

4.6 Limitationen der Studie

Da es sich um ein experimentelles Verfahren handelt, ist die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse eingeschränkt, da bislang keine Grenz- oder Referenzwerte für die Volumina der Hyperechogenitäten existieren. Vor allem unterschiedliche technische Voraussetzungen in der Studiendurchführung erschweren die Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit anderen Studien.

Die Auswertung der 3D-Ultraschall-Daten wurde verblindet durchgeführt, die Auswertung der 2D-Ultraschall-Daten erfolgte hingegen unverblindet. Dies stellt eine Fehlerquelle dar, da die Hyperechogenitäten in der PD-Gruppe mit Wissen um das klinische Bild des Patienten möglicherweise unbewusst größer vermessen werden als in der Kontrollgruppe.

Es handelt sich nicht um eine Längsschnittstudie. Es somit ist nicht möglich zu sagen, ob einige der Kontrollpersonen mit vergrößerter Hyperechogenität (einer von 25 gesunden Probanden im 2D-Ultraschall mit einer $SN_{max} > 0,25\text{cm}^2$) im Laufe ihres Lebens ein IPS entwickeln werden. Um einen solchen Bias möglichst gering zu halten, wurden Kontrollpersonen mit auffälligem UPDRS (≥ 5 Punkte) aus der Studie ausgeschlossen.

IPS-Patienten in fortgeschrittenem Stadium nahmen in geringerem Maße an der Studie teil, da sie aufgrund von Bewegungseinschränkungen nicht in der Lage waren, den Studienort aufzusuchen oder aber bei fortgeschrittenem kognitivem Defizit selbst in die Teilnahme einzuwilligen. Die Aus-

nahme bilden einige Patienten, die im Rahmen eines stationären Aufenthaltes an der Studie teilnahmen. Es ist anzunehmen, dass Probanden, die in der Lage sind, den Studienort selbst aufzusuchen, ein milderes Syndrom aufweisen als solche, die sich aufgrund ihrer Erkrankung in stationärer Behandlung befinden.

4.7 Schlussfolgerungen

Es gibt zum jetzigen Zeitpunkt noch keine ausreichende Evidenz für die volumetrische Messung der Hyperechogenität der Substantia nigra in der Parkinson-Diagnostik. Um zuverlässige Grenzwerte für die Volumina zu ermitteln, sind Folgestudien notwendig.

Um in Zukunft zuverlässige Grenzwerte für die Volumina der Hyperechogenitäten ermitteln zu können, ist sicherlich eine Folgestudie mit größerer Fallzahl sinnvoll. Um den Aspekt der Untersucherunabhängigkeit zu untersuchen, sollten auch Studien mit Untersuchern unterschiedlichen Erfahrungsstandes erfolgen, wie es in einer 3D-TCS-Studie bereits erfolgte (Plate et al., 2019).

Es sollten dabei auch Vergleiche zwischen unterschiedlichen Gerätetypen und schließlich auch unterschiedlicher Geräteeinstellungen erfolgen, um einen Standard für die 3D-TCS zu entwickeln. Die 3D-Untersuchung innerhalb dieser Studie erfolgte bereits in mehreren Sequenzen, aus welchen diejenige mit der besten Auflösung ausgewählt wurde. Wie oben beschrieben, existieren aktuell verschiedene Algorithmen und Ansätze zur Auswertung der 3D-Daten. Der Vergleich mit anderen 3D-TCS-Studien zeigt die großen Unterschiede im technischen Aufbau (Plate et al., 2019; Ahmadi et al., 2020), die die Definition von Grenzwerten erschweren. Idealerweise sollte der Untersucher in zukünftigen Studien verblindet sein in Bezug auf das Vorliegen eines IPS. Dabei wäre das Abdecken des Probanden von Vorteil, während der Untersucher zusätzlich keine Informationen über den klinischen Zustand des Teilnehmers erhält.

Um den Nutzen der 3D-TCS in der Frühdiagnostik des IPS zu prüfen, sollte neben gesunden Kontrollpersonen und definitiv an IPS Erkrankten noch eine dritte Gruppe untersucht werden; diese sollte sich aus Teilnehmern zusammensetzen, die ein erhöhtes Risiko haben, im Verlauf an einem IPS zu erkranken. Die EPIPARK-Studie (Kasten et al., 2013) gibt hier ein Beispiel für eine mögliche Definition von Studiengruppen in einem größeren Umfang. Risikogruppen könnten z.B. anhand von nichtmotorischen Symptomen (s. Kapitel 1.3.3) ermittelt werden, welche schon in der prämotorischen Phase der Erkrankung auftreten. Diese prämotorische Phase ist aktuell in den Fokus der Forschung gerückt (Postuma et al., 2012b; Heinzel et al., 2019). Darüber hinaus könnten die von uns ausgeschlossenen Probanden mit einem UPDRS > 5 Punkten einen eigene

Studienpopulation darstellen, da einige von ihnen möglicherweise schon milde motorische Symptome eines IPS aufweisen. Interessant wäre, ob die volumetrische Messung gerade in diesen Risikogruppen einen diagnostischen Vorteil gegenüber der herkömmlichen 2D-TCS bietet. Erstrebenswert sind Längsschnittstudien, um die klinische Entwicklung der Probanden nachzuverfolgen.

5. Zusammenfassung

Die transkranielle Sonografie hat sich über Jahre hinweg zu einem wichtigen Mittel in der Diagnostik des idiopathischen Parkinson-Syndroms entwickelt. Die Darstellung vergrößerter Hyperechogenitäten der Substantia nigra kann dem Untersucher helfen, das IPS früh zu diagnostizieren und von anderen Erkrankungen abzugrenzen. Größere diagnostische Genauigkeit verspricht die dreidimensionale transkranielle Sonografie, in der die Hyperechogenitäten als Volumen und nicht mehr als Fläche dargestellt werden.

