

**Zusammenhang zwischen Ventrikeldurchmesser und kognitiver
Dysfunktion beim idiopathischen Parkinson-Syndrom
gemessen durch transkranielle B-Bild-Sonographie und
Magnetresonanztomographie**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Anna Katharina Flügel
aus Fulda

Gießen 2015

Aus der Klinik für Neurologie
Abteilung für Neurologie mit dem Schwerpunkt für Bewegungsstörung
der Justus-Liebig-Universität Gießen
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Manfred Kaps

1. Gutachterin: Frau Priv.-Doz. Dr. PhD Reuter
2. Gutachter: Herr Prof. Dr. Gallhofer

Tag der Disputation: 18.02.2016

FÜR MEINE ELTERN

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	I
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	III
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	V
TABELLENVERZEICHNIS	VI
1 EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG	1
1.1 DAS IDIOPATHISCHE PARKINSON-SYNDROM – IPS.....	1
1.2 KOGNITIVE DYSFUNKTION UND DEMENZ BEIM IPS	2
1.3 PATHOPHYSIOLOGIE DES IPS	3
1.3.1 THERAPIE DES IPS	5
1.3.2 DIAGNOSTIK DES IPS	5
1.4 STATE OF THE ART – BILDGEBENDE VERFAHREN BEIM IPS.....	7
1.4.1 Magnetresonanztomographie.....	7
1.4.2 PET, SPECT, VBM.....	8
1.4.3 Parenchymsonographie	9
1.5 VENTRIKELVERMESSUNG BEIM IPS	10
1.6 HYPOTHESEN UND ZIELSETZUNG	11
2 PROBANDEN UND METHODEN	13
2.1 ANTRAG AN DIE ETHIKKOMMISSION UND STUDIENDESIGN	13
2.2 PROBANDEN UND UNTERSUCHUNGEN	13
2.3 TRANSKRANIELLE B-BILD-SONOGRAPHIE	16
2.4 MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE	21
2.5 STATISTISCHE VERFAHREN / AUSWERTUNG	23
3 ERGEBNISSE	24
3.1 CHARAKTERISTIKA DES KOLLEKTIVS	24
3.2 UNTERSUCHUNGEN UND SKALEN.....	26
3.3 BESTIMMUNG DES VENTRIKELDURCHMESSER.....	28
3.4 NACHFOLGESTUDIE	34

4 DISKUSSION	44
4.1 ERGEBNISDISKUSSION.....	44
4.1.1 Charakteristika des Kollektivs	44
4.1.2 Untersuchungen und Skalen	44
4.1.3 Bestimmung der Ventrikeldurchmesser	46
4.1.4 Nachstudie	48
4.2 METHODISCHE ASPEKTE.....	49
4.3 LIMITATIONEN.....	51
4.4 SCHLUSSFOLGERUNG UND AUSBLICK.....	52
5 ZUSAMMENFASSUNG	54
6 SUMMARY	56
LITERATURVERZEICHNIS.....	58
ANHÄNGE	70
EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	85
DANKSAGUNG	86
LEBENS LAUF.....	87

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

3.V.	3. Ventrikel
3D	3-dimensional
ANOVA	Univariate Varianzanalyse
APS	Atypisches Parkinson-Syndrom
cCT	cerebrale Computertomographie
cMRT	cerebrale Magnetresonanztomographie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DLK	Lewy-Body-Demenz
Dm	Diabetes mellitus
H&Y	Hoehn & Yahr-Stadium
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
KHK	Koronare Herzerkrankung
li. SV.	linker Seitenventrikel
M	Mittelwert
MMST	Mini-Mental-State-Test
MOD	Magneto-optischen Diskette
MSA	Multisystematrophie
NINDS	<i>National Institute of Neurological Disorder and Stroke</i>
NPH	Normaldruckhydrozephalus
PANDA	<i>Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment</i>
PDD	Demenz beim Parkinson-Syndrom
PET	Positronen-Emissionstomographie
PS	Parkinson-Syndrom
PSP	Progressive supranukleäre Blickparese
re. SV.	rechter Seitenventrikel

SD	Standardabweichung
SN	Substantia nigra
SNpc	Substantia nigra, pars compacta
SPECT	<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i>
SPSS	Statistik- und Analyse-Software
TCCS	transkranielle farbkodierte Duplex-Sonographie
TCS	transkranielle B-Bild-Sonographie
TGC	Time-Gain-Kompensation
TR	Repetitionszeit
TRAP	<i>Tremor at rest, Rigidity, Akinesia, Postural instability</i>
UPDRS	<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>
VBM	Voxel-basierte-Morphometrie
ZNS	Zentrales Nervensystem

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Basalganglienregelkreislauf beim IPS	4
Abb. 2: UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Kriterien.....	6
Abb. 3: Schaubild - Bildgebende Verfahren beim IPS.	7
Abb. 4: Positionierung des Schallkopfes.....	17
Abb. 5: Projektion der Verlaufsrichtung des Ultraschalls.	18
Abb. 6: B-Mode Darstellung des Hirnparenchyms	19
Abb. 7: Diencephale Ebene in B-Mode	29
Abb. 8: Ebene der Pars centralis in B-Mode	20
Abb. 9: MRT-Bild in axialer Schnittführung1	21
Abb. 10: MRT-Bild in axialer Schnittführung2	22
Abb. 11: Altersverteilung des Gesamtkollektivs	24
Abb. 12: Zuordnung UPDRS - Hoehn & Yahr	27
Abb. 13: Bland-Altman-Diagramm.....	32
Abb. 14: Altersverteilung für beide Gruppen (Nachstudie).....	35
Abb. 15 & 16: Varianzanalyse	39
Abb. 17: Streudiagramm (3.Ventrikel und PANDA Kognition).....	42

TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1: Geschlechts- und Altersverteilung Gesamtkollektiv	25
Tab. 2: Altersverteilung der Parkinsongruppe	25
Tab. 3: Untersuchungen und Skalen (M±SD)	26
Tab. 4: Häufigkeitsverteilung Hoehn&Yahr	26
Tab. 5: Deskriptive Statistik für Ventrikelvermessung	29
Tab. 6: Korrelation für TCS und MRT	31
Tab. 7: Korrelationskoeffizient für Parkinson- und Kontrollgruppe	31
Tab. 8: Mittelwertdifferenz (T1-T2-Gewichtung) für Ventrikel	32
Tab. 9: Altersverteilung in Kontroll- und Parkinsongruppe	35
Tab. 10: Deskriptive Statistik - Kognitive Parameter	36
Tab. 11: Parkinsonparameter	37
Tab. 12: Ventrikelparameter – Vorstudie	37
Tab. 13: Ventrikelparameter – Nachstudie	38
Tab. 14: T-Test von Vor- und Nachstudie	40
Tab. 15: T-Test für parkinsonspezifische Parameter	41
Tab. 16: ANOVA – parkinsonspezifische Parameter	82
Tab. 17: Alterskategorien	83

1 EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG

1.1. Das idiopathische Parkinson-Syndrom – IPS

„La Maladie de Parkinson“ wie Jean-Martin Charcot die Erkrankung nach dem Erstbeschreiber, dem englischen Arzt James Parkinson (1755-1824) im 19. Jahrhundert bezeichnete, ist eine neurodegenerative hypokinetische Bewegungsstörung. In seiner Veröffentlichung aus dem Jahre 1817 berichtet Parkinson von der „shaking palsy“ und zählt in seiner Schrift bereits Symptome des Morbus Parkinson auf, die auch heute als diagnostische Kriterien verwendet werden (Parkinson, 2002). Das Akronym „TRAP“ faßt die 4 Kardinalsymptome der Parkinsonerkrankung zusammen: „Tremor at rest“, „rigidity“, „akinesia“ und „postural instability“ (Jankovic et al., 2008). Ferner berichten Patienten auch von nicht-motorischen Symptomen, wie z.B. autonome Dysfunktion, REM-Schlafstörungen oder kognitive Dysfunktion. Die Parkinson-Syndrome (PS) werden in 4 Gruppen eingeteilt, wobei das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) zu der häufigsten Form zählt (Eggert et al., 2012). In Industrienationen wird die Prävalenz des IPS mit etwa 0,3% für die Gesamtbevölkerung angegeben. Bei den über 60-Jährigen liegt diese bereits bei 1% und steigt bei den Betroffenen über 80 Jahren schließlich auf 4% an. Das durchschnittliche Erkrankungsalter der Patienten liegt bei etwa 60 Jahren. In 5-20% der Fälle wird von einem „young onset“ berichtet und betrifft Patienten im Alter von 20-50 Jahren (Samii et al., 2004). Eine weitere Form ist das atypische Parkinsonsyndrom. Hierzu gehören die Multisystematrophie (MSA), die kortikobasale Degeneneration (CBS) und die progressive supranukleäre Blickparese (PSP). Treten ferner demenzielle Symptome innerhalb der ersten 12 Monate hinzu ist differentialdiagnostisch an eine Lewy-Body-Demenz zu denken (Mollenhauer et al., 2010). Unter den letzten beiden Gruppen der Parkinson-Syndrome versteht man die hereditär verursachte Form und ein sekundär hervorgerufenen PS, entweder medikamenten- oder toxininduziert, posttraumatisch bedingt oder nach inflammatorischer oder vaskulärer Enzephalopathie (Eggert et al., 2012).

1.1.1 Klinik beim idiopathischen Parkinson-Syndrom

Charakteristisch für den Krankheitsbeginn des IPS sind Nacken- und Schultererschmerz, fehlendes Mitschwingen der Arme, Mikrographie, Hypomimie sowie asymmetrisch beginnender Tremor. REM-Schlafstörungen oder Alpträume und Riechstörungen zählen zu Frühsymptomen und können bis zu 20 Jahre vor Ausbrechen der Erkrankung beginnen (Samii et al., 2004; Albin, 2006; Gaig & Tolosa, 2009). Mit einer Häufigkeit von 70% weisen Parkinsonpatienten einen Haltetremor (Frequenz von 4-6 Hz – Pillendre-

her-Tremor) auf (Baumann, 2012). Muskelschmerzen im Schultergürtel sind Ausdruck von Rigor. Bei passiver Durchbewegung der Gelenke kann ein heraufgesetzter Widerstand in der Muskulatur festgestellt werden. Die Akinese, auch als Bradykinese bezeichnet, zeigt sich bei den Patienten durch eine Verlangsamung ihrer Bewegungsabläufe sowie durch Feinmotorikstörungen (vgl. auch Übersicht in Samii et al., 2004). Ferner zählt die posturale Instabilität zu den motorischen Symptomen und sollte primär nicht durch eine visuelle, vestibuläre, zerebelläre oder propriozeptive Störungen erklärbar sein (Eggert et al., 2012). Zu nicht-motorischen Symptomen zählen Fehlfunktionen des autonomen Nervensystems (Jost, 2003; Wolters, 2009). Neuropsychiatrische Auffälligkeiten können das Leben von Parkinsonpatienten insbesondere abstraktes Denken oder ihre Fähigkeit zu Planen stark beeinflussen (Caballol et al., 2007). Auch über eine depressive und demenzielle Entwicklung im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf wird berichtet: Studien konnten zeigen, dass bei 30-40% der Parkinsonpatienten eine Demenz diagnostiziert wird (Aarsland et al., 1996; Emre et al., 2003; Hobson & Meara, 2004), während es bei Betroffenen über dem 80. Lebensjahr sogar in 80% der Fälle der Fall ist (Cedarbaum et al., 1987).

1.2 Kognitive Dysfunktion und Demenz beim IPS

Demenzielle Symptome treten beim IPS wie auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen gehäuft auf. In den letzten Jahren konnte anhand von Studien und Reviews aufgezeigt werden, dass neben dem Morbus Alzheimer oder der Lewy-Body-Demenz (DLK) auch die Parkinsonerkrankung mit einer kognitiven Beeinträchtigung (*engl.: cognitive impairment*) bis hin zur Demenz (*lat.: de mentio – „ohne Geist“*) einhergeht (Burton et al., 2004; Apostolova et al., 2009; Rektorova 2011). Konsequenterweise ist die Erforschung und Differenzierung unterschiedlicher demenzieller Formen immer weiter in den Vordergrund gerückt. Demenz wird in den Leitlinien der DGN als „Folge einer chronisch, fortschreitenden Krankheit des Gehirns mit Störungen kortikaler Funktionen beschrieben, die unter anderem Gedächtnis, Denken, Orientierung und Urteilsvermögen umfassen [...]“ (Eggert et al., 2012). Wie bei der DLK auch, treten bei der Demenz des idiopathischen Parkinson (PDD) visuelle Halluzinationen und Verwirrtheit auf. Als Hauptunterscheidungsmerkmal wird die zeitliche Manifestation der extrapyramidalen Symptome genommen: Während sich bei der DLK die Demenz innerhalb des ersten Jahres nach Beginn der motorischen Symptomatik entwickelt, kommen beim IPS kognitive Einschränkungen erst nach einer zeitlichen Spanne von 12 Monaten hinzu (Burton et al., 2004). Die Prävalenz einer demenziellen Entwicklung

beim IPS liegt bei nahezu 30-40%. Die Inzidenz liegt hier das 4-6 fache über einer gesunden, gleichaltrigen Population (Emre et al., 2007). Faktoren, die eine Entwicklung begünstigen, sind vielseitig. Auf histo-pathologischer Ebene findet sich bei der PDD und der DLK eine Degeneration des nigrostriatalen dopamingergen Systems, dem cholinergen Projektionssystem und das Auftreten von Lewy-Körperchen. Eine herabgesetzte Wirkung des Cholinesterase-Hemmers tritt ebenfalls in beiden Demenzerkrankungen auf (Reading et al., 2001; Aarsland et al., 2001). Der neurodegenerative Prozess führt zu einem Untergang von Gehirnzellen und somit zu einer fortschreitenden globalen Hirnatrophie. In der Untersuchung parkinsonspezifischer Struktur- und Echogenitätsveränderungen, sind zur Bestimmung des Hirnatrophieausmaßes und der Verschiebung des Stoffwechsels, unterschiedliche bildgebende Methodiken in der Literatur beschrieben, auf die später fokussiert eingegangen werden (Übersicht in Brooks et al., 2010).

1.3 Pathophysiologie des IPS

Die Parkinsonerkrankung ist eine fortschreitende neurodegenerative Bewegungsstörung, die primär aus einem Untergang dopaminergener Neurone in der Substantia nigra Pars compacta (SNpc) resultiert. Die Symptome des Morbus Parkinson, wie bspw. Akinesie und Hypokinesie, resultieren aus dem Fehlen des neuronalen Transmitters Dopamin. Die Neurodegeneration führt zu einer Dysbalance der extrapyramidalen Funktionskreisläufe. Bedingt durch den Dopaminmangel der SNpc fehlen inhibitorische (hemmende) dopaminerge Projektionen zum Globus pallidus lateralis. Hieraus folgt, dass der Globus pallidus lateralis wiederum vermehrt exzitatorische (an-/erregende) Signale sendet. Danach erfolgt eine Umschaltung auf den Nucleus subthalamicus über exzitatorische glutamerge Bahnen zum medialen Pallidum. Vom Globus pallidus medialis ausgehend führen vermehrt inhibitorische GABAerge Verbindungen zum Thalamus.

Die Aktivitätssteigerung inhibitorischer pallidothalamischer Bahnen resultiert also in einer reduzierten Aktivität glutamaterger cortikostriataler Transmitterübertragungen, was schlußendlich für die Entstehung von Rigor, Akinesie oder Bradykinesie verantwortlich ist (Abb1.). Forschungsergebnisse weisen darauf hin, dass Faktoren wie genetische Disposition, Umwelteinflüsse wie exogene Noxen oder oxidativer Stress ursächlich für den Zelltod dopaminergener Neurone sein können (Jenner & Olanow, 1996; Mosley et al., 2006; Farooqui & Farooqui, 2011). Der Neurodegeneration liegt eine abnorme Proteinfaltung des alpha-Synuclein zu Grunde, das von Ubiquitin nicht abgebaut wird. Ende der 90er Jahre wurde erstmals der Einschluss des alpha-Synucleins in

Neuriten und Neuronen beschrieben, den man auch als Lewy-Bodies bezeichnete (Spillantini et al., 1997). Auf mikropathologischer Ebene präsentieren sich die Lewy-Bodies als eosinophile, intraneuronale Einschlusskörperchen. Braak et al. untersuchte Autopsien von Probanden mit und ohne Parkinsonsymptomatik und beobachtete, dass Lewy-Neuriten und Lewy-Bodies in mehreren Regionen des Gehirns vorzufinden waren (Braak et al., 2003). Somit zählt das IPS wie auch die Lewy-Body Demenz (DLB) zu den alpha-Synukleopathien.

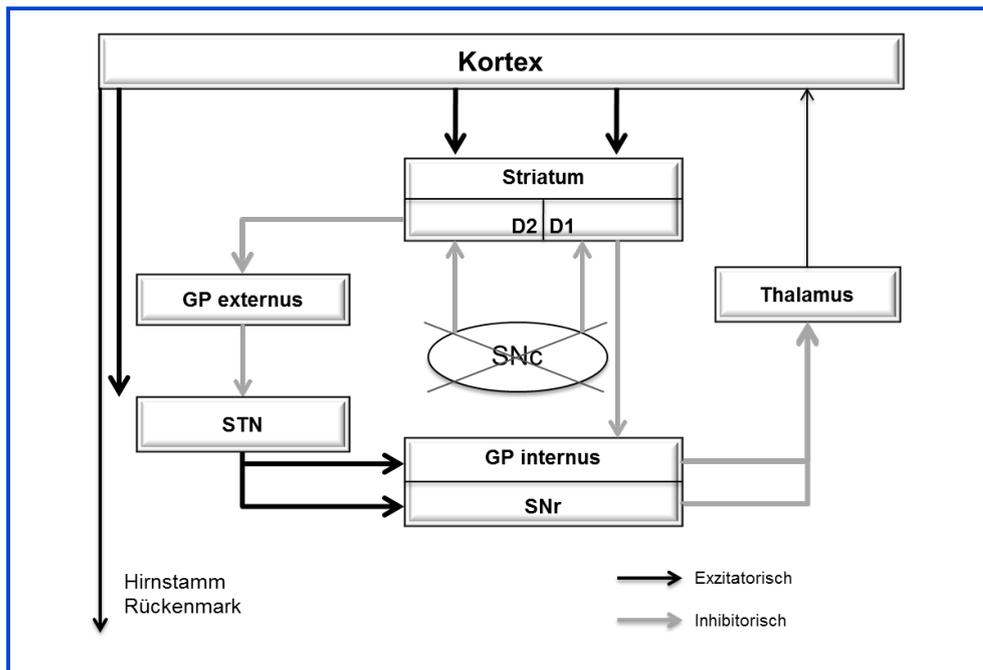


Abb. 1: Basalganglienregelkreislauf beim IPS: modifiziert nach Alexander und Crutcher (Alexander and Crutcher, 1990): D1/2: Dopaminrezeptoren 1/2, GP externus/internus: Globus pallidus externus/internus, SNpc/r: Substantia nigra pars compacta/pars reticularis, STN: Nucl. Subthalamicus.