Im Rahmen dieser Studie wurden 27 IPS-Patienten und 25 gesunde Kontrollpersonen mit dem herkömmlichen 2D-TCS-Verfahren und der innovativen 3D-TCS in Bezug auf hyperechogene Areale der Substantia nigra untersucht und der Schweregrad von Parkinson-typischen Symptomen standardisiert festgehalten.

Die Untersuchung mittels herkömmlicher 2D-TCS erbrachte einen signifikanten Unterschied der Hyperechogenitäten beider Gruppen, die in der IPS-Gruppe erwartungsgemäß größer ausfielen als in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$). Diese Beobachtung ließ sich in der Flächenmessung in der 3D-TCS in geringerem Ausmaß feststellen. Hier zeigte sich die Tendenz zu einem signifikanten Gruppenunterschied ($p = 0,052$), was a. e. auf eine schlechtere Bildqualität des verwendeten Gerätes zurückzuführen ist. Die aus diesen Flächen hervorgehenden Volumina zeigten einen signifikanten Unterschied beider Gruppen ($p = 0,02$). Durch die Weiterverarbeitung der Daten von Fläche zum Volumen nahm also die Trennschärfe des TCS zur Unterscheidung von IPS-Patienten und Kontrollpersonen zu. Daher scheinen die Volumina robuster gegenüber Störfaktoren wie z.B. einem eingeschränkten Schallfenster zu sein als Flächenangaben.

Passend hierzu konnte beobachtet werden, dass sich aus flächenmäßig vergleichbar großen Hyperechogenitäten in der PD-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe tendenziell größere Volumina ergaben. Es liegt also die Vermutung nahe, dass der 2D-TCS die dreidimensionale Ausdehnung der Hyperechogenitäten gerade bei IPS-Patienten unterrepräsentieren könnte und ein dreidimensionales Verfahren daher einen diagnostischen Mehrwert bietet.

Eine Korrelation mit den motorischen Defiziten der Teilnehmer zeigte sich in der herkömmlichen 2D-TCS und der Flächenmessung am 3D-Gerät vor allem innerhalb der Kontrollgruppe. Dies bekräftigt die Annahme, dass die TCS eine Möglichkeit zur Früherkennung von Patienten mit erhöhter nigrostriataler Vulnerabilität bieten könnte.

Für eine regelhafte Anwendung in der klinischen Praxis ist der Auswertungsprozess der 3D-TCS, wie sie in unserer Studie angewendet wurde, noch zu komplex. Der Mehrwert an Informationen, die diese Untersuchung verspricht, rechtfertigt weitere klinische Studien zur Verbesserung der

Benutzerfreundlichkeit des Verfahrens. Das dreidimensionale Verfahren könnte besonders bei der Untersuchung von Risikogruppen, also bei Auftreten milder motorischer Zeichen oder nichtmotorischer Zeichen, einen höheren diagnostischen Nutzen bringen. Eine fortschreitende Automatisierung des Verfahrens verringert außerdem die Untersucherabhängigkeit der 3D-TCS, um so die Objektivität klinischer Studien zu steigern.

Zusammenfassend bietet die 3D-TCS die Möglichkeit, die Parkinson-Diagnostik in der frühen Erkrankungsphase zu verbessern und mögliche Risikopatienten zu ermitteln, denen ein frühzeitiger Therapiebeginn ermöglicht werden könnte. Es ist zu erwarten, dass das Verfahren mit zunehmender Automatisierung auch im klinischen Bereich Anwendung finden wird, wo es eine mögliche Alternative zu aufwändigen bildgebenden Verfahren darstellen kann. Die Investition in Folgestudien zur Verbesserung der Anwendbarkeit und Ermittlung zuverlässiger Grenzwerte hat daher einen hohen Wert für Patienten und klinische Studien.

6. Literaturverzeichnis

Abbott, R.D., Petrovitch, H., White, L.R., Masaki, K.H., Tanner, C.M., Curb, J.D., Grandinetti, A., Blanchette, P.L., Popper, J.S., and Ross, G.W. (2001). Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology* 57, 456–462.

Ahmadi, S.A., Baust, M., Karamalis, A., Plate, A., Boetzel, K., Klein, T., and Navab, N. (2011). Midbrain segmentation in transcranial 3D ultrasound for Parkinson diagnosis. In *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, pp. 362–369.

Ahmadi, S.A., Bötzel, K., Levin, J., Maiostre, J., Klein, T., Wein, W., Rozanski, V., Dietrich, O., Ertl-Wagner, B., Navab, N., et al. (2020). Analyzing the co-localization of substantia nigra hyper-echogenicities and iron accumulation in Parkinson's disease: A multi-modal atlas study with transcranial ultrasound and MRI. *NeuroImage Clin.* 26, 1–10.

Alonso-Cánovas, A., López-Sendón, J.L., Buisán, J., DeFelipe-Mimbrera, A., Guillán, M., García-Barragán, N., Corral, I., Matute-Lozano, M.C., Masjuan, J., Martínez-Castrillo, J.C., et al. (2014). Sonography for diagnosis of parkinson disease - From theory to practice: A study on 300 participants. *J. Ultrasound Med.* 33, 2069–2074.

Amino, T., Orimo, S., Itoh, Y., Takahashi, A., Uchihara, T., and Mizusawa, H. (2005). Profound Cardiac Sympathetic Denervation Occurs in Parkinson Disease. *Brain Pathol.* 15, 29–34.