Der Durchbruch zur Erforschung der hereditären Form des Morbus Parkinson war die Entdeckung von Parkin1 und ist ein alpha-Synukleogen, welches das präsynaptische Protein codiert (Polymeropoulos, 1997). In den darauffolgenden Jahren wurden weitere Punktmutationen (Bostantjopoulou et al., 2001) und Gene, die zu autosomal-rezessiven Erbgängen eines early-onset Parkinson führen, gefunden (Bonifati et al., 2003). Eine klinische Manifestation der Erkrankung liegt erst vor, wenn 80% des striatalen Dopamins und 50% der nigralen Neurone untergegangen sind (Fearnley et al., 1991). Nur anhand einer histologischen Untersuchung des Gehirns ist die gesicherte Diagnose einer Parkinson Erkrankung möglich (Gelb et al., 1999).

1.3.1 Therapie des IPS

Als Therapieoptionen stehen eine medikamentöse Behandlung, eine chirurgische Intervention (Tiefen Hirnstimulation) sowie Rehabilitationsmaßnahmen durch physio-, ergotherapeutische und logopädische Komplexbehandlungen zur Verfügung (Rascol et al., 2002). Eines der Hauptziele der medikamentösen Therapie ist die dopaminerge Stimulation. Die Leitlinien der DGN empfehlen, dass Patienten vor dem 70. Lebensjahr eine Monotherapie mit Dopaminagonisten (Bromocriptin, Cabergolin oder Pramipexol) erhalten und kann durch eine Kombinationstherapie mit Levo-Dopa erweitert werden. Neben einer Behandlung mit Levo-Dopa (immer in Kombination mit einem Decarboxylasehemmer) werden bevorzugt im Alter bis zu 70 Jahren Dopaminagonisten, vor allem Non-Ergot-Dopaminagonisten, verordnet. Ferner kommen den Dopaminmetabolismus beeinflussende Medikamente wie der Monoaminoxidase-B-Hemmer (MAO-B-Hemmer) zur Anwendung. Der Catechol-O-Methyl-Transferase-Hemmer (COMT-Hemmer) ist bei motorischer Wirkungsfluktuation zugelassen, (NMDA)-Rezeptorantagonisten verringern L-Dopa-assoziierte Dyskinesien und Anticholinergika werden hauptsächlich bei Ruhetremor eingesetzt (Eggert et al., 2012).

1.3.2 Diagnostik des idiopathischen Parkinson-Syndroms

Durch die Anamneseerhebung und klinisch-neurologische Untersuchung werden bis zu 75% der Erstdiagnosen einer Parkinsonerkrankung gestellt. Kliniker stützen sich auf Diagnosekriterien der UK Parkinson's Disease Society und nutzen sie als Verlaufsparemeter (Unified Parkinson's Disease Rating Scale - UPDR und die Klassifikation nach Hoehn & Yahr (Hughes et al., 1992)).

Step 1 Diagnosis of Parkinsonian syndrome

- Bradykinesia (slowness of initiation of voluntary movement with progressive reduction in speed and amplitude of repetitive actions);
- and at least one of the following:
 - muscular rigidity
 - 4-6 Hz rest tremor
 - postural instability not caused by primary visual, vestibular, cerebellar, or proprioceptive dysfunction

Step 2 Exclusion criteria for idiopathic Parkinson's disease

- Repeated strokes with stepwise progression of parkinsonian features
- Repeated head injury
- History of definite encephalitis
- Oculogyric crises
- Neuroleptic treatment at onset of symptoms
- More than one affected relative
- Sustained remission
- Strictly unilateral features after 3 years
- Supranuclear gaze palsy
- Cerebellar signs
- Early severe autonomic involvement
- Early severe dementia with disturbances of memory, language, and praxis
- Babinski sign
- Presence of cerebral tumour or communicating hydrocephalus on CT scan
- Negative response to large doses of levodopa (if malabsorption excluded)
- MPTP exposure

Step 3 Supportive prospective positive criteria for idiopathic Parkinson's disease

(Three or more required for diagnosis of definite Parkinson's disease)

- Unilateral onset
- Rest tremor present
- Progressive disorder
- Persistent asymmetry affecting side of onset most
- Excellent response (70-100%) to levodopa
- Severe levodopa-induced chorea
- Levodopa response for 5 years or more
- Clinical course of 10 years or more

Abb. 2: UK Parkinson's Disease Society Brain Bank (UKPDSBB): Klinische Diagnosekriterien des idiopathischen Parkinson-Syndrom (nach Hughes et al., 1992).

Zum differentialdiagnostischen Ausschluss sekundärer Parkinson-Syndrome werden routinemäßig bildgebende Verfahren wie z.B. die cerebrale Magnetresonanztomographie (cMRT) eingesetzt. In der jüngeren Vergangenheit rückten so auch bildgebende Verfahren zur Diagnostik des IPS, zur Abgrenzung anderer Parkinson-Syndromen und mit der Fragestellung von atrophischen Veränderungen in den Fokus des Interesses.

Im Folgenden wird ein Überblick über bildgebende Methodiken beim IPS und ihrer diagnostischen Bedeutung dargestellt.

1.4 State of the Art – Bildgebende Verfahren beim IPS

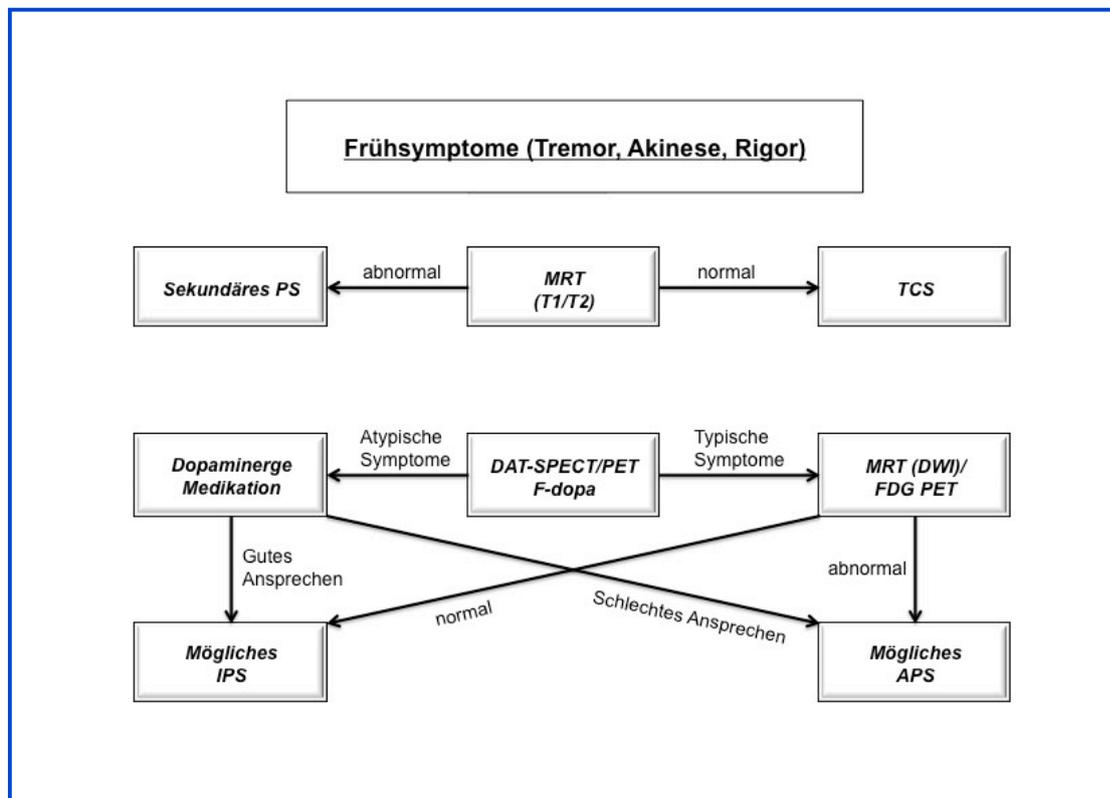


Abb. 3: Bildgebende Verfahren beim IPS (nach Brooks et al., 2010).

Im Jahr 2010 wurde in einem Review der Arbeitsgruppe Brooks et al. ein Algorithmus zur Vorgehensweise der bildgebenden Diagnostik veröffentlicht. Bei der klinischen Manifestation eines der 4 Kardinalsymptome können so beispielsweise weiterführende Untersuchungen (cMRT, DAT-SPECT, VBM, F-dopa-PET oder transkraniale Sonographie) angeschlossen werden (Brooks et al., 2010). Diese bildgebenden Verfahren werden vor allem auch mit der Fragestellung nach Atrophiezeichen und Hirnvolumenminderung bei beginnender Demenz eingesetzt.

1.4.1 Magnetresonanztomographie

Bereits seit den 80iger Jahren wurde die MRT-Technik bei der Diagnostik der Parkinsonerkrankungen angewendet. Mit der T1- und T2-Wichtung können eingeschränkt Aussagen über parkinsonspezifische Veränderungen der Basalganglienregion getroffen werden. Vielmehr sollen hiermit andere Erkrankungen wie Normaldruckhydro-

zephalus (NPH), Schlaganfall oder eine Tumorgenese ausgeschlossen werden. Wissenschaftliche Arbeiten haben sich in den letzten Jahren eingehend mit der Volumenbestimmung von Nucleus caudatus, der Substantia nigra und des gesamten Hirnvolumens beschäftigt. Somit konnten z.B. Größenunterschiede des Putamens zwischen Parkinsonpatienten und Probanden ohne IPS aufgezeigt werden (Geng et al., 2006). Ferner liefert die cMRT Hinweise für das Vorliegen eines atypischen Parkinson-Syndroms. Bei der Mulisystematrophie (MSA) zeigte sich z.B. eine Atrophie des Putamens, des mittleren Kleinhirnstiels sowie von Pons und Cerebellum. Bei der CBD ist eine fokale oder asymmetrische Atrophie hinweisend. Typisch für die PSB ist eine dorso- und retrolaterale mesenzepale Atrophie mit Erweiterung der Cisterna ambiens. (Eggert et al., 2012).

1.4.2 PET, SPECT, VBM

Zur Darstellung der präsynaptischen Funktionseinheit und damit die Funktion der Dopamintransporter stehen die Positronen-Emissionstomographie (PET) und Einzel-Photonenemissionstomographie (SPECT) zur Verfügung. Durch radioaktiv markierte Substanzen (Tracer) können Stoffwechselprozesse im Gehirn sichtbar gemacht werden. Die SPECT-Diagnostik ermöglicht durch präsynaptische Untersuchungen (z.B. DAT Liganden β -CIT) eine Frühdiagnose des idiopathischen Parkinson-Syndroms. Auch eine Differentialdiagnose zwischen degenerativen und nicht-degenerativen Parkinson-Erkrankungen kann hiermit getroffen werden (Pirker et al., 2004). Mit der PET-Untersuchung konnte bereits in den 90er Jahren eine fortschreitende Reduktion der striatalen (18F)-F-Dopa-Aufnahmen im ventralen Teil des Putamens und im Nucleus Caudatus nachgewiesen werden. Dies korrelierte mit dem Schweregrad der Erkrankung (Brooks et al., 1990). Der IBZM-SPECT wird ebenfalls zur Abgrenzung atypischer Parkinsonsyndrome herangezogen und bildet die Verfügbarkeit der D2-Rezeptoren auf den postsynaptischen striatalen Neuronen ab (Eggert et al., 2012). Die Voxel-basierte Morphometrie (VBM) ist eine weitere Möglichkeit, das Hirnvolumen zu messen. Anders als bei einer 2-dimensionalen MRT-Aufnahme wird hier ein Pixel in ein 3-D-Voxel umgerechnet, woraus anschließend die Masse bestimmt wird. Studien zur VBM-Untersuchung und 3-D-MRT-Analyse haben gezeigt, dass es beim IPS im Gegensatz zu anderen Formen der Demenz, ein spezifisches Atrophiemuster gibt (Burton et al., 2004, Beyer et al., 2007, Apostovola et al., 2010).

1.4.3 Parenchymsonographie

Der österreichische Neurologe Karl T. Dussik etablierte im Jahre 1942 seine Methodik der eindimensionalen Hyperphonographie und setzte damit den Meilenstein zur Beurteilung intrakranieller Strukturen, speziell der Darstellung des Ventrikelsystems (Dussik, 1942). Aus physikalischer Sicht kann man die Erzeugung eines B-Bildes und damit die Darstellung organischer Strukturen so erläutern, dass empfangene Echos abhängig von ihrer Reflexionszeit und Richtung in einem zweidimensionalen Bild dargestellt werden, wobei die verschiedenen Grauabstufungen von der Signalintensität eines Punktes abhängen (Berg & Becker, 2002). Neben den zuvor aufgeführten bildgebenden Methoden hat sich in den letzten Jahren in der Diagnostik Eintritt verschafft und fungiert als wichtiges Instrument in der Schlaganfalldiagnostik (z.B. transkranielle Duplex-Sonographie (TCCS) (Becker et al., 1991a; Seidel et al., 1995)), zur Detektierung von Gefäßmalformationen (Klötzch et al., 1995), Hirnblutungen (Seidel et al., 1993) und Tumoren (Becker et al., 1991b).

In den 90iger Jahren manifestierte sich die transkranielle B-Bild-Sonographie (TCS) in der Erforschung der Bewegungsstörungen. Die technische Weiterentwicklung der Ultraschalltechnologie ermöglicht Parenchymstrukturen des Gehirns z.B. das Ventrikelsystem oder Strukturen auf der pontinen und mesencephalen Hirnstammebene darzustellen. Studien zur fokalen Dystonie demonstrierten eine Zunahme der Echogenität im Nucleus lentiforme (Naumann et al., 1996). Auch die Abbildung von weiteren Kerngebieten auf Hirnstammebene gewann mehr an Bedeutung. So spielte die Echogenitätsveränderung der Substantia nigra, der Raphekerne, aber auch des Nucleus caudatus in der Diagnostik des idiopathischen Parkinson-Syndroms eine größere Rolle und wurde bereits im Jahr 1995 erstmalig von Becker et al. beschrieben. In dann darauffolgenden Veröffentlichungen konnte nicht nur die verstärkte Echogenität der SN sondern auch eine Größenzunahme der SN-Fläche nachgewiesen werden (Becker et al., 1995; Berg et al., 2001; Walter et al., 2002; Mehnert et al., 2010). Die Arbeitsgruppe Walter et al. beschäftigte sich mit der Fragestellung, ob man die TCS zur Differentialdiagnostik von typischen und atypischen Parkinson-Syndromen anwenden kann. Sie kam zu dem Ergebnis, dass zur Unterscheidung von APS und IPS eine verstärkte Echogenität des Nucleus lentiformes wegweisender ist als die der SN (Walter et al., 2003). Die Vermessung der Ventrikelweite kann ebenfalls indirekt Auskunft über Atrophie von Hirnregionen geben. So soll im Folgenden näher auf die Bestimmung der Ventrikelweite eingegangen werden.

1.5 Ventrikelvermessung beim IPS

In der Neurologie ist die Ventrikelweite ein wichtiger Parameter für Diagnostik und Verlaufsbeurteilungen von Erkrankungen. Tumorgenese, Schlaganfall oder Zustand nach einer Commotio cerebri führen zu der Bildung eines Hirnödems und in Folge zu einer Erhöhung des Hirndruckes. Dieses resultiert in eine Ballonierung des Ventrikelsystems. Wissenschaftliche Arbeiten konnten Korrelationen zwischen der Weite des Ventrikelsystems und Ergebnissen lumbaler oder epiduraler Messsondenwerte (Becker et al., 1994) aufzeigen. Bei Post-Stroke-Patienten wurde die Methodik der Vermessung des 3. Ventrikels als Marker für Mittellinienverlagerungen eingesetzt (Stolz et al., 1999).

Nicht nur in der Neurologie, sondern auch in anderen Fachrichtungen wie der Psychiatrie oder Pädiatrie findet die Ventrikelvermessung ihre Anwendung. In der Diagnostik der Früh- und Neugeborenen haben Studien ergeben, dass eine Erweiterung der Ventrikel mit dem Reifegrad der Kinder korreliert (Levene et al., 1981; Csutak et al., 2003). Fest steht, dass ein Untergang von Nervenzellen zur einer Atrophie des Gehirns führt. In der Erforschung der Schizophrenie und Depression fand sich ein Zusammenhang zwischen der Ventrikelweite und dem Erkrankungsgrad der Patienten (Scott et al., 1983; Kempton et al., 2010). Schon in den 90iger Jahren stützte eine Publikation von Schwarzkopf et al. die Hypothese, dass bei diesen Erkrankungen sowohl der 3. Ventrikel als auch die Seitenventrikel von einer Erweiterung betroffen sind (Schwarzkopf et al., 1990). Diese Resultate versuchte man sich in der Erforschung des Parkinsonsyndroms zunutze zu machen. Da in der klinisch-neurologischen Untersuchung sich das IPS asymmetrisch präsentiert, lag die Vermutung nahe, die Mechanismen der Neurodegeneration führten auch zu einer asymmetrischen Atrophie der Hirnstrukturen im Bereich der Basalganglien. So zeigten weiterführende Studien eine Korrelation zwischen der Asymmetrie motorischer Symptomen und einer asymmetrischen Erweiterung der Seitenventrikel (Huang et al., 2007 und Lewis et al., 2009). In der Differentialdiagnostik zwischen IPS und atypischen Parkinsonsyndromen konnte bei einer Ventrikelweite von mehr als 10mm und einer Hyperechogenität des Nucleus lentiformes dokumentiert werden, dass mit einer Sensitivität von 84% und Spezifität von 98% ein PSP von einem IPS unterschieden werden kann (Walter et al., 2007).

Eine der ersten Veröffentlichungen zur Beurteilung des Zusammenhangs von Ventrikelgröße und kognitiver Beeinträchtigung stammt von der Arbeitsgruppe Berg et al.. Die Arbeit zeigte auf, dass die Größe des 3. Ventrikels und der Seitenventrikel mit der

Beeinträchtigung der Erkrankung Multiple Sklerose korrelierten (Berg et al., 2000). Das Studiendesign (Multiple Sklerose-Patienten vs. Kontrollgruppe) diente in den darauffolgenden Jahren anderen Arbeitsgruppen als Vorbild und es folgten weitere Studien mit MS-Patienten und Probanden mit HI-Virus (Yaldizli et al., 2006; Schminke et al. 2009). Eine Fragestellung, die ferner in der Studie der Arbeitsgruppe von Berg et al. behandelt wurde, war die Verlässlichkeit der TCS-Methodik, die als alternatives Verfahren zur CT- und MR-Tomographie in der Diskussion stand. In der klinischen Routine wollte man ein Verfahren zur Diagnostik etablieren, das schneller, kostengünstiger und tolerabler für Patienten sein sollte. Berg und Kollegen konnten bereits bei ihrem Patientenkollektiv eine gute Korrelation der Ultraschall- und MRT-Befunde zeigen und die B-Bild-Sonographie als verlässliche bildgebende Alternative empfehlen (Berg et al., 2000).

1.6 Hypothesen und Zielsetzung

Mehrere Studien zur Bildgebung beim IPS haben gezeigt, dass die Hirnatrophie im Zusammenhang mit kognitiven und motorischen Defiziten steht. Hierzu wurden aufwendige Techniken wie die VBM oder 3D-MRT-Verfahren gewählt. Die sonographische Diagnostik steht häufig in der Kritik, sie sei in der Identifikation und Bestimmung von Strukturen untersucherabhängig. Die vorliegende Arbeit soll herausstellen, dass eine Vermessung des 3. Ventrikels und der Seitenventrikel mittels transkranieller B-Bild-Sonographie bei Parkinsonpatienten eine verlässliche Methode darstellt und valide, vergleichbare Ergebnisse erzielt. Analog zum zuvor vorgestellten Studiendesigns von Berg et al., wurde in dieser Studie ein Probandenkollektiv aus Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom versus einer Kontrollgruppe untersucht und analysiert, ob ein Zusammenhang zwischen Ventrikelweite als Marker der Hirnatrophie und kognitiven und motorischen Parametern besteht.

Im Folgenden sind die zugrunde liegenden Hypothesen der Studie zusammengefasst:

- (1)** Die transkranielle B-Bild-Sonographie liefert im Vergleich zur Magnetresonanztomographie vergleichbare Werte bei der Vermessung des Ventrikelsystems.
- (2)** Es besteht ein Zusammenhang zwischen kognitiver Funktion, Ventrikeldurchmesser und dem Erkrankungsgrad der Parkinsonpatienten.

-
- (3) Nach einem zeitlichen Verlauf von 4-5 Jahren ist eine Vergrößerung des Ventrikelsystems als auch eine Verschlechterung der Testergebnisse nachzuvollziehen; im Follow-up ist eine Veränderung der Ventrikelweite und auch der kognitiven Parameter festzustellen.
 - (4) Es findet sich eine hohe Interobserver-Reliabilität bei der Bestimmung der Ventrikeldurchmesser.

2 PROBANDEN UND METHODEN

2.1. Antrag an die Ethikkommission und Studiendesign

Die Studie ist ein Unterprojekt von 2 Vorgängerstudien, die von der Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität geprüft und bewilligt wurden (Ethikkommissionsnummer: 90/04; 63/05).

Das Ziel dieser Arbeit war es zu ermitteln, ob der Ventrikeldurchmesser gemessen durch die transkranielle B-Bild-Sonographie und MR-Tomographie einen Marker für Hirnatrophie beim IPS darstellt und ob eine Korrelation zur Erkrankungsschwere und kognitiver Funktion besteht. Die Parameter wurden im Follow-up nach 4-5 Jahren erneut untersucht. Es wurden Daten aus einer Vorgängerstudie von Mehnert et al. (2010) verwendet, in der Vermessungswerte der Substantia nigra und der Ventrikeldurchmesser mittels TCS erhoben wurden. Aus einer weiteren Studie der Arbeitsgruppe Reuter et al. (2010) wurden Schädel-MRT-Aufnahmen und kognitive Parameter des gleichen Patientenkollektivs herangezogen. Insgesamt fanden sich Daten von 147 Probanden und dienten als Grundlage für die vorliegende Studie. Das betrachtete Kollektiv setzte sich aus 108 Parkinsonpatienten und 39 Kontrollprobanden zusammen. Die Probanden der Parkinsongruppe wurden nach den Kriterien der United Kingdom Brain Bank (Hughes et al., 1992) ausgewählt (Abb. 2) und setzte sich sowohl aus Patienten des Universitätsklinikums Giessen als auch aus Patienten der Parkinson Klinik Bad Nauheim zusammen. Von allen teilnehmenden Probanden wurde zu Beginn eine Einverständniserklärung unterzeichnet. Zu den Ausschlusskriterien zählten Patienten mit atypischen Parkinsonsyndromen oder einer sekundären Parkinsonerkrankung z.B. die Einnahme von typischen Neuroleptika. Nach einem zeitlichen Verlauf von 4-5 Jahren wurden erneut 31 Probanden eingestellt. Es erfolgte eine Wiederholung der Vermessung der Ventrikelweite mit der TCS sowie die Durchführung von kognitiven und motorischen Testungen. Die Follow-up-Werte wurden mit den Vorwerten aus den Jahren 2005 bis 2006 verglichen.

2.2. Probanden und Untersuchungen

2.2.1. Kollektiv der Studie

In die von uns durchgeführte Studie wurden 147 Patienten eingeschlossen, wovon 85 Probanden männlich und 64 weiblich waren. Das Kollektiv bestand aus 108 Patienten mit IPS und 39 Patienten einer ZNS-gesunden Kontrollgruppe.

Die Parkinsongruppe setzte sich aus 69 Männern und 39 Frauen zusammen. Die Rekrutierung wurde durch die Kriterien der United Kingdom Brain Bank festgelegt (Hughes et al., 1992). Die Kontrollgruppe setzte sich aus 14 Männern und 25 Frauen zusammen. Dieses Kollektiv bestand aus Patienten mit einer peripheren Nervenschädigung oder muskuloskelettalen Erkrankungen. Ausschlusskriterien waren hier zentrale Nervenerkrankungen.

Aufgrund der MRT-Untersuchung galten zu den allgemeinen Ausschlusskriterien metallische Fremdkörper, Herzschrittmacher, interne Defibrillatoren, epikardiale Drähte, sowie Neurostimulatoren und Cochlearprothesen. Zu den spezifischen Ausschlusskriterien zählten eine Immobilität des Probanden sowie ein nicht unterdrückbarer Kopftremor.

Das Kollektiv der Nachfolgestudie zählte 31 Patienten. In der Parkinsongruppe waren 6 Frauen und 10 Männer, in der Kontrollgruppe 10 Frauen und 5 Männer. Für die Untersuchungen wurden die Patienten telefonisch benachrichtigt und in das neurologische Ultraschalllabor des Universitätsklinikums Giessen einbestellt.

2.2.2 Untersuchungen und Skalen

Der Untersuchungsumfang wurde analog den Vorgängerstudien festgelegt. Alle Patienten wurden einer klinisch-neurologischen Untersuchung unterzogen, die von einem in der Untersuchung von Bewegungsstörungen erfahrenen Neurologen und einer studentischen Doktorandin durchgeführt wurden. Die Datenerhebung umfasste demographische Angaben, ein motorisches Assessment sowie Testungen zur Kognition. Folgende Untersuchungen wurden durchgeführt:

Ermittlung des motorischen Status:

- Stadieneinteilung nach Hoehn & Yahr
- Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part (UPDRS) Part III
- Webster Gang-Test

Ermittlung des kognitiven Status:

- MMST (Mini-Mental State-Test)
- PANDA Test (Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment)
- ZVT (Zahlenverbindungstest)

Ermittlung weiterer Parameter der Parkinsonerkrankung:

- UPDRS Part I, II, IV
- Seitenbetonung (Rechts- oder Linksbetonung)
- IPS Typen (tremordominanter Typ, akinetisch-rigider Typ oder Äquivalenztyp)

Ermittlung der Risikofaktoren im Interview:

- Nikotin und Alkoholkonsum
- Gifte
- Koronare Herzerkrankung
- Diabetes Mellitus

In der klinisch-neurologischen Untersuchung wurden die Probanden der Patienten- und der Kontrollgruppe zuerst nach der Unified Parkinson's Disease Rating Skala untersucht. Der UPDRS ist eine Zusammenführung von insgesamt 4 Skalen und wurde von Fahn im Jahr 1987 entwickelt. Die Skala ermöglicht sowohl einen Status quo bei Erstdiagnose eines IPS festzuhalten als auch den Erkrankungsverlauf zu dokumentieren.

Der erste Teil befasst sich mit kognitiven Funktionen, dem Verhalten und der Stimmung des Patienten. Der zweite Teil erfasst die Aktivitäten des täglichen Lebens. Der dritte Teil, die sogenannte Motorskala, ist zur Untersuchung der motorischen Einschränkung vorgesehen. Der vierte Teil konzentriert sich auf Komplikationen während der Therapie. Die Punktevergabe erfolgt nach einer neurologischen Untersuchung und einem Anamnesegespräch. Insgesamt können maximal 199 Punkte erreicht werden, was dem schlechtesten Befund entspricht. Die geringste Punktzahl liegt bei 0 Punkten und deutet auf keinerlei Beeinträchtigung hin (Fahn, 1987). Die Patienten wurden im ON-Stadium untersucht. Bei den Probanden der Patientengruppe wurde zusätzlich eine modifizierte Stadienbestimmung nach Hoehn & Yahr vorgenommen – siehe Anhang I (Hoehn and Yahr, 1967).

Zur weiteren motorischen Testung wurde der Webster Gang-Test angewendet (Webster, 1968). Hierbei wurde eine Strecke von 2x 6 Metern abgemessen und die Zeit ermittelt, die von den Patienten zum Zurücklegen dieser Strecke benötigt wurde. Während der Testung wurde die Wendeschrittzahl nach 6 Metern gemessen.

Zur kognitiven Diagnostik wurde der MMST, der PANDA-Test und der Zahlenverbindungstest angewendet. Der MMST dient der Feststellung des kognitiven Status und beinhaltet Aufgaben zu Orientierung, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit und Sprachverständnis. Auch die Fähigkeit zu lesen, schreiben, rechnen und zeichnen werden über-

prüft. Der Test dauert ca. 3-5 Minuten. Die maximale Punktzahl liegt bei 30 Punkten (Folstein et al., 1975). Der PANDA-Test wurde ausgewählt, da Patienten meist im Frühstadium des IPS Probleme mit räumlichem Denken und zielgerichtetem Handeln haben. Er prüft gerade diese Fähigkeiten durch Testung von Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, Wortflüssigkeit, Verarbeitungszeit von Inhalten und des visuell-räumlichen Vorstellungsvermögen. Auch Stimmung, Antrieb, und Interesse werden hierdurch abgefragt und durch ein Punktesystem bewertet. Insgesamt können 30 Punkte im Kognitions-Teil und 9 Punkte im Stimmungs-Teil erreicht werden - siehe auch Anhang III (Kalbe et al., 2008). Der ZVT, der sowohl in Einzel- als auch Gruppentestungen angewendet werden kann, wurde in dieser Studie mit den Probanden der Nachfolgestudie durchgeführt. Die Testperson bekommt einen Arbeitsbogen mit willkürlich angeordneten Zahlen vorgelegt und soll in nicht vorgegebener Zeit die Zahlen 1-30 miteinander verbinden. Insgesamt werden drei Testvorläufe geprobt, bevor der Proband den für die Auswertung relevanten Bogen ausfüllt. Der ZVT gilt als spezifischer Intelligenztest zur Messung kognitiver Leistungsgeschwindigkeit (Wolf et al., 1987).

2.3. Transkranielle B-Bild-Sonographie

Es wurden Daten der Studie Mehnert et al. 2010 verwendet und es erfolgten erneute Messungen als Verlaufsuntersuchung. Alle Messungen liefen nach einem identischen Protokoll zur Vorgängerstudie ab. Die Ultraschalluntersuchung wurde mit dem in der Vorgängerstudie verwendeten Ultraschallgerät des Typs Agilent Sonos 5500 der Fa. Philips (Niederlande) durchgeführt. Die Untersucher plazierten sich hinter dem Kopf des Probanden. Nach Auftragen von Ultraschallgel wurde der Schallkopf auf das mittlere/ hintere Feld des Temporalknochen aufgesetzt. Die Sonde wurde mit der Markierung zum Nasensattel ausgerichtet. Der Untersuchungsvorgang wurde in einem abgedunkelten Raum am liegenden Patienten durchgeführt. Der Kopf wurde durch eine Nackenrolle abgestützt. Zur transkraniellen Ultraschalluntersuchung des Hirnparenchyms wurde das temporale Schallfenster aufgesucht, welches sich im präauriculären Bereich oberhalb des Jochbogens (*lat. Arcus zygomaticus*) befindet. Dieser Bereich lässt sich in ein vorderes, mittleres und hinteres Feld unterteilen, wobei das mittlere und hintere Feld für die Methodik den größten Erfolg verspricht (Kaps et al., 2005). Es wurde der S3-phased-array-Schallkopf mit einer Sendefrequenz von 1,8-3,6MHz verwendet. Die Penetrationstiefe erfasste ca. 14-16 cm und wurde in einem dynamischen Bereich von 45-55 dB und einem mechanischen Index von 1,6 durchgeführt. Die Lichtverhältnisse waren bei den Untersuchungen gleichbleibend, wobei die Bildhelligkeit

und Time-Gain-Kompensation (TGC) je nach Bedarf und Ausrichtung des Untersuchers optimal eingestellt wurde. Als Orientierungshilfe wurde zuerst das Mesenzephalon im Hirnstamm eingestellt. Diese Struktur findet sich ungefähr in einer Eindringtiefe von 7-8 cm und bildet sich schmetterlingsförmig ab. Die Substantia Nigra lässt sich ebenfalls in dieser Ausrichtung darstellen und zeigt eine erhöhte Echogenität (Berg & Becker, 2002).

04.03.16 07:19

2.3.1. Bestimmung des Ventrikeldurchmessers

2.3.1.1 Messparameter – 3. Ventrikel

Aus der axialen mesencephalen Ebene heraus konnte mit der dienzephalen Schallebene (Sondenkipfung um $+10^\circ$ nach kranial) der 3. Ventrikel und in der Ebene der Pars centralis (Sondenkipfung um $+20^\circ$ nach kranial und ventral) die Seitenventrikel abgebildet werden. Das Aufsuchen der Ventrikel wird dadurch vereinfacht, dass das Ventrikelsystem durch ependymales Gewebe ausgekleidet ist und sich im Gegensatz zum hypodensen Liquorraum im transkraniellen Ultraschall hyperdens darstellt (Kaps et al., 2005).

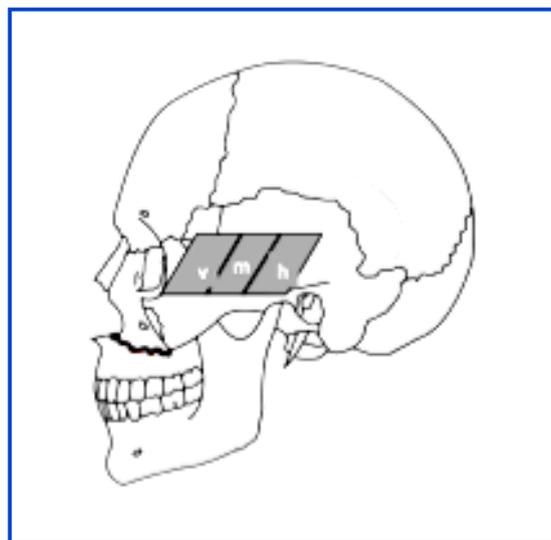


Abb. 4: Positionierung des Schallkopfes im temporalen Schallfenster. Unterteilung in vorderen/mittleren/hinteren Abschnitt (v/m/h).