Barrenschee, M., Zorenkov, D., Böttner, M., Lange, C., Cossais, F., Scharf, A.B., Deuschl, G., Schneider, S.A., Ellrichmann, M., Fritscher-Ravens, A., et al. (2017). Distinct pattern of enteric phospho-alpha-synuclein aggregates and gene expression profiles in patients with Parkinson's disease. *Cerebellum and Ataxias* 4, 1–14.

Becker, G., Seufert, J., Bogdahn, U., Reichmann, H., and Reiners, K. (1995). Degeneration of substantia nigra in chronic parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography. *Neurology* 45, 182–184.

Berg, D. (2007). Disturbance of iron metabolism as a contributing factor to SN hyperechogenicity in Parkinson's disease: Implications for idiopathic and monogenetic forms. *Neurochem. Res.* 32, 1646–1654.

Berg, D., Becker, G., Zeiler, B., Tucha, O., Hofmann, E., Preier, M., Benz, P., Jost, W., Reiners, K., and Lange, K.W. (1999). Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound. *Neurology* 53, 1026–1031.

Berg, D., Siefker, C., Ruprecht-Dörfler, P., and Becker, G. (2001). Relationship of substantia nigra echogenicity and motor function in elderly subjects. *Neurology* 56, 13–17.

Berg, D., Roggendorf, W., Schröder, U., Klein, R., Tatschner, T., Benz, P., Tucha, O., Preier, M., Lange, K.W., Reiners, K., et al. (2002). Echogenicity of the Substantia Nigra. Association With Increased Iron Content and Marker for Susceptibility to Nigrostriatal Injury. *Arch. Neurol.* 59, 999–1005.

Berg, D., Merz, B., Reiners, K., Naumann, M., and Becker, G. (2005). Five-year follow-up study of hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 20, 383–385.

Blahuta, J., Soukup, T., Jelinkova, M., Bartova, P., Cermak, P., Herzig, R., and Skoloudik, D. (2014). A new program for highly reproducible automatic evaluation of the substantia nigra from transcranial sonographic images. *Biomed. Pap.* 158, 621–627.

Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., De Vos, R.A.I., Jansen Steur, E.N.H., and Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging* 24, 197–211.

Braak, H., De Vos, R.A.I., Bohl, J., and Del Tredici, K. (2006). Gastric α -synuclein immunoreactive

inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci. Lett.* 396, 67–72.

Breimann, L. (2001). Random Forests. *Mach. Learn.* 5–32.

Bruder, R., Jauer, P., Ernst, F., Richter, L., and Schweikard, A. (2011). Real-time 4D ultrasound visualization with the Voreen framework. In *International Conference on Computer Graphics and Interactive Techniques, SIGGRAPH 2011, Vancouver, BC, Canada*, p.

Brüggemann, N., Hagenah, J., Stanley, K., Klein, C., Wang, C., Raymond, D., Ozelius, L., Bressman, S., and Saunders-Pullman, R. (2011). Substantia nigra hyperechogenicity with LRRK2 G2019S mutations. *Mov. Disord.* 26, 885–888.

Brunser, A.M., Silva, C., Cárcamo, D., Munoz, P., Hoppe, A., Olavarria, V. V., Díaz, V., and Abarca, J. (2012). Transcranial Doppler in a Hispanic-Mestizo population with neurological diseases: A study of sonographic window and its determinants. *Brain Behav.* 2, 231–236.

Budisic, M., Trkanjec, Z., Bosnjak, J., Lovrencic-Huzjan, A., Vukovic, V., and Demarin, V. (2009). Distinguishing Parkinson's disease and essential tremor with transcranial sonography. *Acta Neurol. Scand.* 119, 17–21.

Busch, M.A., Maske, U.E., Ryl, L., Schlack, R., and Hapke, U. (2013). Prävalenz von depressiver Symptomatik und diagnostizierter Depression bei Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch. - Gesundheitsschutz* 56, 733–739.

Ciesielska, N., Podhorecka, M., Kędziora-Kornatowska, K., Mazur, E., Sokołowski, R., and Polak-Szabela, A. (2016). Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test better suited than the Mini-Mental State Examination (MMSE) in mild cognitive impairment (MCI) detection among people aged over 60? Meta-analysis. *Psychiatr. Pol.* 50, 1039–1052.

Courbon, F., Brefel-Courbon, C., Thalamas, C., Alibelli, M.J., Berry, I., Montastruc, J.-L., Rascol, O., and Senard, J.-M. (2003). *Mov. Disord.* 18, 890–897.

Czell, D., Neuwirth, C., Weber, M., Sartoretti-Schefer, S., Gutzeit, A., and Reischauer, C. (2019). Nine Hole Peg Test and Transcranial Magnetic Stimulation: Useful to Evaluate Dexterity of the Hand and Disease Progression in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurol. Res. Int.* 2019, 1–5.

DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, BPTk, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, D. (Hrsg. . für die L.U.D. (2015). S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression. 2, 1–252.

Dijkstra, A.A., Voorn, P., Berendse, H.W., Groenewegen, H.J., Rozemuller, A.J.M., and van de Berg, W.D.J. (2014). Stage-dependent nigral neuronal loss in incidental Lewy body and parkinson's disease. *Mov. Disord.* 29, 1244–1251.

Dössel, O. (2016). *Bildgebende Verfahren in der Medizin* (Karlsruhe: Springer Berlin Heidelberg), S.220-227.

Doty, R.L., Deems, D.A., and Stellar, S. (1988). Olfactory dysfunction in parkinsonism: A general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology* 38, 1237–1244.

Eshuis, S.A., Jager, P.L., Maguire, R.P., Jonkman, S., Dierckx, R.A., and Leenders, K.L. (2009). Direct comparison of FP-CIT SPECT and F-DOPA PET in patients with Parkinson's disease and healthy controls. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 36, 454–462.