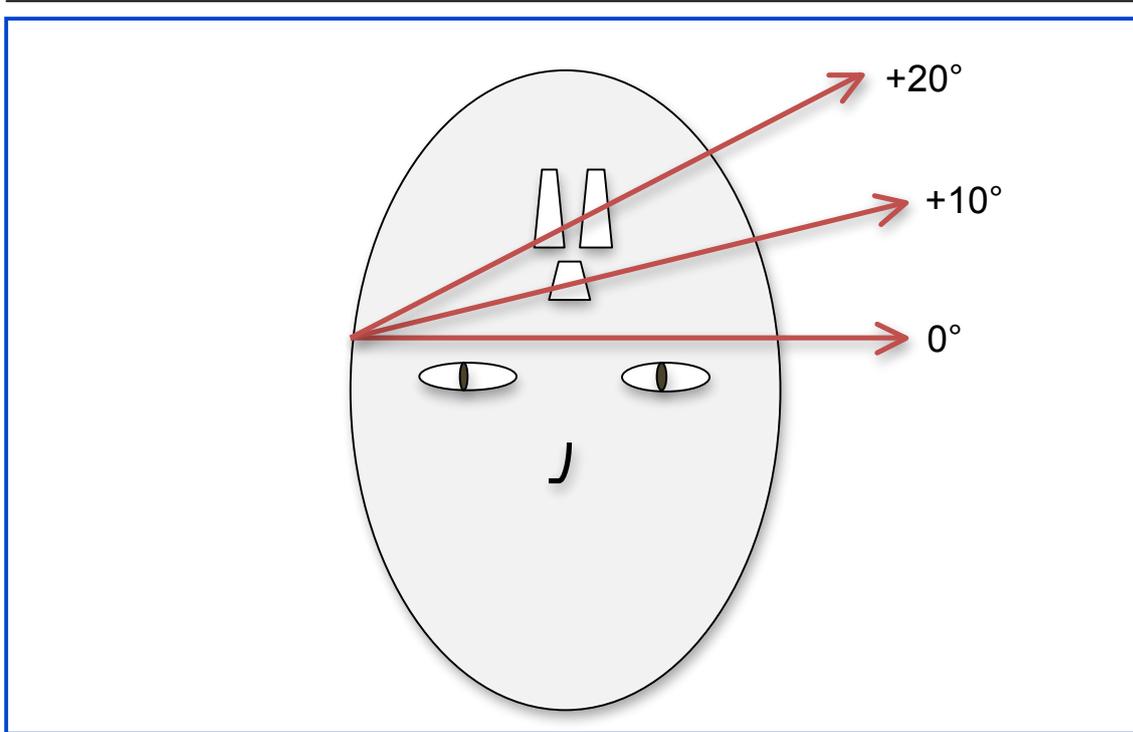


Abb. 5: Schematische Zeichnung: koronare Schnittführung mit Projektion der Verlaufsrichtung des Ultraschalls in 0°/+10°/+20°-Sondenkipfung. 0° entspricht der mesencephalen Ebene, +10° der diencephalen Ebene und +20° der Ebene der Pars centralis (modifiziert nach Berg et al., 2008).

Für eine genaue Abbildung des 3. Ventrikels wurde das 2-dimensionale Schnittbild in diencephaler Ebene durch die Freezing-Option festgehalten und durch Zoom vergrößert. In dieser Einstellung suchte man den maximal transversal verlaufenden Durchmesser des 3. Ventrikels auf. Der Cursor wurde senkrecht auf die Ränder der Doppelkontur positioniert und die Messstrecke A zu B errechnet. Die Ausmessung wurde sowohl von der rechten als auch bei Beschallung der linken Temporalschuppe ausgehend vermessen. Anschließend wurde der Mittelwert ermittelt.

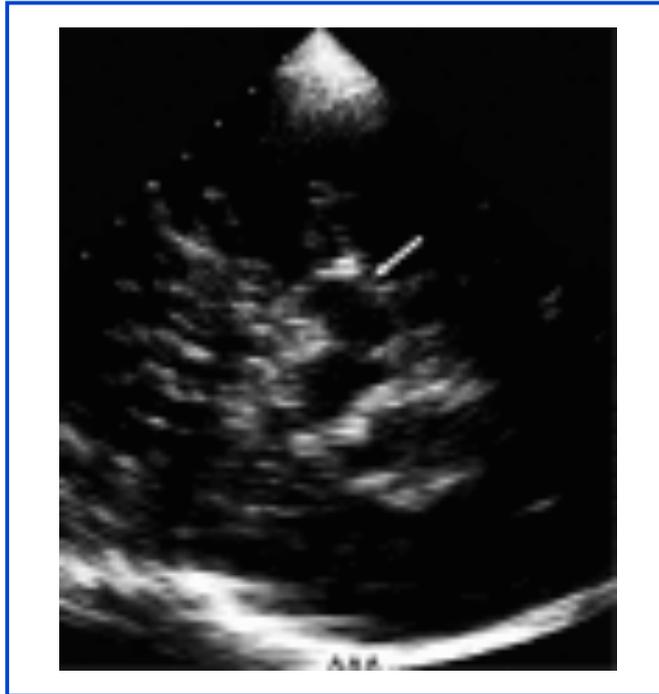


Abb. 6: B-Mode Darstellung des Hirnparenchyms: Zu erkennen ist die schmetterlingsförmige Projektion des Mesencephalons auf Hirnstammebene. Hypoechogene Struktur im hyperechogenen umgebenen Parenchyms. Suffizientes Knochenfenster einer gesunden Probandin (Quelle: Mehnert et al., 2010).

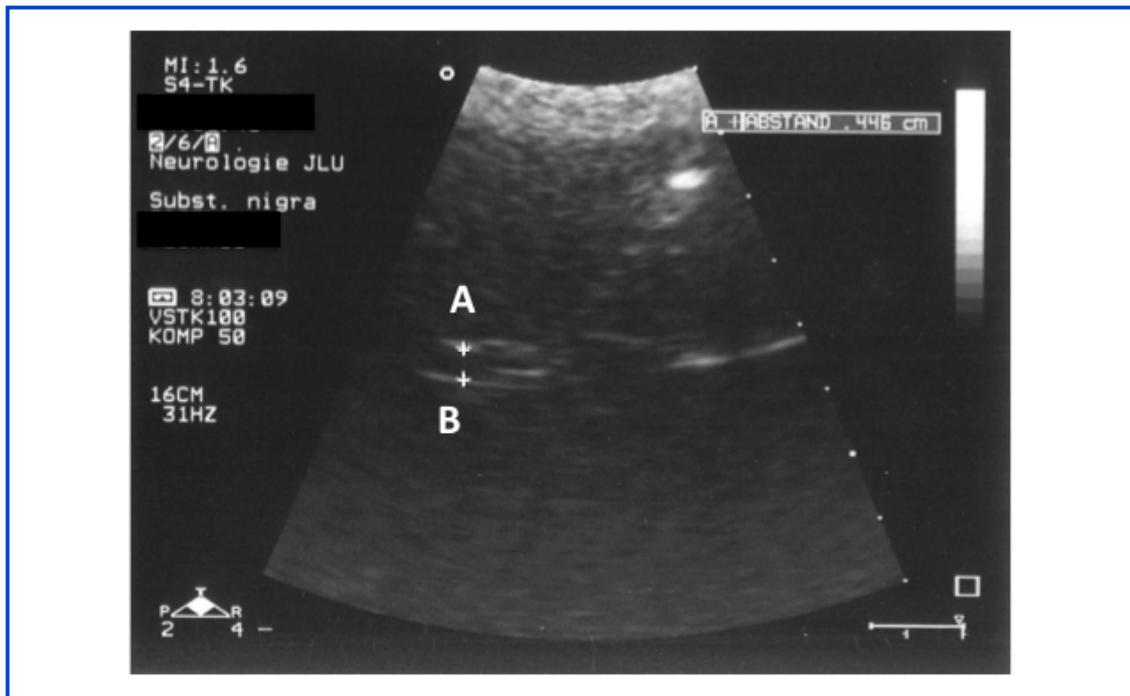


Abb. 7: Darstellung der diencephalen Ebene in B-Mode Sonographie: Hier ist die Projektion des 3. Ventrikels zu sehen. Zwei parallel übereinander stehende Balken, die den 3. Ventrikel bei einem Probanden darstellen. Messpunkte A und B wurden mit Cursor gesetzt. Die Strecke wurde automatisch bestimmt (Untersuchung eines Parkinsonpatienten).

2.3.1.2 Messparameter – linker und rechter Seitenventrikel

Im weiteren Untersuchungsablauf wurde nun der Seitenventrikel ausgemessen. Hierfür musste der Schallkopf durch eine ventrale +20° Kippung auf die Ebene der Pars centralis gebracht werden. Vom Septum pellucidum ausgehend wurde im Lot zur maximalen Ausdehnung der Seitenventrikelvorderhörner vermessen. Während der Untersuchung musste darauf geachtet werden, dass die Seitenventrikel von der kontralateralen Seite geschallt und vermessen wurden. So ergab sich durch ein linksseitiges Schallfenster die Darstellung des rechten Seitenventrikels. Alle Messungen der transkraniellen Parenchymsonographie wurden jeweils unabhängig durch zwei Untersucher (Facharzt für Neurologie, Doktorand) durchgeführt. Eine Verblindung von Proband und Untersucher war nicht gewährleistet. Zum Zeitpunkt des Untersuchungsvorgangs während der Nachstudie waren den Untersuchern keine Vordaten der Probanden bekannt. Um die Reproduzierbarkeit und Dokumentation der Befunddaten zu gewährleisten, wurden diese auf einer internen magneto-optischen Diskette (MOD) gesichert.

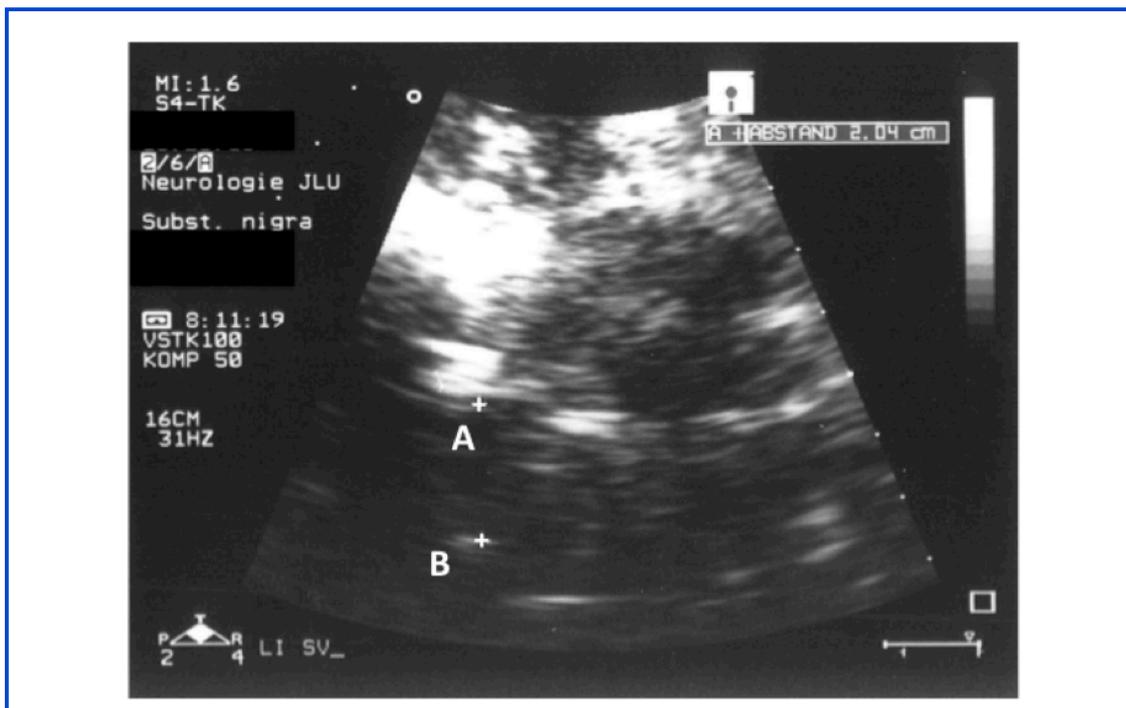


Abb. 8: Ebene der Pars centralis durch ventrale +20° Kippung: Ausmessung des Seitenventrikelhorns.

2.4. Magnetresonanztomographie

Als weiteres diagnostisches Mittel zur Vermessung des Ventrikelsystems wurde parallel die Magnetresonanztomographie genutzt. Die Daten wurden in einem 1,5 Tesla Ganzkörperscanner mit einer zirkularpolarisierten Kopfspule erhoben, wofür das Gerät Magnetom Sonata von Siemens, Erlangen verwendet wurde. Die Ventrikelweite wurde in T1 und T2 ausgemessen. Die Sequenz hatte 35 Bilder mit einer Schichtdicke von 3mm und war an die Anatomie des Schädels angepasst. Die Repetitionszeit (TR) der T1-Bilder betrug 5590 ms und die Echozeit (TE) 13 ms. Für die T2 Bilder betrug die TR 1900 ms und die TE 3,49 ms. Zur Auswertung und Dokumentation wurden die MRT-Bilder auf CD gebrannt und konnten somit jederzeit aufgerufen und reproduziert werden. Die Befundung fand in der Neurologischen Klinik statt.

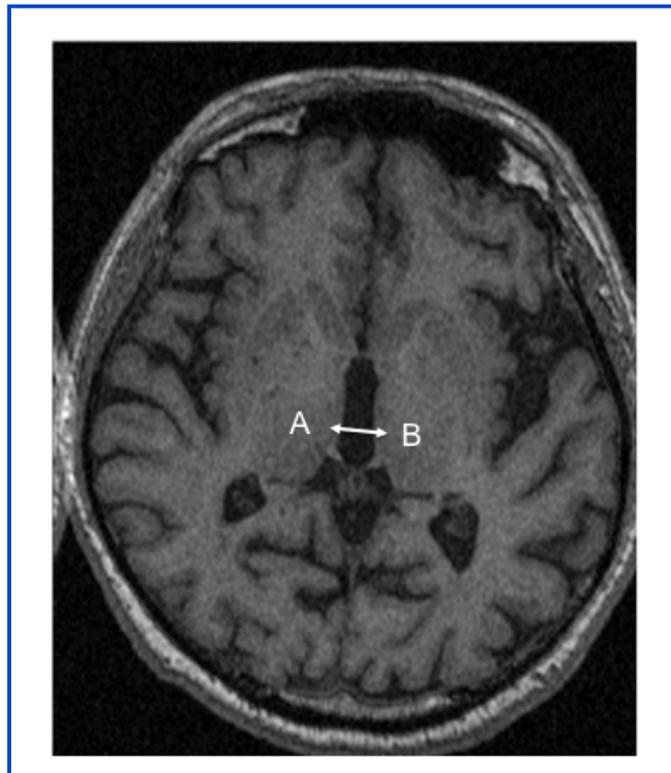


Abb. 9: MRT-Bild in axialer Schnitfführung: (A) senkrechte Vermessung 3. Ventrikels analog zur TCS-Messung.

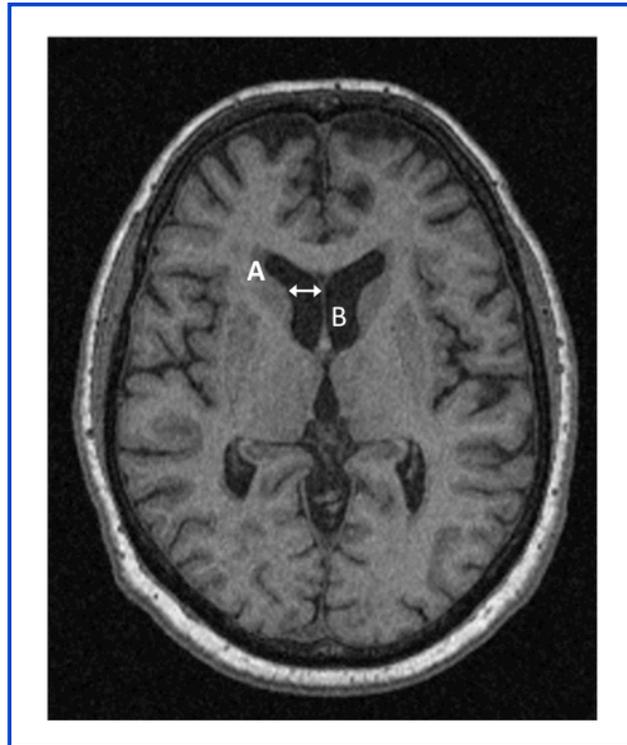


Abb. 10: MRT-Bild in axialer Schnitfführung: (B) Auslotung und Messung des maximalen Durchmessers des linken Seitenventrikels.

2.4.1. Bestimmung der Ventrikeldurchmesser

Zur Bestimmung des Ventrikeldurchmessers wurden die MRT-Aufnahmen in der T1- und T2-gewichteten Sequenz beurteilt. In T1 stellt sich Gewebe signalreich dar, Wasser hingegen signalarm. Das Ventrikelsystem, das von Liquor umspült wird, stellt sich in der MRT-Aufnahme somit hypointens dar und wird von hyperintensiven Strukturen umgeben (Bogdahn et al., 1998). Dagegen stellt sich in T2 Wasser signalreich dar. Auf axialer Bildschnittebene wurde der 3. Ventrikel in seiner maximalen Ausdehnung aufgesucht. Danach wurde der Cursor von der hyperintensiven Randbegrenzung (T1) des Ventrikels senkrecht zur anderen Seite gesetzt und somit die Strecke von Messpunkt A zu B ermittelt. Zur Befundung der Seitenventrikel wurden die MRT-Aufnahmen ebenfalls in axialer Schnitfführung beurteilt. Als Leitstruktur galt auch hier das Septum Pelucidum, das einen Teil der medialen Wand der Seitenventrikelvorderhörner darstellt und in der T1-gewichteten Sequenz als hyperintense Struktur zu erkennen ist. Von der medialen Begrenzung wurde mit dem Cursor zur maximalen lateralen Ausdehnung gesetzt und der Abstand vermessen.