Gagnon, J.F., Postuma, R.B., Mazza, S., Doyon, J., and Montplaisir, J. (2006). Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol.* 5, 424–432.

Gegg, M.E., and Schapira, A.H.V. (2018). The role of glucocerebrosidase in Parkinson disease

pathogenesis. *FEBS J.* 285, 3591–3603.

Gerlach, M., Ben-Shachar, D., Riederer, P., and Youdim, M.B.H. (1994). Altered brain metabolism of iron as a cause of neurodegenerative diseases? *J. Neurochem.* 63, 793–807.

Gibb, W.R.G., and Lees, A.J. (1991). Anatomy, pigmentation, ventral and dorsal subpopulations of the substantia nigra, and differential cell death in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 54, 388–396.

Goetz, C.G. (2003). State of the Art Review The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): Status and Recommendations. *Mov. Disord.* 18, 738–750.

Hagenah, J., and Seidel, G. (2010). Parenchym-Ultraschall bei Parkinson-Syndromen. *Nervenarzt* 81, 1189–1195.

Hagenah, J., König, I.R., Sperner, J., Wessel, L., Seidel, G., Condefer, K., Saunders-Pullman, R., Klein, C., and Brüggemann, N. (2010). Life-long increase of substantia nigra hyperechogenicity in transcranial sonography. *Neuroimage* 51, 28–32.

Harrison, M.B., Wylie, S.A., Ph, D., Frysinger, R.C., Ph, D., James, T., Huss, D.S., Msed, P.T., Currie, L.J., and Frederick, G. (2009). Updrs Activity of Daily Living Score As Marker of Parkinson's Disease Progression. *Mov. Disord.* 24, 224–230.

Hautzinger, M., Brähler, E., and Strauß, B. (2003). BDI. Beck Depressions Inventar. Diagnostische Verfahren Der Psychother. 1, 1–8.

Hawkes, C.H. (2008). Parkinson's disease and aging: Same or different process? *Mov. Disord.* 23, 47–53.

Hawkes, C.H., Shephard, B.C., and Daniel, S.E. (1997). Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 62, 436–446.

Heinzel, S., Berg, D., Gasser, T., Chen, H., Yao, C., and Postuma, R.B. (2019). Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 34, 1464–1470.

Holden, S.K., Finseth, T., Sillau, S.H., and Berman, B.D. (2018). Progression of MDS-UPDRS Scores Over Five Years in De Novo Parkinson Disease from the Parkinson's Progression Markers Initiative Cohort. *Mov. Disord. Clin. Pract.* 5, 47–53.

Holmqvist, S., Chutna, O., Bousset, L., Aldrin-Kirk, P., Li, W., Björklund, T., Wang, Z.Y., Roybon, L., Melki, R., and Li, J.Y. (2014). Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats. *Acta Neuropathol.* 128, 805–820.

Huang, Y.W., Jeng, J.S., Tsai, C.F., Chen, L.L., and Wu, R.M. (2007). Transcranial imaging of substantia nigra hyperechogenicity in a Taiwanese cohort of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 22, 550–555.

Hufschmidt, A., Lücking, C.H., Rauer, S., and Glocker, F.X. (2017). *Neurologie compact* (Stuttgart: Georg Thieme Verlag), S. 283.

Hummel, T., Witt, M., Reichmann, H., Welge-Luessen, A., and Haehner, A. (2010). Immunohistochemical, volumetric, and functional neuroimaging studies in patients with idiopathic Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* 289, 119–122.

Iranzo, A., Fernández-Arcos, A., Tolosa, E., Serradell, M., Molinuevo, J.L., Valldeoriola, F., Gelpi, E., Vilaseca, I., Sánchez-Valle, R., Lladó, A., et al. (2014). Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: Study in 174 patients. *PLoS One* 9, 1–6.

Jauer, P. (2012). *Multimodaler transkranieller 4D-Ultraschallatlas*. Universität zu Lübeck.

Jost, W.H., and Reichmann, H. (2002). An essay on the shaking palsy. *J. Neuropsychiatry Clin.*

Neurosci. *124*, 223–236.

Kasten, M., and Klein, C. (2014). Non-motor signs in genetic forms of Parkinson's disease. *Non-Motor Symptoms Park. Dis.* *2*, 92–144.

Kasten, M., Hagenah, J., Graf, J., Lorwin, A., Vollstedt, E.J., Peters, E., Katalinic, A., Raspe, H., and Klein, C. (2013). Cohort profile: A population-based cohort to study non-motor symptoms in Parkinsonism (EPIPARK). *Int. J. Epidemiol.* *42*, 128–128k.

Kathuria, H., Mehta, S., Ahuja, C.K., Chakravarty, K., Ray, S., Mittal, B.R., Singh, P., and Lal, V. (2021). Utility of Imaging of Nigrosome-1 on 3T MRI and Its Comparison with 18F-DOPA PET in the Diagnosis of Idiopathic Parkinson Disease and Atypical Parkinsonism. *Mov. Disord. Clin. Pract.* *8*, 224–230.

Klaassen, T., Verhey, F.R.J., Sneijders, G.H.J.M., Rozendaal, N., De Vet, H.C.W., and Van Praag, H.M. (1995). Treatment of depression in Parkinson's disease: A meta-analysis. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* *7*, 281–286.

Kubale, R., and Stiegler, H. (2015). *Farbkodierte Duplexsonografie* (Georg Thieme Verlag), S. 157.

Kuo, Y.M., Li, Z., Jiao, Y., Gaborit, N., Pani, A.K., Orrison, B.M., Bruneau, B.G., Giasson, B.I., Smeyne, R.J., Gershon, M.D., et al. (2010). Extensive enteric nervous system abnormalities in mice transgenic for artificial chromosomes containing Parkinson disease-associated α -synuclein gene mutations precede central nervous system changes. *Hum. Mol. Genet.* *19*, 1633–1650.

de Lau, L.M.L., and Breteler, M.M.B. (2006). Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* *5*, 525–535.

Lee, H.J., Jung, K.W., Chung, S.J., Hong, S.M., Kim, J., Lee, J.H., Hwang, S.W., Ryu, H.S., Kim, M.J., Lee, H.S., et al. (2018). Relation of enteric α -synuclein to gastrointestinal dysfunction in patients with parkinson's disease and in neurologically intact subjects. *J. Neurogastroenterol. Motil.* *24*, 469–478.

Levin, J., Högen, T., Hillmer, A.S., Bader, B., Schmidt, F., Kamp, F., Kretzschmar, H.A., Bötzel, K., and Giese, A. (2011). Generation of ferric iron links oxidative stress to α -synuclein oligomer formation. *J. Parkinsons. Dis.* *1*, 205–216.

Li, X., Xue, S., Jia, S., Zhou, Z., Qiao, Y., Hou, C., Wei, K., Zheng, W., Rong, P., and Jiao, J. (2017). Transcranial sonography in idiopathic REM sleep behavior disorder and multiple system atrophy. *Psychiatry Clin. Neurosci.* *71*, 238–246.

Lin, J.C., Lin, C.S., Hsu, C.W., Lin, C.L., and Kao, C.H. (2016). Association between Parkinson's disease and inflammatory bowel disease: A nationwide Taiwanese retrospective cohort study. *Inflamm. Bowel Dis.* *22*, 1049–1055.

Lin, Y.P., Fu, M.H., and Tan, T.Y. (2015). Factors Associated with No or Insufficient Temporal Bone Window Using Transcranial Color-coded Sonography. *J. Med. Ultrasound* *23*, 129–132.

Van De Loo, S., Walter, U., Behnke, S., Hagenah, J., Lorenz, M., Sitzer, M., Hilker, R., and Berg, D. (2010). Reproducibility and diagnostic accuracy of substantia nigra sonography for the diagnosis of Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* *81*, 1087–1092.

Magerkurth, C., Schnitzer, R., and Braune, S. (2005). Symptoms of autonomic failure in Parkinson's disease: Prevalence and impact on daily life. *Clin. Auton. Res.* *15*, 76–82.

Monaco, D., Berg, D., Thomas, A., Di Stefano, V., Barbone, F., Vitale, M., Ferrante, C., Bonanni, L., Di Nicola, M., Garzarella, T., et al. (2018). The predictive power of transcranial sonography in movement disorders: a longitudinal cohort study. *Neurol. Sci.* *39*, 1887–1894.

Noorian, A.R., Rha, J., Annerino, D.M., Bernhard, D., Taylor, G.M., and Greene, J.G. (2012). Alpha-

synuclein transgenic mice display age-related slowing of gastrointestinal motility associated with transgene expression in the vagal system. *Neurobiol. Dis.* *48*, 9–19.

Okun, M.S. (2012). Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *N. Engl. J. Med.* *367*, 1529–1538.

Orimo, S., Ozawa, E., Nakade, S., Sugimoto, T., Mizusawa, H. (1999). ¹²³I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* *67*, 189–194.

Orimo, S., Takahashi, A., Uchihara, T., Mori, F., Kakita, A., Wakabayashi, K., and Takahashi, H. (2007). Degeneration of cardiac sympathetic nerve begins in the early disease process of Parkinson's disease. *Brain Pathol.* *17*, 24–30.

Paulus, W., and Jellinger, K. (1991). The neuropathologic basis of different clinical subgroups of parkinson's disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* *50*, 743–755.

Pauly, O., Ahmadi, S., Plate, A., Boetzel, K., and Navab, N. (2012). Detection of Substantia Nigra Echogenicities in 3D Transcranial Ultrasound for Early Diagnosis of Parkinson Disease. In *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention - MICCAI 2012*, pp. 443–450.

Plate, A., Maiostre, J., Levin, J., Bötzel, K., and Ahmadi, S.A. (2019). A baseline study for detection of Parkinson's disease with 3D-transcranial sonography and uni-lateral reconstruction. *J. Neurol. Sci.* *397*, 16–21.

Postuma, R.B., Montplaisir, J.Y., Pelletier, A., Dauvilliers, Y., Oertel, W., Iranzo, A., Ferini-Strambi, L., Arnulf, I., Hogl, B., Manni, R., et al. (2012a). Environmental risk factors for REM sleep behavior disorder. *Neurology* *79*, 248–434.

Postuma, R.B., Aarsland, D., Barone, P., Burn, D.J., Hawkes, C.H., Oertel, W., and Ziemssen, T. (2012b). Identifying prodromal Parkinson's disease: Pre-Motor disorders in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* *27*, 617–626.

Postuma, R.B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C.W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A.E., et al. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov. Disord.* *30*, 1591–1601.

Postuma, R.B., Poewe, W., Litvan, I., Lewis, S., Lang, A.E., Halliday, G., Goetz, C.G., Chan, P., Slow, E., Seppi, K., et al. (2018). Validation of the MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov. Disord.* *33*, 1601–1608.

Prasuhn, J., Neumann, A., Strautz, R., Dreischmeier, S., Lemmer, F., Hanssen, H., Heldmann, M., Schramm, P., and Brüggemann, N. (2021). Clinical MR imaging in Parkinson's disease: How useful is the swallow tail sign? *Brain Behav.* *11*, 3–7.

Prestel, J., Schweitzer, K.J., Hofer, A., Gasser, T., and Berg, D. (2006). Predictive value of transcranial sonography in the diagnosis of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* *21*, 1763–1765.

de Rijk, M.C., Breteler, M.M.B., Graveland, G.A., Ott, A., Grobbee, D.E., van der Meché, F.G.A., and Hofman, A. (1995). Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: The Rotterdam Study. *Neurology* *45*, 2143–2146.