2.5. Statistische Verfahren / Auswertung

Zur Datenerhebung und Auswertung wurde das Programm SPSS verwendet (Version 19.0, SPSS Inc., Chicago, USA). In Zusammenarbeit mit der statistischen Beratung des Hochschulrechenzentrums (Justus-Liebig-Universität, Gießen) und einer weiteren statistischen Beratung wurden die Berechnungen vorgenommen. Die deskriptive Statistik wurde durch Mittelwerte (M) \pm Standardabweichungen (SD) angegeben. Der Mittelwertvergleich von 2 unabhängigen Stichproben wurde durch den T-Test bei gepaarten Stichproben errechnet und verglichen. Die Korrelation zwischen TCS und MRT-Werten wurde mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten r angegeben. Der Wert p drückt das Signifikanzniveau aus. Außerdem wurde die Daten nach der Methode von Bland und Altman analysiert (Bland & Altman, 1986). Zum Vergleich von Parkinson- und Kontrollgruppe wurde die ANCOVA (Univariate Varianzanalyse mit Kovariante) genutzt. Vor Berechnung der ANCOVA wurde der Levene-Test verwendet, der bei mehreren Gruppen auf Varianzhomogenität testet. Das Signifikanzniveau sollte $p < 0,05$ nicht überschreiten. Die Interobserver-Reliabilität wurde mit einem T-Test für gepaarte Stichproben und der Korrelation berechnet. Für den Vergleich der Vorgängerstudie mit der Nachfolgestudie wurde ebenfalls ein T-Test und Korrelationen mit dem Korrelationskoeffizienten Spearman-Rho verwendet. Das Signifikanzniveau ist auch hier mit dem Wert p angegeben.

3 ERGEBNISSE

3.1. Charakteristika des Kollektivs

Durch Zusammenschluss der beiden Vorgängerstudien wurden insgesamt 147 Teilnehmer in das Kollektiv aufgenommen, wovon 83 (56,5%) männlich und 64 (43,5%) weiblich waren. Das durchschnittliche Alter zum Untersuchungszeitpunkt betrug 60,48 Jahre ($60,48 \pm 11,9$ Jahre). Die Probanden waren zwischen 22 und 79 Jahre alt.

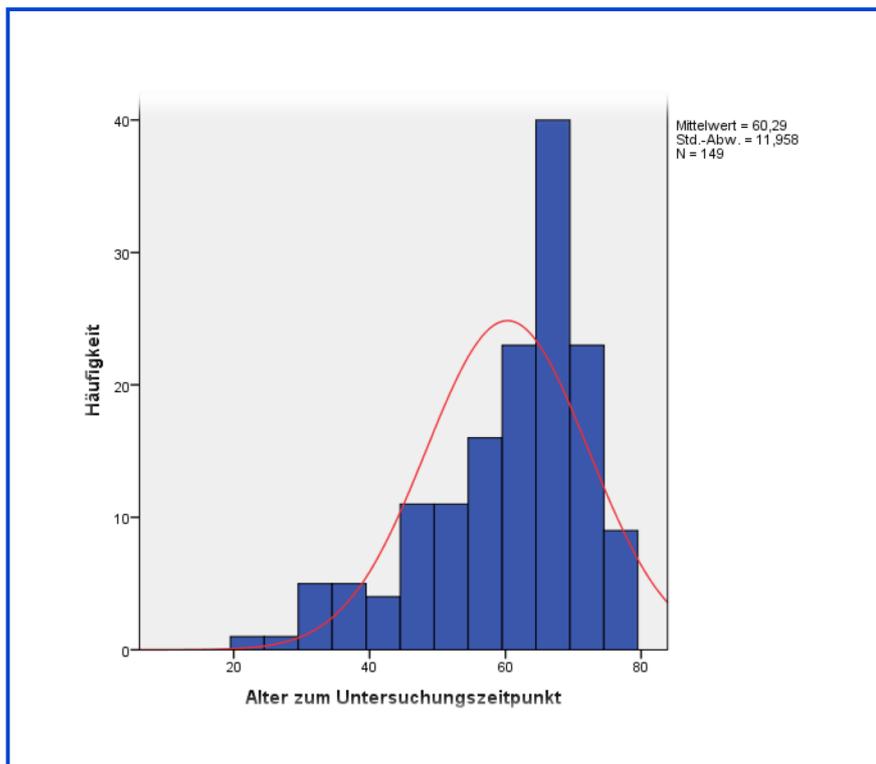


Abb. 11: Altersverteilung des Kollektivs

Bei Befragung zu Berufs- und Schulausbildung gaben 87 Probanden an, ein Studium abgeschlossen zu haben, 87 eine Lehre gemacht zu haben. Nur 4 Probanden hatten keine Ausbildung gemacht. Insgesamt 27 Teilnehmer hatten eine Allgemeine Hochschulreife, 35 hatten Real- oder Fachschule besucht und 15 Probanden die Haupt- oder Volksschule.

	Parkinsongruppe	Kontrollgruppe
Geschlecht (m:w)	69:39	14:25
Alter	63,64 ± 8,24 Jahre	51,7 ± 15,6 Jahre

Tab. 1: Geschlechts- und Altersverteilung (Parkinson- und Kontrollgruppe)

	4.-5. Dekade	5.-6. Dekade	6.-7. Dekade	7.-8. Dekade
Parkinsongruppe	8 (7,4%)	20 (18,5%)	54 (50,1%)	26 (24,1%)
n= 108				

Tab. 2: Alterverteilung der Parkinsongruppe

In die Parkinsongruppe konnten 108 Probanden (73,5%) eingeschlossen werden, die im Zeitraum von 2005 bis 2007 als Patienten im Universitätsklinikum Gießen oder der Parkinson Klinik Bad Nauheim in Behandlung waren. 69 der Patienten (63,9%) waren männlich, 39 (36,1%) waren weiblich. Die Altersspanne betrug 41 bis 79 Jahre. Zum Untersuchungszeitpunkt der IPS-Probanden lag das durchschnittliche Alter bei den Frauen bei 63 Jahren ($63 \pm 7,89$ Jahre), bei den Männern bei 64 Jahren ($64 \pm 8,24$ Jahren). Bei Erkrankungsbeginn war der jüngste Patient mit IPS 37 Jahre alt, der älteste 75 Jahre. Aus der Häufigkeitsverteilung geht hervor, dass 83,3% der Patienten nach ihrem 50. Lebensjahr die Diagnose einer Parkinsonerkrankung gestellt bekamen, nur 13,9% zwischen dem 40. bis 50. Lebensjahr und lediglich 2,8% erkrankten vor dem Erreichen des 40. Lebensjahr. Für die Kontrollgruppe wurden 39 (26,5%) Studienteilnehmer untersucht. Die Altersspanne lag bei 22 Jahren bis 78 Jahren. Das durchschnittliche Alter betrug 51,63 Jahre ($51,63 \pm 15,6$ Jahre).

3.2. Untersuchungen und Skalen

3.2.1. Parameter der Parkinsonerkrankung

Bei 147 Probanden wurde die Unified Parkinson's Rating Skala zur Objektivierung des Krankheitsstatus eingesetzt. Die durchschnittlich erreichte Punktzahl in der Parkinsongruppe lag bei $44 \pm 15,41$ Punkten. Die mittlere Punktzahl der Kontrollgruppe lag deutlich niedriger und betrug nur $0,87 \pm 1,4$. In die Stadieneinteilung nach Hoehn & Yahr wurde nur die Parkinsongruppe eingeschlossen (N = 108). Aus der Häufigkeitsverteilung ist zu entnehmen, dass der größte Teil der Patienten 32,4% und 44,4% einem Stadium von 2 - 3,5 zugeordnet wurde.

	Parkinsongruppe (M ± SD)	Kontrollgruppe (M ± SD)	Max. Wert
UPDRS I	2,4 ± 1,6	0,23 ± 0,8	16
UPDRS II	11,8 ± 5,3	0,5 ± 0,9	52
UPDRS III	27,5 ± 2,7	0,13 ± 0,5	60
Webstergangtest (s)	12,4 ± 2,6	8,9 ± 2	-
Hoehn&Yahr (Stadium)	2,6 ± 0,6	-	4

Tab. 3: Untersuchungen und Skalen (Parkinson- und Kontrollgruppe, M±SD)

	Patienten (absolut)	Patienten (relativ)
Stadium 1	3	2,8%
Stadium 1,5	5	4,6%
Stadium 2	14	13%
Stadium 2,5	35	32,4%
Stadium 3	48	44,4%
Stadium 4	3	2,8%
Gesamt	108	100%

Tab. 4: Häufigkeitsverteilung der Hoehn & Yahr Klassifikation

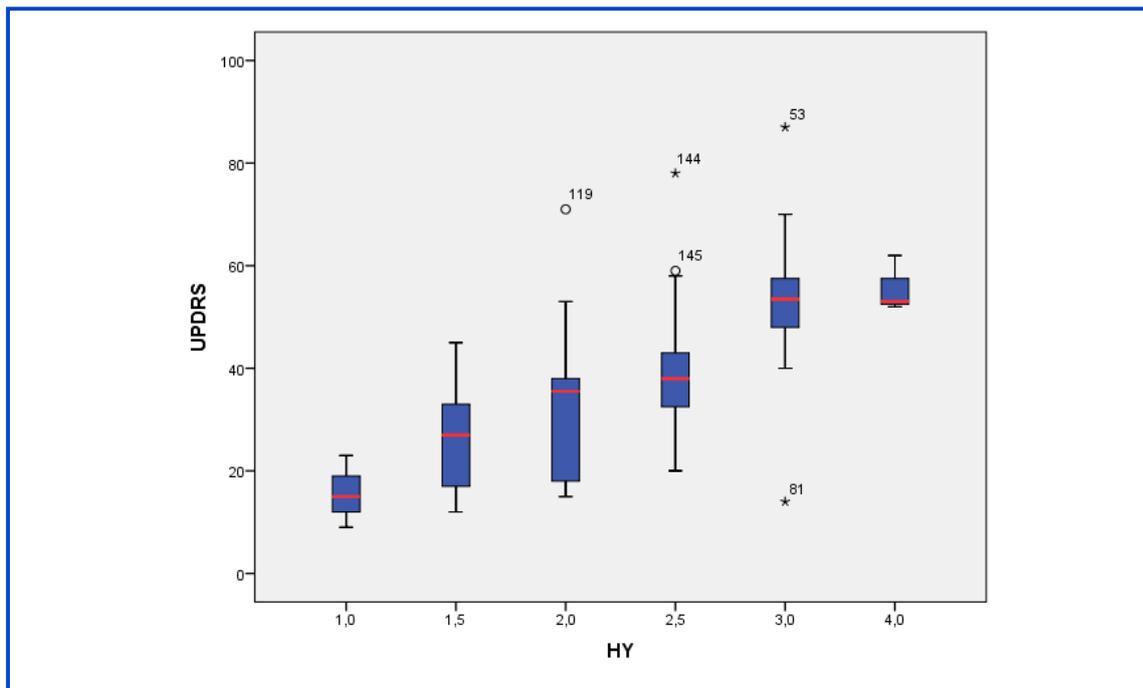


Abb. 12: Zuordnung UPDRS – Stadieneinteilung nach Hoehn & Yahr

Für die Parkinsongruppe wurde die Punktzahl des UPDRS Scores den Stadien nach Hoehn & Yahr zugeordnet. Aus dem Diagramm ist zu entnehmen, dass bei einer erhöhten UPDRS-Punktzahl auch eine höhere Einteilung nach Hoehn & Yahr erfolgt.

Die durchschnittlichen Werte für den Webster-Gang-Test lagen bei der Parkinsongruppe bei $12,4 \pm 2,6s$. Im Folgenden wurden weitere Parameter der Parkinsonerkrankung analysiert: in Bezug auf die Seitenbetonung wiesen 50 Patienten (46,3%) eine rechtsseitige Betonung der Symptomatik auf, 49 Patienten (45,4%) eine linksseitige und bei 9 Patienten (8,3%) sogar eine beidseitige Betonung der Symptomatik. Es erfolgte eine Einteilung nach dem Krankheitstyp. 9 Teilnehmer (8,3%) wiesen einen tremordominanten Verlauf auf, 52 Teilnehmer (46%) einen akinetisch-rigiden Typ und 47 Patienten (43,5%) zeigten einen Äquivalenztyp.

3.2.2. Kognitiver Status

Zur Ermittlung des kognitiven Status wurde der MMST verwendet. Es lagen Werte von 100 Parkinsonpatienten vor. Die deskriptive Statistik wurde für die Testunterpunkte in Mittelwerten \pm Standardabweichungen angegeben: Orientierung ($9,93 \pm 0,25$), Merkfähigkeit (3 ± 0), Merk- und Rechenfähigkeit ($4,6 \pm 0,72$), Erinnerungsfähigkeit ($2,5 \pm 0,68$), Sprache ($9 \pm 0,41$). Für die Gesamtsumme des MMST wurde ein Wert von $M=28,9 \pm 1,21$ ermittelt.

3.2.3. Neuropsychologische Parameter

In Bezug auf die neuropsychologische Untersuchung wurden die Probanden der Parkinsongruppe nach Schlaf-, Konzentrations- und Kognitionsstörung befragt. Die Auswertung für Schlafstörungen ergab, dass 41,8% der Studienteilnehmer an einer solchen litten. Der Anteil bei den Frauen betrug 17,3%, der Anteil der Männer lag bei 24,5%. Konzentrationsstörungen gaben insgesamt 40,8% an (Frauen 14,3%, Männer 26,5%). Die Frage nach kognitiver Störung wurde von 43,9% bejaht (Frauen 15,3%, Männer 20,4%).

3.2.4. Allgemeine Risikofaktoren

In einem Interview wurden die Studienteilnehmer nach ihren kardiovaskulären Risikofaktoren befragt. Das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung beantworteten 21 (14,3%) Probanden mit „ja“ und 125 (85%) mit „nein“. Einen Diabetes mellitus in ihrer Anamnese wiesen 12 (8,2%) auf. Insgesamt 134 (91,1%) waren nicht an einem Diabetes mellitus erkrankt. 1 Teilnehmer enthielt sich. Zu aktuellen Rauchern zählten sich nur 6 (4,1%) Probanden, 34 (23,1%) haben früher geraucht, gelegentlich rauchte nur 1 Teilnehmer. Verneint wurde Nikotinkonsum von 76 (51,7%) und machte somit die Mehrheit aus. Ein Alkoholkonsum wurde von 106 Probanden (72,1%) verneint, 11 Probanden (7,5%) tranken in der Vergangenheit Alkohol. Über Nikotin- und Alkoholgenuss gaben 30 Teilnehmer keine Auskunft.

Das Alter der Probanden korrelierte mit dem Webster-Gangtest (Spearman-Rho 0,311; $p < 0,01$), nicht jedoch mit der Gesamtpunktzahl des UPDRS (Spearman-Rho 0,105; $p = n.s.$), der Hoehn & Yahr Klassifikation (Spearman-Rho 0,173; $p = n.s.$) und dem MMST (Spearman-Rho -0,183; $p = n.s.$). Interessanterweise zeigte sich eine Korrelation zwischen der Gesamtpunktzahl des UPDRS, dem Hoehn & Yahr-Stadium (Spearman-Rho 0,666; $p < 0,01$) und zwischen UPDRS III und Webster Gang-Test (Spearman-Rho 0,635; $p < 0,001$).

3.3. Bestimmung des Ventrikeldurchmesser

3.3.1. Deskriptive Statistik

Zur Auswertung der Ventrikelwerte konnten die Daten von 147 Probanden genutzt werden. Die vollständigen Angaben der transkraniellen Sonographie lagen nicht zu jedem Probanden vor. Bei 27 Probanden konnte der rechte Seitenventrikel nicht dargestellt werden, bei 28 Probanden nicht der linke Seitenventrikel. Ursächlich hierfür

war ein insuffizientes Schallfenster der Probanden. Die cMRT-Aufnahmen lagen von allen 147 Studienteilnehmern vor. Aus Tab. 17 im Anhang VI geht hervor, dass die Ventrikel der Kontrollgruppe im Alter von 20-60 Jahren durchschnittlich kleiner sind als die der Parkinsongruppe im selben Alter. Bei den über 60jährigen konnte keine Differenz bezüglich des 3. Ventrikel gefunden werden. Die Seitenventrikel waren bei der Parkinsongruppe im Durchschnitt einheitlich größer. Abweichungen zeigten sich beim MRT und beim rechten Seitenventrikel. Die TCS-Vermessung des 3. Ventrikels ergab für die Kontrollgruppe im Mittel einen Wert von $0,4 \pm 0,2$ cm. Für die Parkinsongruppe ergab die Messung des 3. Ventrikels im Durchschnitt einen Wert von $0,54 \pm 0,02$ cm. Weitere Werte für die Ventrikelvermessung sind in Tab. 6 zusammengefasst.

	Gesamtkollektiv	Parkinsongruppe	Kontrollgruppe
3. Ventrikel TCS	$0,503 \pm 0,22$	$0,54 \pm 0,02$	$0,4 \pm 0,2$
3. Ventrikel MRT	$0,57 \pm 0,24$	$0,61 \pm 0,24$	$0,45 \pm 0,21$
reSV TCS	$1,4 \pm 0,35$	$1,49 \pm 0,36$	$1,2 \pm 0,25$
reSV MRT	$1 \pm 0,34$	$1 \pm 0,38$	$0,9 \pm 0,19$
liSV TCS	$1,4 \pm 0,37$	$1,49 \pm 0,38$	$1,18 \pm 0,24$
liSV MRT	$1,13 \pm 0,4$	$1,14 \pm 0,42$	$1,07 \pm 0,23$

Tab. 5: Deskriptive Statistik für den 3. Ventrikel, re & li SV (Angaben in $M \pm SD$, cm)

3.3.2. Korrelationen zwischen Ventrikelgröße und Untersuchungsparametern

Gesamtkollektiv

Das Alter korrelierte schwach mit der Weite des 3. Ventrikels (Spearman-Rho 0,385; $p < 0,01$) sowie mit dem rechten und linken Seitenventrikel (rechts: Spearman-Rho 0,273; $p < 0,05$; links: Spearman-Rho 0,270; $p < 0,01$). Beide Seitenventrikel korrelierten ebenfalls schwach mit dem MMST (rechts: Spearman-Rho -0,252; $p < 0,05$; links: Spearman-Rho -0,25; $p < 0,05$). Es lag keine signifikante Korrelation zwischen UPDRS, Webster Gang-Test, Hoehn & Yahr-Klassifikation und den drei Ventrikelgrößen vor. Die Auswertung bezüglich der MRT-Untersuchungen ergaben ähnliche Ergebnisse. Auch hier lag eine Korrelation zwischen Alter und Ventrikelgröße vor (3.V: Spearman-Rho 0,49; $p < 0,01$; reSV: Spearman-Rho 0,389; $p < 0,01$; liSV.: Spearman-Rho 0,421; $p < 0,01$). Der MMST zeigte keine Korrelation mit den Ventrikelräumen. Anschließend wurden die Parameter getrennt nach Gruppen analysiert.

Kontrollgruppe

Das Alter korrelierte stark mit der Weite des 3. Ventrikel sowohl in der TCS (Spearman-Rho 0,765; $p < 0,01$) als auch in der MRT-Messung (Spearman-Rho 0,820; $p < 0,01$). Rechter und linker Seitenventrikel korrelierten schwächer mit dem Alter der Probanden (TCS reSV: Spearman-Rho 0,388; $p < 0,01$; liSV: Spearman-Rho 0,518; $p < 0,01$). Vergleichbare Ergebnisse ergaben sich für die MRT. Auch der Webster-Gangtest korrelierte mit UPDRS III (Spearman-Rho 0,363; $p < 0,05$).

Parkinsongruppe

Es zeigte sich eine Korrelation zwischen Alter und Ventrikelgrößen, die schwächer war als die in der Kontrollgruppe. Die Krankheitsdauer korrelierte mit dem UPDRS gesamt (Spearman-Rho 0,31; $p < 0,01$) und UPDRS III (Spearman-Rho 0,256; $p < 0,01$). Auch das Hoehn & Yahr-Stadium korrelierte mit den Parkinsonparametern UPDRS gesamt, UPDRS III und dem Webster-Gang-Test.

3.3.3. T-Test

Zum Vergleich der TCS- und MRT-Untersuchung erfolgte die Durchführung des T-Testes für verbundene Stichproben. Hieraus erfolgte der Nachweis, inwiefern 2 Variablen - in dem Fall die Ventrikelvermessung durch TCS und MRT - in der Grundgesamtheit einen unterschiedlichen Mittelwert aufzeigen. Aus dem T-Test für verbundene Stichproben resultierte, dass die Ergebnisse des 3. Ventrikels (TCS) minimal größer waren ($M = 0,503\text{cm}$) als die der MRT-Untersuchung ($M = 0,559\text{cm}$). Die Differenz lag bei $-0,056 \pm 0,108\text{ cm}$, $t(143) = -6,214$; $p < 0,01$ (TCS > MRT). Für den rechten Seitenventrikel wurde in der TCS ein Mittelwert von $M = 1,428\text{ cm}$ erfasst, in der MRT-Untersuchung ein Wert von $M = 1,01\text{cm}$. Die Differenz betrug $0,416 \pm 0,369\text{ cm}$, $t(111) = 11,919$; $p < 0,01$. Für den linken Seitenventrikel ergab die TCS-Untersuchung einen Wert von $M = 1,419\text{cm}$, die MRT-Untersuchung zeigte kleinere Werte mit $M = 1,107\text{cm}$. Die Mittelwertdifferenz lag bei $0,312\text{cm} \pm 0,388\text{ cm}$, $t(116) = 8,715$; $p < 0,01$ (TCS > MRT).

Anschließend erfolgte eine Korrelationsberechnung. Die Werte des 3. Ventrikels korrelierten bei der Kontrollgruppe (Spearman-Rho = 0,893; $p < 0,01$) als auch bei der Parkinsongruppe (Spearman-Rho = 0,860; $p < 0,01$). Für den rechten Seitenventrikel zeigte sich sowohl bei der Kontrollgruppe (Spearman-Rho = 0,261; $p > 0,05$) als auch bei Betrachtung der Parkinsongruppe (Spearman-Rho = 0,316; $p < 0,01$) eine schwache Korrelation. Für den rechten Seitenventrikel fiel in der Kontrollgruppe (Spearman-Rho =

0,435; $p < 0,05$) und Parkinsongruppe (Spearman-Rho= 0,454; $p < 0,01$) die Korrelation stärker aus. Das Niveau von $p < 0,05$ gilt als signifikantes Ergebnis.

	Korrelationskoeffizient (Spearman-Rho)	p-Wert
3. Ventrikel	0,884	<0,01
rechter SV	0,238	<0,05
linker SV	0,406	<0,01

Tab. 6: Korrelation für TCS und MRT nach Spearman-Rho (für das Gesamtkollektiv)

	Spearman-Rho
Kontrollgruppe	
3. Ventrikel	0,89**
rechter SV	0,22*
linker SV	0,44 n.s.
Parkinsongruppe	
3. Ventrikel	0,86**
rechter SV	0,32**
linker SV	0,45**

Tab. 7: Korrelationskoeffizient Spearman-Rho für Parkinson- und Kontrollgruppe (n.s = nicht signifikant; **= $p < 0,01$; *= $p < 0,05$)

Die MRT-Bilder wurden in T1- und T2-Gewichtung vermessen. Der T-Test für verbundene Stichproben wurde auch hier für den Mittelwertvergleich verwendet. Das Ergebnis zeigte weder beim 3. Ventrikel noch beim rechten oder linken Seitenventrikel eine Mittelwertdifferenz. In Tab. 8 sind die Resultate aufgelistet. Die T-Tests ergaben folgende Ergebnisse {3. Ventrikel: $t(141) = -0,366$, $p > 0,05$; reSV: $t(130) = 0,326$, $p > 0,05$; liSV: $t(130) = -1,182$, $p > 0,05$ }.

	Mittelwert-Diff.	Standardabweichung
(1)	- 0,0017	± 0,055
(2)	0-0014	± 0,048
(3)	-0,013	± 0,123

Tab. 8: Mittelwertdifferenz (T1-T2-Gewichtung) für (1) 3. Ventrikel, (2) rechten SV, (3) linken SV, M ± SD (cm)

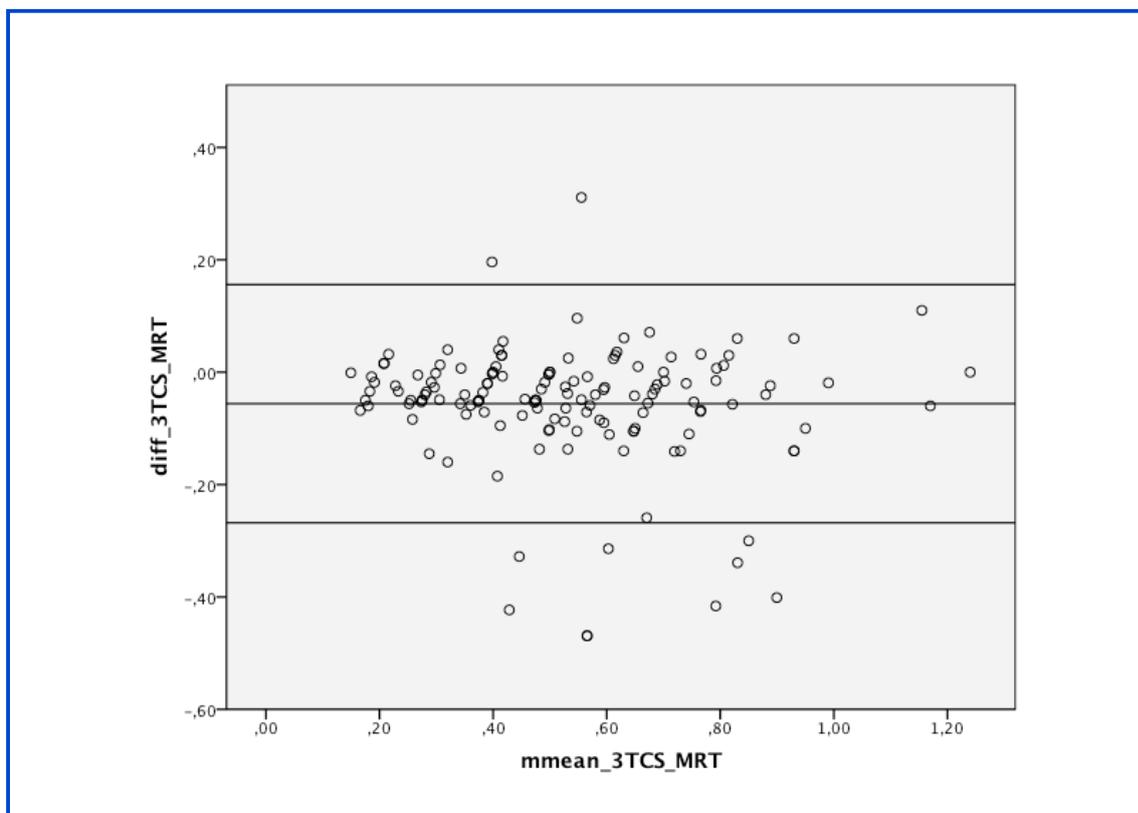


Abb. 13: Bland-Altman-Diagramm für den 3. Ventrikel

3.3.4. ANCOVA/ ANOVA

Aufgrund der unterschiedlichen Altersverteilung innerhalb der Kontroll- und Patientengruppe wurde die weitere Berechnung mit der Univariaten Varianzanalyse mit Kovariante fortgesetzt. Es galt die Hypothese zu untersuchen, ob ein Unterschied zwischen der ZNS-gesunden Gruppe und Parkinsongruppe hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung vorlag und einen Einfluss auf die Ventrikelgrößen haben.

3.3.4.1. Transkranielle B-Bild-Sonographie

3. Ventrikel

Die Kovariante „Geschlecht“ hatte einen signifikanten Einfluss auf die Größe des dritten Ventrikels $\{F(1,140)= 11,697; p < 0,01; B = -0,110\}$. Es zeichnete sich eine Tendenz ab, dass Frauen im Durchschnitt kleinere Ventrikel haben. Ebenso zeigte sich ein signifikanter Einfluss des „Alters“: $\{F(1,140) = 37,076; p < 0,001; B = 0,009\}$. Mit steigendem Alter vergrößerte sich so die Ventrikelweite (3. Ventrikel). Ein signifikanter Unterschied zwischen Kontroll- und Parkinsongruppe ließ sich nach Berücksichtigung des Kovarianteneffektes nicht finden $\{F(1,140)= 0,022; p < 0,05\}$. Das Signifikanzniveau des Levene-Tests lag bei $p = 0,021$. Die Ergebnisse sind deshalb mit Bedacht zu interpretieren.

Rechter Seitenventrikel

Bei Betrachtung des rechten Seitenventrikels (Levene-Test; $p = 0,031$) zeigte sich eine Einflusstendenz der Kovariante „Alter“: $\{F(1,11)= 10,374, p < 0,01; B = 0,009\}$. Die Probandengruppe als Kovariante zeigte keinen signifikanten Einfluss $\{F(1,115)= 3,741, p > 0,05\}$. Auch das Geschlecht war nicht beeinflussend $\{F(1,115)= 0,147, p > 0,05; B = -0,025\}$.

Linker Seitenventrikel

Abschließend ergab die Auswertung des linken Seitenventrikels (Levene-Test; $p = 0,01$), dass die Kovariante „Alter“ und nun ebenfalls „Gruppe“ einen signifikanten Einfluss auf den linken Seitenventrikel hatten $\{\text{Alter: } F(1,120)= 11,072; p < 0,01; B = 0,009; \text{Gruppe: } F(1,120)= 5,492; p < 0,05\}$. Die Kovariante „Geschlecht“ hatte keinen Einfluss auf die Ventrikelgröße $\{F(1,120)= 0,001; p > 0,05; B = 0,003\}$.

3.3.4.2. MRT-Untersuchung

3. Ventrikel

Die statistische Analyse ergab, dass die Kovariante „Geschlecht“ und „Alter“ einen signifikanten Einfluss auf die Ventrikelgröße hatten (Levene-Test; $p = 0,07$), $\{F(1,143)= 45,798; p < 0,001; B = 0,01\}$. So hatte die Kovariante „Geschlecht“ ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf den 3. Ventrikel $\{F(1,143)= 15,778; p < 0,001; B = -0,132\}$. Ein Unterschied zwischen Parkinson- und Kontrollgruppe ließ sich auf dem Niveau von p nicht finden $\{F(1,143)= 0,042; p > 0,05\}$.

Rechter Seitenventrikel

Die Kovariante „Alter“ und „Geschlecht“ zeigte beim rechten SV (Levene-Test; $p = 0,022$) einen signifikanten Einfluss {Alter: $F(1,136) = 11,091$; $p < 0,01$; $B = 0,009$; Geschlecht: $F(1,136) = 10,428$; $p < 0,05$; $B = -0,181$ }. Auch hier hatte die Probandengruppe keine Einflusstendenz auf die Vermessung der Ventrikelgröße.

Linker Seitenventrikel

Abschließend wurde der linke SV (Levene-Test; $p = 0,179$) auf Kovarianten untersucht. Das „Alter“ zeigte einen signifikanten Einfluss auf den Ventrikel { $F(1,127) = 14,482$; $p < 0,001$; $B = 0,012$ }. Das Ergebnis für das „Geschlecht“ war auf dem Signifikanzniveau grenzwertig zu interpretieren und als Trend zu sehen { $F(1,127) = 3,975$; $p < 0,05$; $B = -0,137$ }. Die Probandengruppe war auch hier ohne Einflusstendenz auf dem Signifikanzniveau { $F(1,127) = 0,258$; $p > 0,05$ }.

Parkinsonspezifische Parameter, Risikofaktoren

In der ANOVA wurde der Einfluss der Seitenbetonung und des Parkinsontyps, genauso für Risikofaktoren wie Rauchen oder Alkohol sowie der Einfluss der Schulausbildung auf die Ventrikelgrößen untersucht. Es zeigte sich kein signifikanter Einfluss (siehe Anhang V).

3.4. Nachfolgestudie

Zur Nachfolgestudie konnten 30 Probanden (48,4% Männer; 51,6% Frauen) erneut einbestellt werden. Das Kollektiv setzte sich aus 16 Probanden der Parkinsongruppe und 14 Probanden der Kontrollgruppe zusammen. Das durchschnittliche Alter lag bei 57,13 (± 16 Jahren). Der jüngste Proband war 22 Jahre alt, der Älteste war 78 Jahre alt.

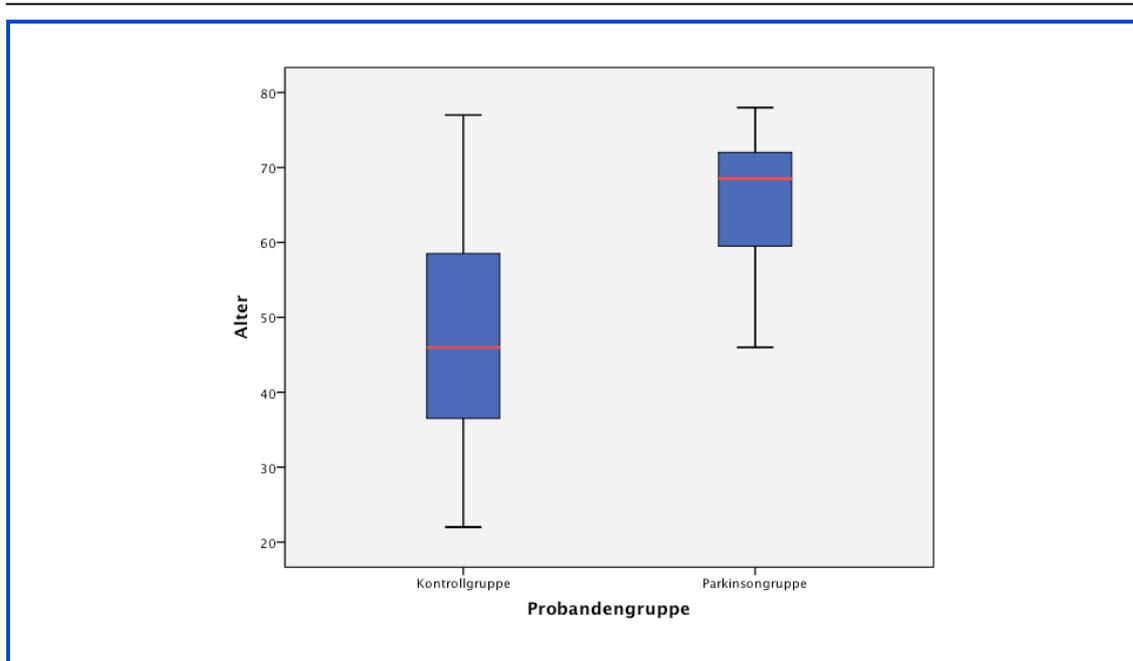


Abb. 14: Altersverteilung für Kontroll- und Parkinsonsgruppe

	Alter
Kontrollgruppe	47,53 ± 16,6
Parkinsonsgruppe	66,13 ± 8,74

Tab. 9: Altersverteilung in Kontroll- und Parkinsonsgruppe (M ± SD; in Jahren)

3.4.1. Deskriptive Statistik

3.4.1.1 Untersuchungen und Skalen

Wie bereits in der Vorgängerstudie wurden bei den Probanden aus Parkinsonsgruppe und Kontrollgruppe Testungen vorgenommen und diese über den Zeitraum von 4-5 Jahren verglichen. Im Folgenden wird die deskriptive Statistik dargestellt (Tab. 10).