Ross, G.W., Petrovitch, H., Abbott, R.D., Tanner, C.M., Popper, J., Masaki, K., Launer, L., and White, L.R. (2008). Association of Olfactory Dysfunction with Risk for Future Parkinson's Disease. *Ann. Neurol.* *63*, 167–173.

Ruprecht-Dörfler, P., Berg, D., Tucha, O., Benz, P., Meier-Meitingner, M., Alders, G.L., Lange, K.W., and Becker, G. (2003). Echogenicity of the substantia nigra in relatives of patients with sporadic Parkinson's disease. *Neuroimage* *18*, 416–422.

Saari, L., Kivinen, K., Gardberg, M., Joutsa, J., Noponen, T., and Kaasinen, V. (2017). Dopamine

- transporter imaging does not predict the number of nigral neurons in Parkinson disease. *Neurology* 88, 1461–1467.
- Santamaria, J., Tolosa, E., and Valles, A. (1986). Parkinson's disease with depression: A possible subgroup of idiopathic parkinsonism. *Neurology* 36, 1130–1133.
- Schaeffer, E., Postuma, R.B., and Berg, D. (2020). Prodromal PD: A new nosological entity. *Prog. Brain Res.* 252, 331–356.
- Schenck, C.H., Boeve, B.F., and Mahowald, M.W. (2013). Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: A 16-year update on a previously reported series. *Sleep Med.* 14, 744–748.
- Schmidt, M.A., Engelhorn, T., Marxreiter, F., Winkler, J., Lang, S., Kloska, S., Goelitz, P., and Doerfler, A. (2017). Ultra high-field SWI of the substantia nigra at 7T: Reliability and consistency of the swallow-tail sign. *BMC Neurol.* 17, 1–6.
- Schwarz, S.T., Afzal, M., Morgan, P.S., Bajaj, N., Gowland, P.A., and Auer, D.P. (2014). The 'swallow tail' appearance of the healthy nigrosome - A new accurate test of Parkinson's disease: A case-control and retrospective cross-sectional MRI study at 3T. *PLoS One* 9, 1–8.
- Shill, H.A., Hentz, J.G., Caviness, J.N., Driver-Dunckley, E., Jacobson, S., Belden, C., Sabbagh, M.N., Beach, T.G., and Adler, C.H. (2016). Unawareness of Hyposmia in Elderly People With and Without Parkinson's Disease. *Mov. Disord. Clin. Pract.* 3, 43–47.
- Silveira-Moriyama, L., Holton, J.L., Kingsbury, A., Ayling, H., Petrie, A., Sterlacci, W., Poewe, W., Maier, H., Lees, A.J., and Revesz, T. (2009). Regional differences in the severity of Lewy body pathology across the olfactory cortex. *Neurosci. Lett.* 453, 77–80.
- Školoudík, D., Jelínková, M., Blahuta, J., Čermák, P., Soukup, T., Bártoová, P., Langová, K., and Herzig, R. (2014). Transcranial sonography of the substantia nigra: Digital image analysis. *Am. J. Neuroradiol.* 35, 2273–2278.
- Skrahina, V., Gaber, H., Vollstedt, E., Förster, T.M., Usnich, T., Curado, F., Brüggemann, N., Paul, J., Bogdanovic, X., Zülbahar, S., et al. (2020). The Rostock International Parkinson's Disease (ROPAD) Study: Protocol and Initial Findings. *Mov. Disord.* 1–7.
- Sofic, E., Riederer, P., Heinsen, H., Beckmann, H., Reynolds, G.P., Hebenstreit, G., and Youdim, M.B.H. (1988). Increased iron (III) and total iron content in post mortem substantia nigra of parkinsonian brain. *J. Neural Transm.* 74, 199–205.
- Sommer, U., Hummel, T., Cormann, K., Mueller, A., Frasnelli, J., Kropp, J., and Reichmann, H. (2004). Detection of Presymptomatic Parkinson ' s Disease: Combining Smell Tests, Transcranial Sonography, and SPECT. *19*, 1196–1202.
- Svensson, E., Horváth-Puhó, E., Thomsen, R.W., Djurhuus, J.C., Pedersen, L., Borghammer, P., and Sørensen, H.T. (2015). Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 78, 522–529.
- Taki, J., Nakajima, K., Hwang, E.H., Matsunari, I., Komai, K., Yoshita, M., Sakajiri, K., and Tonami, N. (2000). Peripheral sympathetic dysfunction in patients with Parkinson's disease without autonomic failure is heart selective and disease specific. *Eur. J. Nucl. Med.* 27, 566–573.
- Tombaugh, T.N. (2004). Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 19, 203–214.
- Trepel, M. (2012). *Neuroanatomie* (München: Elsevier GmbH), S.137.142.
- Tunc, S., Brüggemann, N., Graf, J., Tadic, V., Schmidt, A., Al-Khaled, M., Wolff, S., Vollstedt, E.J.,