▪ **Kognitive Parameter:**

	Mittelwert	Standardabweichung
Parkinsongruppe		
MMST	26,81	± 3,58
PANDA Kognition	15,38	± 8,57
PANDA Stimmung	2,56	± 2,36
ZVT 1	62,13	± 52,67
ZVT 2	64,32	± 63,89
Kontrollgruppe		
MMST	29,57	± 0,646
PANDA Kognition	20,43	± 5,22
PANDA Stimmung	1,93	± 1,49
ZVT 1	19,81	± 6,4
ZVT 2	17,63	± 5,22

Tab. 10: Deskriptive Statistik der kognitiven Parameter

Die Parkinsongruppe erzielte im Vergleich zur Kontrollgruppe in der Auswertung der kognitiven Parameter eine geringere Punktzahl. Beim Mini-Mental State-Test lag die Parkinsongruppe mit einer Differenz von 3,24 Punkten unterhalb der Kontrollprobanden. In der Analyse der PANDA-Testung erreichte auch hier die Kontrollgruppe eine höhere Punktzahl. Die Scoredifferenz lag bei 4,85 Punkten. Bei Betrachtung des Zahlenverbindungstestes fiel auf, dass in der Parkinsongruppe eine 1- oder 2fache Durchführung des Tests keine wesentliche Zeitdifferenz verursachte. Die Probanden der IPS-Gruppe erreichten sogar ein zeitlich längeres Ergebnis. Die Kontrollgruppe konnte die gleiche Aufgabe wesentlich schneller durchführen und erreichte sogar beim zweiten Versuch eine kürzere Zeit.

▪ **Parkinsonparameter:**

	Mittelwert	Standardabweichung
Parkinsongruppe		
UPDRS gesamt (score)	50,25	± 27,844
UPDRS III (score)	24,19	± 17,03
Webstergangtest (s)	26,13	± 10,97
Hoehn & Yahr (Stadium)	2,4	± 1,22

Tab. 11: Parkinsonparameter der Nachstudie

▪ **Ventrikelparameter – Vorstudie:**

	Mittelwert	Standardabweichung
Parkinsongruppe		
3. Ventrikel	0,470	±0,176
rechter Seitenventrikel	1,330	± 0,248
linker Seitenventrikel	1,300	±0,285
Kontrollgruppe		
3. Ventrikel	0,362	±0,168
rechter Seitenventrikel	1,206	±0,296
linker Seitenventrikel	1,134	±0,254

Tab. 12: Ventrikelparameter – Vorstudie (TCS, in cm)

▪ **Ventrikelvermessungen - Nachstudie:**

	Mittelwert	Standardabweichung
Parkinsongruppe		
3. Ventrikel	0,549	± 0,252
rechter Seitenventrikel	1,92	± 0,368
linker Seitenventrikel	2,026	± 0,433
Kontrollgruppe		
3. Ventrikel	0,341	± 0,145
rechter Seitenventrikel	1,613	± 0,245
linker Seitenventrikel	1,523	± 0,340

Tab. 13: Ventrikelparameter – Nachstudie (TCS, in cm)

3.4.2. Allgemeines lineares Modell

Varianzanalyse: zweifaktorieller Plan mit Messwiederholung auf einen Faktor

Mit der Varianzanalyse wurde ein zweifaktorieller Vergleich durchgeführt. Die Werte der Vorstudie wurden mit den sonographischen Daten der Nachstudie intraindividuell verglichen. Die Messwiederholung wurde sowohl für die Parkinson- als auch für die Kontrollgruppe durchgeführt und ausgewertet. Für die Daten des 3. Ventrikels zeigte sich kein signifikanter Zeiteffekt ($p= 0,427$) und keine signifikante Interaktion ($p= 0,178$). Jedoch konnte ein signifikanter Gruppenunterschied zwischen Parkinson- und Kontrollteilnehmern herausgearbeitet werden ($p= 0,14$). Die Weite des 3.Ventrikels nahm bei der Parkinsongruppe zu. Allerdings zeigte sich in der Datenauswertung, dass sich im Durchschnitt die Ventrikelgröße des 3.Ventrikels in der Kontrollgruppe verkleinerte. Hinsichtlich des rechten und linken Seitenventrikels konnte ein hochsignifikanter Zeiteffekt ($p < 0,0005$) als auch ein Gruppenunterschied demonstriert werden (reSV: $p= 0,28$; liSV: $p= 0,01$).

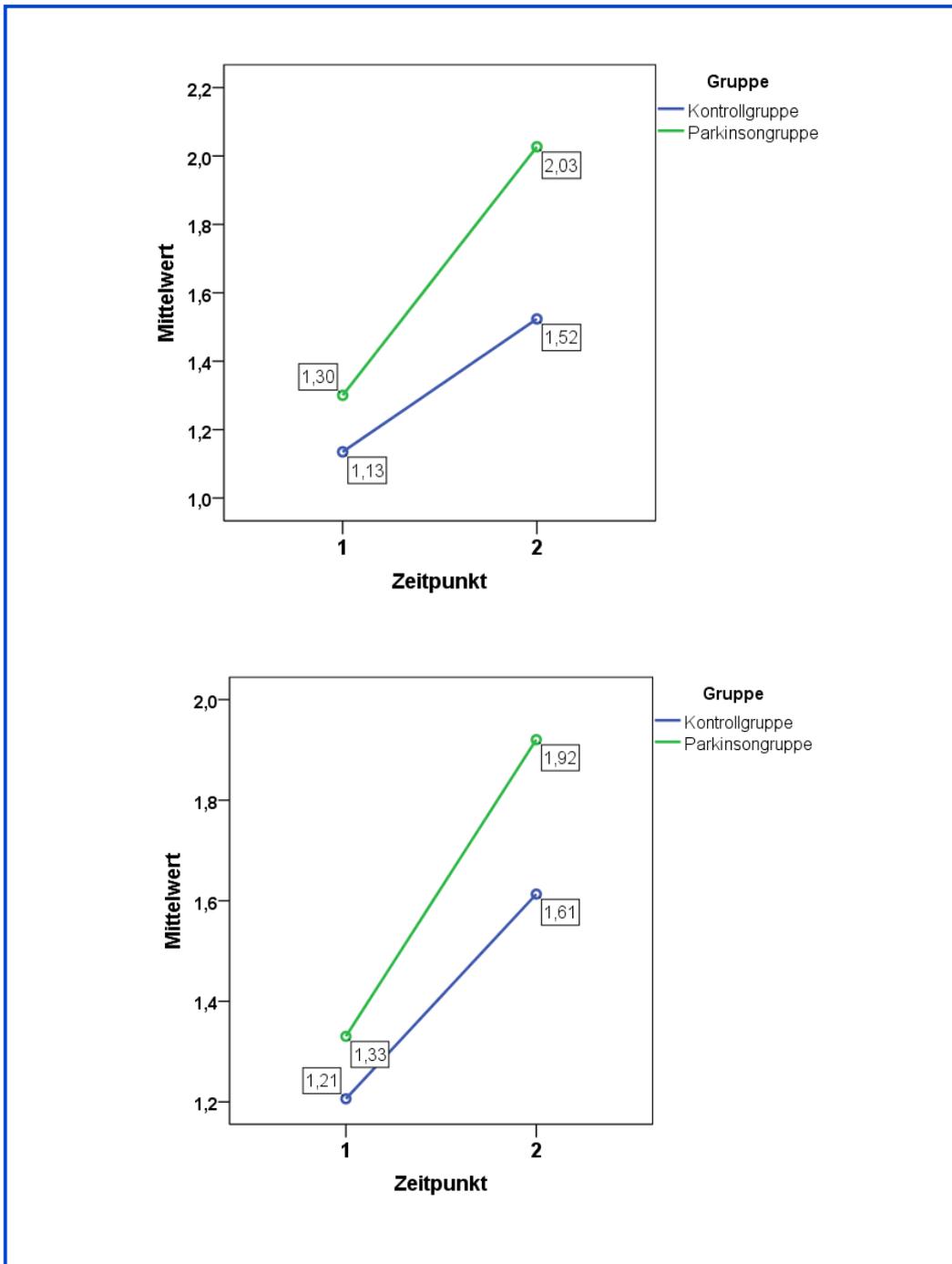


Abb. 15 & 16: Varianzanalyse: zweifaktorieller Plan mit Messwiederholung auf einen Faktor (für A. linken Seitenventrikel und B. rechten Seitenventrikel)

3.4.3. T-Test

Zum Mittelwertvergleich von Vorstudie zu Nachfolgestudie für das Gesamtkollektiv wurde der T-Test verwendet.

	Mittelwert	Standardabweichung	Korrelation(r)	Signifikanz(p)
3. Ventrikel				
Vorstudie	0,420	± 0,177	0,552	<0,01
Nachstudie	0,452	± 0,231		
re SV				
Vorstudie	1,276	± 0,271	0,266	>0,05
Nachstudie	1,785	± 0,350		
li SV				
Vorstudie	1,217	± 0,277	0,115	>0,05
Nachstudie	1,775	± 0,459		

Tab. 14: Übersichtstabelle für T-Test von Vor- und Nachstudie für Ventrikelmessung (M ± SD, cm)

Bei Betrachtung des Gesamtkollektives stellte sich für den 3. Ventrikel eine Differenz von -0,322cm {t(29)= -0,887; p= n.s.}, für den rechten SV eine Differenz von -0,509cm {t(24)=-6,668; p< 0,01} und für den linken SV eine Differenz von -0,557cm {t(25)= -5,588; p< 0,01} dar. Nach Aufgliederung in Parkinson- und Kontrollgruppe zeigte sich, dass die Kontrollgruppe bei der Vermessung einen geringeren Durchmesser als die Parkinsongruppe erzielte. Zu bemerken ist hier, dass die Kontrollgruppe durchschnittlich 18,6 Jahre jünger war. In der Parkinsongruppe wurden folgende Werte erhoben (Vorstudie/Nachstudie): für den 3. Ventrikel (M= 0,470 ± 0,175cm / M= 0,549 ± 0,252cm) für den rechten SV (M= 1,33 ± 0,247cm / M= 1,92 ± 0,368cm) für den linken SV (M= 1,3cm ± 0,284cm / M= 2,02 ± 0,433cm). In der Kontrollgruppe (Vorstudie/Nachstudie): Für den 3. Ventrikel (M= 0,362 ± 0,167cm/ M= 0,341 ± 0,145cm), für den rechten SV (M= 1,2 ± 0,038cm/M= 1,613 ± 0,089cm) und für den linken SV (M= 1,134 ± 0,07cm/M=1,523 ± 0,094cm). Die nachfolgende Korrelation erzielte keine Resultate auf dem Signifikanzniveau p< 0,05. Die T-Tests für die Parameter der Parkinsonerkrankung wiesen keine signifikanten p-Werte auf.

MMST

Die Ergebnisse des MMST aus Vor- und Nachstudie lagen nur bei der Parkinsongruppe vor. Im T-Test für abhängige Stichproben zeigte sich eine hohe Signifikanz. Der Mittelwert für den MMST in der Vorgängerstudie lag bei $29,13 \pm 1,5$ Punkten. In der Nachfolgestudie lag der Wert signifikant niedriger mit $26,81 \pm 3,58$ Punkten ($r = 0,898$; $p < 0,001$).

Parkinsonparameter

In der Analyse der Parkinsonparameter wurde herausgearbeitet, dass sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Werten der Vor- und Nachstudie ergab (siehe Tab. 15).

	Mittelwert	Standardabweichung	Korrelation(r)	Signifikanz(p)
Hoehn&Yahr				
Vorstudie	2,59	$\pm 0,77$	0,672	<0,01
Nachstudie	2,4	$\pm 1,22$		
Webster-Test				
Vorstudie	12,73	$\pm 3,58$	0,789	<0,01
Nachstudie	28	$\pm 12,65$		
UPDRS ges.				
Vorstudie	40,75	$\pm 15,17$	0,5	<0,05
Nachstudie	50,25	$\pm 27,84$		
UPDRS III				
Vorstudie	23,94	$\pm 10,44$	0,469	=0,67
Nachstudie	24,19	$\pm 17,03$		

Tab. 15: Übersichtstabelle: T-Test für parkinsonspezifische Parameter (Webster in sec., Hoehn & Yahr sowie UPDRS-Score in Punktezahl)

3.4.4. Korrelationen

Die sonographischen Ventrikelausmessungen korrelierten nur teilweise mit den Ergebnissen der Testparameter. Für das Gesamtkollektiv zeigte sich eine negative Korrelation zwischen dem MMST und den Ventrikelräumen (3. Ventrikel: Spearman-Rho -0,352; $p = \text{n.s.}$; liSV: Spearman-Rho -0,518; $p < 0,01$; re SV: Spearman-Rho -0,471; $p < 0,05$). Zwischen dem PANDA-Kognitions-Test und den Ventrikelräume ließ sich teilweise eine negative Korrelation feststellen (3. Ventrikel: Spearman-Rho -0,457; $p < 0,05$; li SV: Spearman-Rho -0,417; $p < 0,05$; re SV: Spearman-Rho -0,261; $p = \text{n.s.}$). Ebenso korrelierten die Hoehn&Yahr-Stadien mit dem PANDA-Kognitionstest (Spearman-Rho -0,623; $p < 0,01$) und dem MMST (Spearman-Rho -0,570; $p < 0,05$).

3.4.6 Korrelationen der Ventrikelparameter mit den Parametern der kognitiven Testung

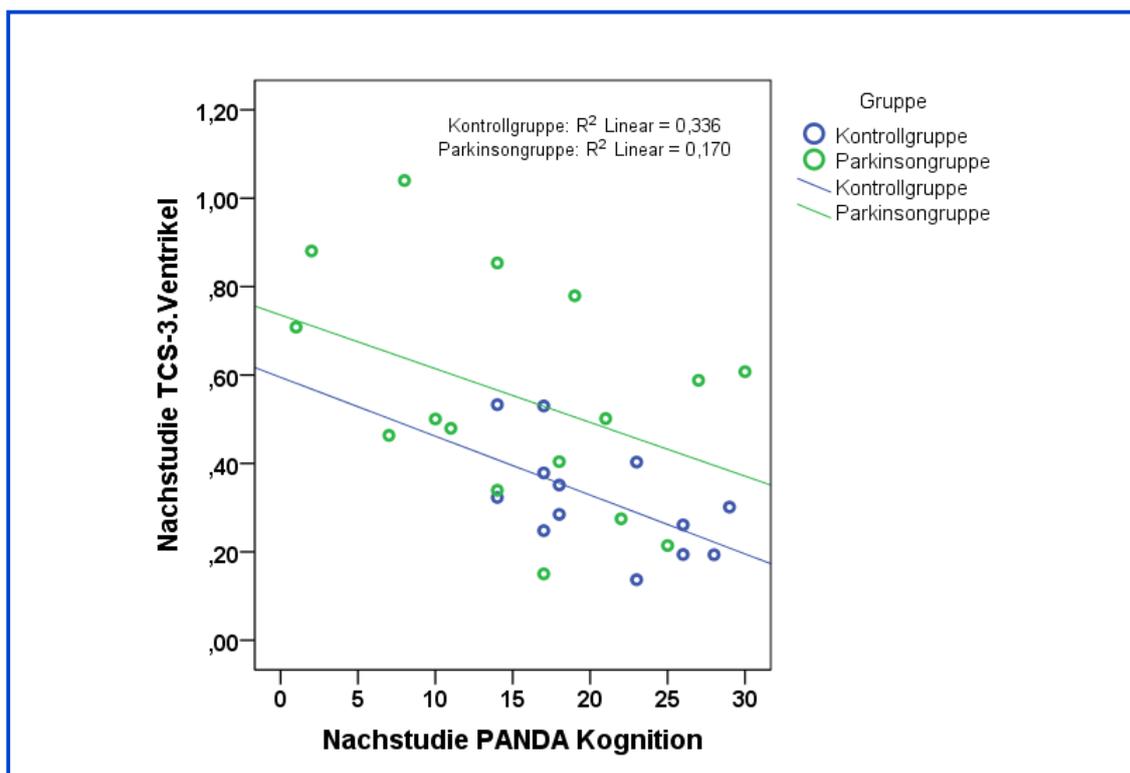


Abb. 17: Korrelation zwischen 3.Ventrikel und PANDA-Kognition

Bei Betrachtung der kognitiven Testparameter und ihrem Zusammenhang zu den Ventrikelweiten wurde eine nicht parametrische Korrelation berechnet. Bis auf eine Korrelation von TCS 3.Ventrikel und dem Kognitions-Teil des PANDA lagen keine weiteren

Korrelationen vor. Für folgende Auswertung in Abb. 17 zeigte sich ein Korrelationskoeffizient, Spearman-Rho = -0.572. P lag auf dem Niveau <0,05 im Signifikanzbereich.

3.4.7 Interobserver-Reliabilität

Die transkranielle B-Bild-Sonographie der Nachfolgestudie wurde von 2 unabhängigen Untersuchern durchgeführt. Die Mittelwerte für den 3. Ventrikel lagen bei einem Untersucher (SM) bei M= 0,42cm und beim weiteren Untersucher (AF) bei M= 0,4cm. Die Differenz lag bei 0,023 cm. Der T-Test für verbundene Stichproben zeigte einen geringen Mittelwertunterschied auf und war auf dem Niveau von p signifikant {t(25)= 1,538; p> 0,05; r= 0,925, p< 0,01}. Die statistische Auswertung wurde ebenfalls für den rechten und den linken Seitenventrikel durchgeführt. Für den rechten Seitenventrikel: t(22)= -2,191; p< 0,05; r= 0,809; p< 0,001. Für den linken Seitenventrikel: t(24)= -2,223; p< 0,05; r= 0,786, p< 0,001.

4 DISKUSSION

4.1 Ergebnisdiskussion

Zur Darstellung der Hirnparenchymstrukturen werden in aktuellen Studien verschiedene Verfahren angewendet. Mit der Methodik der transkraniellen Parenchym-Sonographie, die als einfach, schnell und kostengünstig gilt, beschäftigen sich in den letzten Jahren bereits zahlreiche Arbeitsgruppen (Stolz et al., 1999; Berg et al., 1999, 2000; Yaldizli et al., 2005; Schminke et al., 2010). In der vorliegenden Studie wurden Parameter von Parkinsonpatienten und einer Kontrollgruppe untersucht. Im ersten Teil der Studie wurden Parenchymmessungen des Ventrikelsystems mit der transkraniellen Parenchym-Sonographie und der Magnetresonanztomographie verglichen. Weiterführend wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen der Ventrikelweite und kognitiven und motorischen Parametern besteht. In den folgenden Kapitelabschnitten werden die Ergebnisse und Erklärungsansätze diskutiert.