- Lorwin, A., Hampf, J., et al. (2015). A population-based study on combined markers for early Parkinson's disease. *Mov. Disord.* *30*, 531–537.
- Walker, Z., Gandolfo, F., Orini, S., Garibotto, V., Agosta, F., Arbizu, J., Bouwman, F., Drzezga, A., Nestor, P., Boccardi, M., et al. (2018). Clinical utility of FDG PET in Parkinson's disease and atypical parkinsonism associated with dementia. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* *45*, 1534–1545.
- Walter, U., Klein, C., Hilker, R., Benecke, R., Pramstaller, P.P., and Dressler, D. (2004a). Brain parenchyma sonography detects preclinical parkinsonism. *Mov. Disord.* *19*, 1445–1449.
- Walter, U., Dressler, D., Wolters, A., Probst, T., Grossmann, A., and Benecke, R. (2004b). Sonographic discrimination of corticobasal degeneration vs progressive supranuclear palsy. *Neurology* *63*, 504–509.
- Walter, U., Dressler, D., Wolters, A., Wittstock, M., Greim, B., and Benecke, R. (2006). Sonographic discrimination of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. *J. Neurol.* *253*, 448–454.
- Walter, U., Dressler, D., Probst, T., Wolters, A., Abu-Mugheisib, M., Wittstock, M., and Benecke, R. (2007). Transcranial brain sonography findings in discriminating between parkinsonism and idiopathic Parkinson disease. *Arch. Neurol.* *64*, 1635–1640.
- Weinreb, O., Mandel, S., Youdim, M.B.H., and Amit, T. (2013). Targeting dysregulation of brain iron homeostasis in Parkinson's disease by iron chelators. *Free Radic. Biol. Med.* *62*, 52–64.
- Wirdefeldt, K., Adami, H.-O., Cole, P., Trichopoulos, D., and Mandel, J. (2011). Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur. J. Epidemiol.* *26*, 1–58.
- Zar, M., Bober, A., Korytowski, W., Zecca, L., and Sarna, T. (1995). The effect of a synthetic neuromelanin on yield of free hydroxyl radicals generated in model systems. *Biochim. Biophys. Acta* *1271*, 343–348.
- Zecca, L., Zucca, F.A., Wilms, H., and Sulzer, D. (2003). Neuromelanin of the substantia nigra: A neuronal black hole with protective and toxic characteristics. *Trends Neurosci.* *26*, 578–580.
- Zecca, L., Stroppolo, A., Gatti, A., Tampellini, D., Toscani, M., Gallorini, M., Giaveri, G., Arosio, P., Santambrogio, P., Fariello, R.G., et al. (2004). The role of iron and molecules in the neuronal vulnerability of locus coeruleus and substantia nigra during aging. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *101*, 9843–9848.
- Zucca, F.A., Basso, E., Cupaioli, F.A., Ferrari, E., Sulzer, D., Casella, L., and Zecca, L. (2013). Neuromelanin of the human substantia nigra: An update. *Neurotox. Res.* *25*, 13–23.

7. Anhang

7.1 Datenblatt Ultraschallstudie

Code (EpiPark): _____ L-Nr.:

Name, Vorname:

Geburtsdatum: _____ Alter: _____ Jahre

Untersuchungsdatum:

Untersucher:

Familienanamnese

für Parkinson: positiv negativ

wenn positiv: welche Angehörigen?

für andere neurologische Bewegungsstörung: positiv negativ

wenn positiv: welche Erkrankung?

welche Angehörigen?

Gruppe

gesunde Kontrollen

motorisch auffällig - Erkrankung des Bewegungsapparates

motorisch auffällig - Erkrankung des zentralen Nervensystems ("Vorstufe PD")

Parkinsonpatienten

Testergebnisse

MoCA (Gesamtscore):

UPDRS1 (Gesamtscore):

UPDRS2 (Gesamtscore):

UPDRS3 (Gesamtscore):

BDI (Gesamtscore):

Trail Making Test Teil A

Fehlerzahl:

Zeit (sec.):

Trail Making Test Teil B

Fehlerzahl:

Zeit (sec.):

Nine Hole Peg Test

Zeit (sec.): rechts _____ links

7.2 Datenblatt 2D-Ultraschall

Gerät: **Siemens Acuson Antares**

Code (Epipark): _____ L-Nr.:

Name, Vorname:

Geburtsdatum: _____ Alter: _____ Jahre

Untersuchungsdatum: _____ Untersucher:

Schallfenster

rechts: gut mäßig schlecht fehlend keine Angabe

links: gut mäßig schlecht fehlend keine Angabe

3. Ventrikel: _____ cm (*Weite*)**SN rechts:** _____ cm² (*hyperechogene Fläche*)**SN links:** _____ cm² (*hyperechogene Fläche*)**Cella media*** (*Weite der Seitenventrikel, zwischen 3. Ventrikel und ipsilateraler SN*)

rechts: _____ cm

links: _____ cm

Hyperechogenitäten*

LN links: 0 1 2	LN rechts: 0 1 2
CN links: 0 1 2	CN rechts: 0 1 2
TH links: 0 1 2	TH rechts: 0 1 2

*(0 - keine Hyperechogenität, 1 - leichte, 2 - starke)***Raphe:** 0 1 2*(0 - nicht darstellbar, 1 - unterbrochen darstellbar, 2 - durchgehend darstellbar)***Kommentare** (z.B. Veränderung der Geräteeinstellung):

* falls beurteilbar

7.3 Datenblatt 3D-Ultraschall

Gerät: **GE (Robotik)**

Code (Epipark): _____ L-Nr.: _____

Name, Vorname: _____

Geburtsdatum: _____ Alter: _____ Jahre

Untersuchungsdatum: _____ Untersucher: _____

Schallfenster

rechts: gut mäßig schlecht fehlend keine Angabe

links: gut mäßig schlecht fehlend keine Angabe

Angaben erst nach Auswertung:

3. Ventrikel: _____ cm

SN rechts: _____ cm

SN links: _____ cm

Cella media (*Seitenventrikel, zwischen 3. Ventrikel und ipsilateraler SN*)

rechts: _____ cm

links: _____ cm

Hyperechogenitäten

LN links: 0 1 2	LN rechts: 0 1 2
CN links: 0 1 2	CN rechts: 0 1 2
TH links: 0 1 2	TH rechts: 0 1 2

(0 - keine Hyperechogenität, 1 - leichte, 2 - starke)

Raphe: 0 1 2

(0 - nicht darstellbar, 1 - unterbrochen darstellbar, 2 - durchgehend darstellbar)

Kommentare (z.B. Veränderung der Geräteeinstellung):

7.4 Rohdaten TCS

Teilnehmer Nr.	Gruppe	Geschlecht	Alter (in Jahren)	SNmax_2D (in cm ²)	SNmax_3D (in cm ²)	vol_max (in cm ³)
2	Kontrolle	w	76	0,05	0,17	1,5
3	Kontrolle	m	72	0,07	0,32	2,32
4	Kontrolle	m	70	0,13	0,11	0,62
6	Kontrolle	w	56	0,06	0,14	3,52
7	Kontrolle	w	68	0,13	0,23	2,06
8	Kontrolle	m	65	0,12		
9	Kontrolle	m	66	0,16		
10	Kontrolle	m	79	0,21	0,16	0,77
12	Kontrolle	m	70	0,24		
15	Kontrolle	m	71	0,19	0,21	1,6
18	Kontrolle	m	64	0,25	0,35	2,38
19	Kontrolle	w	55	0,13	0,1	0,73
20	Kontrolle	m	64	0,25	0,53	3,53
23	Kontrolle	m	72	0,14	0,15	0,78
26	Kontrolle	m	73	0,19	0,43	3,69
40	Kontrolle	m	75	0,16	0,1	0,76
44	Kontrolle	m	72	0,13		
47	Kontrolle	m	63	0,27	0,18	1,32
48	Kontrolle	m	67	0,11		
49	Kontrolle	m	64	0,25	0,25	1,66
50	Kontrolle	m	76	0,15	0,09	1,65
51	Kontrolle	m	74	0,17	0,13	1,07
56	Kontrolle	m	73	0,15	0,24	2,28
57	Kontrolle	m	66	0,14	0,12	1,35
58	Kontrolle	m	52	0,17	0,28	2,38
1	PD	m	60	0,29	0,1	1,19
13	PD	w	69	0,28	0,31	2,71
14	PD	m	76	0,33	0,25	4,25
21	PD	m	67	0,33	0,45	2,5
22	PD	m	58	0,23	0,26	2,51
25	PD	m	67	0,29	0,36	2,34
27	PD	m	46	0,25	0,28	2,22
28	PD	m	53	0,3	0,26	2,11
29	PD	m	69	0,23	0,36	2,34
30	PD	m	74	0,29	0,2	2,02
31	PD	m	75	0,24	0,3	5,02
32	PD	w	59	0,35	0,24	2,26
34	PD	m	75	0,24	0,17	0,92
35	PD	w	75	0,25	0,1	0,72
36	PD	w	60	0,24	0,14	2,84
37	PD	w	58	0,21	0,2	2,16
38	PD	m	37	0,36	0,28	3,71
39	PD	w	76	0,43		
41	PD	w	71	0,23	0,4	3,4
42	PD	w	64	0,26	0,08	0,49
43	PD	m	68	0,29	0,24	3
45	PD	m	48	0,25	0,44	5,98
46	PD	w	61	0,36	0,28	3,03
52	PD	m	54	0,35	0,18	1,41
53	PD	w	66	0,26	0,27	2,34
54	PD	m	68	0,37	0,38	2,82
59	PD	m	76	0,44	0,63	10,18

8. Danksagung

Ich möchte mich abschließend bei denjenigen bedanken, die mir die Fertigstellung dieser Arbeit ermöglicht und mich dabei unterstützt haben.

Mein allererster Dank gilt dabei Prof. Dr. med Norbert Brüggemann für die Bereitstellung des Themas und die hervorragende und engagierte Betreuung während meiner Promotion. Ihm gilt auch ein besonderer Dank für die Unterstützung bei der Kongressteilnahme und die Vermittlung der fachlichen Kenntnisse, die mich auch über die Promotion hinaus beruflich begleiten werden.

Ich danke Prof. Dr. med Thomas Münte, dass ich die Doktorarbeit an seiner Klinik durchführen durfte sowie für die Bereitstellung der Räumlichkeiten und technischen Mittel.

Ebenfalls danke ich Prof. Dr.-Ing. Achim Schweikard, dass meine Doktorarbeit durch Zusammenarbeit mit dem Institut für Robotik und kognitive Systeme in dieser Form entstehen konnte.

Ein besonderer Dank gilt außerdem Dr. med Julia Graf für die gute Einarbeitung und ihren Einsatz bei der Durchführung und Planung der Studie, insbesondere im Rahmen der Ultraschall-Untersuchungen.

Ich bedanke mich bei den Mitgliedern des Instituts für Robotik und kognitive Systeme der Universität zu Lübeck. Insbesondere gilt hier mein Dank Dr. rer nat Philipp Jauer und M. Sc. Marco Maaß, ohne die die technische Durchführung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Dr. rer nat Philipp Jauer danke ich zusätzlich für die technischen Erläuterungen sowie die freundliche Bereitstellung von Bildmaterial für diese Arbeit.

Ich möchte mich ganz herzlich bei allen Studienteilnehmern bedanken. Ich danke auch der Parkinson Selbsthilfegruppe Lübeck für ihr Interesse und Engagement.

Außerdem danke ich meinen Freunden für die gegenseitige Unterstützung und Motivation – vor allem Clara, Xenia, Johanna, Meggie und Astrid!

Ich danke meinen Brüdern Florian und Tobias. Tobi gilt ein besonderer Dank für die Unterstützung bei der grafischen Gestaltung.

Ein besonderer Dank gilt meinem Freund Florian für die tolle Unterstützung und natürlich meinen Eltern, die mir das alles ermöglicht haben.