4.1.1 Charakteristika des Kollektivs

Bei genauerer Betrachtung der Parkinsongruppe ergab die Verteilung der Dekaden ein Maximum zwischen der 5. bis 6. Dekade, was sich mit Angaben in der Literatur deckt. Die Auswertung des Erkrankungsbeginns zeigte, dass der jüngste Parkinsonpatient 37 Jahre, der Älteste 75 Jahre alt war. Beim IPS zählt das Alter als Risikofaktor für die Krankheitsentwicklung (Emre, 2003). So nimmt die Neuerkrankungsrate einer Demenz beim IPS sowohl mit der Spanne der Erkrankungsdauer als auch mit dem Alter zu (Mayeux et al., 1990). Ein wichtiger Störfaktor dieser Arbeit war, dass sich das Alter zwischen beiden Probandengruppen unterschied und somit im Rahmen der Auswertung und anschließenden Interpretation kritisch zu werten war.

4.1.2 Untersuchungen und Skalen

4.1.2.1 UPDRS

In der vorliegenden Arbeit wurden alle Teile des UPDRS erfasst. So fanden sich im Vergleich zur Literatur ähnliche Daten des UPDRS III ($27,7 \pm 13,1$ bis $39,1 \pm 20,5$) (Becker et al., 1995; Walter et al., 2002 & 2004). Die Parkinsongruppe erreichte im UPDRS III durchschnittlich eine Punktezah von $27,46 \pm 2,7$. Die Kontrollgruppe erzielte mit einer Punktezah von $0,13 \pm 0,5$ deutlich niedrigere Werte.

Die UPDR-Skala dient als Verlaufsmonitoring für Parkinsonpatienten, umfasst viele unterschiedliche Aspekte und ist gut produzierbar. In den Jahren 1994 bis 1998 wurden in insgesamt 69% der Veröffentlichungen der Score zur Validierung verwendet (MDS & Goetz et al., 2003).

4.1.2.2 Webster Gang-Test

Auch im Webster Gang-Test war die Parkinsongruppe deutlich langsamer als die Kontrollgruppe. Wie auch in anderen Studien wurde der Gang-Test über eine Strecke von 12m zur motorischen Beurteilung verwendet (Sechi et al., 1996; Dewey et al., 2000; Mehnert et al., 2010). In der Arbeit konnte eine gute Korrelation zwischen dem UPDRS III und dem Webster Gang-Test gefunden werden.

4.1.2.3 Hoehn & Yahr-Stadium

Der größte Teil der Parkinsongruppe fand sich im Stadium III der Hoehn & Yahr-Klassifikation (44,4%). Dies steht in Konkordanz zu einer Studie von Riedel et al.. Sie gibt den Anteil der IPS-Patienten im Stadium III mit 40,4% an (Riedel et al., 2008).

4.1.2.4 MMST, PANDA-TEST

Durchschnittlich lagen die Ergebnisse des MMST bei $28,9 \pm 1,21$ Punkten. Vergleichswerte der Kontrollgruppe lagen bei der Vorstudie nicht vor, wurden jedoch im Follow-Up für die Nachstudie für beide Gruppen erhoben. Im Vergleich zu anderen Studien reihen sich diese Werte in solche von Kontrollgruppen ($27,1 \pm 2$ Punkte) des gleichen Durchschnittsalters ein (Dalrymple-Alford et al., 2011). In der Nachfolgestudie erreichten die Parkinsonpatienten eine Punktzahl von durchschnittlich $26,81 \pm 3,58$. In der PANDA-Testreihe erreichte die Parkinsongruppe insgesamt $15,4 \pm 8,6$ Punkte, die Kontrollgruppe erreichte durchschnittlich $20,4 \pm 5,2$ Punkte. Der MMST wird zum Screeningverfahren aber auch zum Follow-Up bei Alzheimer-Patienten und anderen Erkrankungen mit demenziellen Prozessen genutzt. Bei einem Score von <23 oder weniger wird in 79% der Fälle die Diagnose einer Demenz gestellt (Lancu & Olmer, 2006). Zusammenfassend wird die Verwendung des MMST kontrovers diskutiert. In einer epidemiologischen Studie aus dem Jahr 2008 wurden 873 Parkinsonpatienten untersucht. Der MMST lag bei $27,3 \pm 3,4$ Punkten. Hieraus ging hervor, dass dieses Verfahren eine eingeschränkte Sensitivität (50%) in der Testung der IPS-Patienten hat (Riedel et al., 2008). Jedoch ist der MMST ein etablierter Test in der klinischen Routine, der schnell und einfach angewendet werden kann und einen ersten Überblick vermittelt. In den letzten Jahren entstanden neue Tools zur kognitiven Testung von Parkinsonpatienten – z.B. der Mini-Mental-Parkinson (MMP) oder der PANDA. In einer

Vergleichsstudie von Caslake und Arbeitsgruppe wurde der MMST mit dem MMP verglichen (Caslake et al. 2013). Eine Argumentation für den Test bezieht sich auf den Schwerpunkt zur Detektierung von exekutiven Funktionen, welche im MMST nur gering gefordert sind. Auch der PANDA mit einer Sensitivität von 73,2% zählt zu Testungen, die häufiger bei Parkinsonpatienten verwendet wird (Riedel et al., 2008; Kulisevsky & Pagonabarraga, 2009). In der vorliegenden Studie machten wir gute Erfahrungen mit dem MMST, PANDA und ZVT. Die Testverfahren waren schnell einsetzbar und gut reproduzierbar. In weiterführenden Studien sollte der MMP verstärkt eingesetzt werden, um so einen parkinson-spezifischen Schwerpunkt in der Testung zu erhalten.

4.1.3 Bestimmung der Ventrikeldurchmesser

Im Folgenden werden die in der Einleitung formulierten Hypothesen in Bezug auf die vorliegende Studie diskutiert.

- (1) Die transkranielle B-Bild-Sonographie liefert im Vergleich zur Magnetresonanztomographie übereinstimmende Werte bei der Vermessung des Ventrikelsystems.

In Zusammenschau der Ergebnisse konnte die Hypothese bestätigt werden. Bei Betrachtung des Gesamtkollektives zeigte sich ein signifikanter Mittelwertvergleich zwischen der TCS- und MRT-Untersuchung auf. Besonders gute Ergebnisse erzielte die Vermessung des 3. Ventrikels (M-Differenz: 0,056cm). Bei der Ausmessung des rechten und linken Seitenventrikels zeigten sich größere Abweichungen (re SV: 0,416cm; li SV: 0,312cm). Die Ergebnisauswertung des 3.Ventrikels ergab eine signifikante Korrelation, die bei der Auswertung der Seitenventrikel nicht erreicht wurde.

Becker et al. demonstrierten im Jahr 1994, dass die transkranielle Parenchymsonographie als eine nicht-invasive Methode den 3.Ventrikel gut darstelle. In der Arbeit wurde eine Vergleichsuntersuchung mit 26 Probanden zwischen der TCS und der Computertomographie durchgeführt ($r=0,96$). Auch Seidel und Arbeitskollegen reproduzierten das Ergebnis mit einem Methodikvergleich von TCS und cCT innerhalb eines Patientenkollektives von 44 Probanden (Seidel et al., 1995b; Becker et al., 1994). Weiterführende Publikationen untersuchten einen Methodenvergleich zwischen der TCS mit der MRT-Bildgebung und erhielten ähnlich signifikante Ergebnisse, wie diese der vorliegenden Arbeit (Berg et al., 2000; Sahuquillo et al., 2013). In Bezug auf die nicht signifikanten Korrelationsergebnisse der Vermessung der Seitenventrikel versuchte bereits die Arbeitsgruppe von Seidel und Kollegen einen möglichen Erklärungsansatz

zu finden: durch die Ungenauigkeit der Detektierung und Abgrenzung anatomischer Strukturen des Seitenventrikelpendyms werden möglicherweise ungenauere Messdaten als vergleichsweise beim 3. Ventrikel erhoben. Ein weiterer Erklärungsansatz wurde in der Arbeit wie folgt diskutiert: durch den unterschiedlichen Vermessungswinkel bei der Darstellung der Seitenventrikel durch eine Kippung der Ultraschallsonde um 10°-20° liefere die transkraniale B-Bildsonographie im Vergleich zur MR-Vermessung unpräzisere Messdaten. In der Auswertung der axialen MRT-Bilder (2-dimensionalen Ebene) sind Strukturen wie z.B. der Nucleus caudatus exakt zu bestimmen. Dies werde in der Sonographie zum einen durch die Darstellung über ein transtemporales Schallfenster und zum anderen durch die Hinzunahme einer dritten Ebene (Sondenkippung) nicht erreicht (Seidel et al., 1995b). Die Arbeitsgruppe von Walter und Arbeitskollegen veröffentlichte in einem Review-Artikel Werte des 3. Ventrikels und des Seitenventrikels bei Parkinsonpatienten und einer Kontrollgruppe. Für die Nichterkrankten ergaben sich daraus folgende Werte: 3. Ventrikels von <7mm für 20-60Jährige und <10mm für Probanden \geq 60 Jahre. Im Vergleich dazu liegen die Werte für erkrankte Probanden bei \geq 7mm (20-60J) und \geq 10mm (\geq 60J). Für die Seitenventrikel gelten bei Gesunden <17mm (20-60j.) und < 20mm (>60j.). Abnormalitäten gelten ab Werten von \geq 17mm (20-60j.) und \geq 20mm (60j.) (Walter et al., 2007). In der vorliegenden Studie bestätigte sich allerdings kein Ventrikelunterschied in der Alterskategorie >60 Jahren zwischen Kontroll- und Parkinsongruppe (s. Tab. 17). Die Werte lagen unterhalb der gemessenen Ventrikelwerte der Arbeitsgruppe Walter et al.. Ferner ist anzumerken, dass in der Veröffentlichung von Walter et al. ein Sonoline Elegra (Siemens, Erlangen, Germany) verwendet wurde und schränkt somit eine Vergleichbarkeit der Studienergebnisse ein.

- (2) Es besteht ein Zusammenhang zwischen kognitiver Funktion, Ventrikeldurchmesser und dem Erkrankungsgrad der Parkinsonpatienten.

Zur statistischen Analyse wurden die Kovarianten „Alter“ und „Geschlecht“ verwendet (ANCOVA). In der Auswertung der TCS-Werte wurde deutlich, dass die Kovarianten „Alter“ (für alle drei Ventrikelparameter) und „Geschlecht“ (nur für den 3. Ventrikel) die Ventrikelgröße beeinflussten. Ferner wurde gezeigt, dass Frauen einen geringeren Ventrikeldurchmesser als Männer besitzen. Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich auch in der Studie von Wollenweber et al. (Wollenweber et al., 2011). In einer Studie von Double et al. 1996 wurde dargestellt, dass Männer größere Hirnvolumina besitzen, was für unsere Studienergebnisse einen Erklärungsansatz bietet (Double et al., 1996). Ein Größenunterschied der Ventrikelweite zwischen der Parkinson- und Kontrollgruppe

konnte nur für den linken Seitenventrikel aufgezeigt werden. Hier war eine deutliche Tendenz zu einem größeren Seitenventrikel bei der Parkinsongruppe zu sehen. Die Auswertung der MRT-Daten erzielte ähnliche Resultate. Bei näherer Betrachtung der Parkinsonparameter wurde kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Ventrikelweite und dem Erkrankungsgrad aufgezeigt werden. Ferner bestand auch kein Zusammenhang zwischen UPDRS-Score, Webster Gang-Test, der Hoehn & Yahr-Klassifikation und dem 3. Ventrikel, rechten oder linken SV. Die Korrelation zwischen MMST und Ventrikelgröße lieferte kein signifikantes Ergebnis. Diese Resultate deckten sich mit denen aus einer Veröffentlichung von Sastre-Bataller und Kollegen. Hier wurden IPS-Patienten mit PSP-Patienten verglichen. Es zeigte sich in der Varianzanalyse ausschließlich eine Korrelation mit dem Alter und nicht mit der motorischen Dysfunktion der Patienten (Sastre-Bataller et al., 2013). Im Jahr 2009 publizierte Lewis und Kollegen, dass eine Vergrößerung der Seitenventrikel mit einer kontralateralen Symptomatik des Parkinsonpatienten korrelierte (Lewis et al., 2009). Unsere Resultate konnten einen Einfluss weder durch Seitenbetonung noch durch den IPS-Typ belegen. Weiterhin diskutiert Lewis, ob die Ventrikelvermessung ein Marker für ein Weiterschreiten der Erkrankung sein könnte. Darauf wird in (4) noch näher eingegangen. Hier schienen „Alter“ und „Geschlecht“ einen stärkeren Einfluss zu haben.

Die vorliegende Arbeit lieferte keine signifikante Korrelation zwischen den Parametern der Parkinsonerkrankung und der Ventrikelweite durch die transkranielle Sonographie, was sich mit den Daten von Sastre-Bataller et al. deckte. Allerdings konnte bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie bspw. Multiple Sklerose oder der Alzheimer Demenz positive Ergebnisse hinsichtlich der Hypothese erzielt werden (Berg et al., 2000), was die Notwendigkeit einer weiteren Studie für Parkinsonpatienten aufweist.

4.1.4 Nachstudie

(3) Nach einem zeitlichen Verlauf von 4-5 Jahren ist eine Vergrößerung des Ventrikelsystems als auch eine Verschlechterung der Testergebnisse nachzuvollziehen; im Follow-up ist eine Veränderung der Ventrikelweite und auch der kognitiven Parameter festzustellen

In der Analyse der Nachstudie wurde die Hypothese untersucht, ob es im Verlauf von 4-5 Jahren zu einer Ventrikelvergrößerung, zu einer Progression der Parkinsonerkrankung (anhand der parkinsonspezifischen Parameter) und zu einer Verschlechterung der kognitiven Testungen gekommen war. Der T-Test für parkinsonspezifische Testpa-

parameter bewies, dass sich die Ergebnisse des Webster-Gangtest, des UPDRS Teil III und des Gesamt-UPDRS signifikant verschlechtert hatten. Das Hoehn & Yahr-Stadium blieb konstant. Für die Verlaufsuntersuchung wurden erneut kognitive Parameter erhoben. Im Mittelwertvergleich lag der MMST der Parkinsongruppe unterhalb der Kontrollgruppe. Auch im PANDA und Zahlenverbindungstest erreichten die Parkinsonpatienten wesentlich niedrigere Testergebnisse. Nach einer Wiederholung der Mini-Mental State-Tests nach 4-5 Jahren zeigte sich eine signifikante Verschlechterung der Testergebnisse mit einer Mittelwertdifferenz von 2,32 Punkten. Wie auch in der Literatur vorbeschrieben korrelierte das Hoehn & Yahr-Stadium mit dem MMST und dem PANDA-Test (Riedel et al., 2008). In der Auswertung der Ventrikelweiten nach 4-5 Jahren zeigte sich für den rechten und linken Seitenventrikel ein signifikanter Zeiteffekt. Die Weite der Seitenventrikel hatte sowohl in der Parkinson- als auch der Kontrollgruppe zugenommen und war auf dem Niveau p signifikant. Die Ventrikelweite der Parkinsonpatienten vergrößerte sich tendenziell stärker als die der gesunden Probanden. Die Korrelationsberechnung der Testparameter und Ventrikelvermessung dokumentierte nur in der Kontrollgruppe ein signifikantes Ergebnis (PANDA-Kognitions-Test/3.Ventrikel). Im Vergleich zu anderen Veröffentlichungen finden sich weitere positive Korrelationen von Testparametern mit der Ventrikelweite (Wollenweber et al., 2011).

Zusammenfassend kann man unter Berücksichtigung der kleinen Fallzahl die Ergebnisse als Trend sehen. Die Tendenz geht dahin, dass die Parkinsonerkrankung einen Einfluss auf die Ventrikelweite und deren Zunahme im Erkrankungsverlauf hat. Am Beispiel der Ergebnisse der Korrelationsbestimmung PANDA/3.Ventrikel ist zu sehen, dass auch hier ein Zusammenhang zwischen der kognitiven Fähigkeit und Ventrikelweite besteht. Der Datensatz der Nachfolgestudie war deutlich kleiner als der zuvor ausgewertete Datensatz. Wie bereits in der Vorstudie limitierte auch hier eine unterschiedlicher Alters- und Geschlechtsverteilung die Vergleichbarkeit zwischen Parkinson- und Kontrollgruppe.

(4) Es findet sich eine hohe Interobserver-Reliabilität bei der Bestimmung der Ventrikeldurchmesser.

Die vierte Hypothese konnten wir anhand der Daten aus der Nachstudie belegen. Wie erwartet erzielte die Vermessung des 3. Ventrikels, des rechten und linken Seitenventrikels eine signifikante Korrelation (3. Ventrikel: $r = 0,925$, $p < 0,01$; re SV: $r = 0,809$, $p < 0,001$; li SV: $r = 0,786$, $p < 0,001$). Die Resultate waren vergleichbar mit anderen Studien (Puls et al., 2000; Wollenweber et al., 2011).

4.2 Methodische Aspekte

Die transkranielle B-Bild-Sonographie findet in verschiedenen Funktionsbereichen ihre Anwendung. Praktische Erfahrungen mit dieser Methodik aus anderen Veröffentlichungen konnten wir während der Messdurchführung dieser Studie teilen. Als wesentliche Erfolgsfaktoren der Sonographie erwiesen sich, dass sie am Krankenbett gut durchführbare, beliebig häufig reproduzierbar waren und den Patienten im Vergleich zur Magnetresonanzuntersuchung unter geringere Stressbelastung setzten (Walter et al., 2007b). In der vorliegenden Studie wurde ein Ultraschallgerät des Typs Agilent Sonos 5500 (Fa. Philipps, Niederlande) verwendet. Mit diesem Sonographiegerät wurden bereits Studien zur Vermessung des Hirnparenchyms u.a. der Substantia nigra durchgeführt (Mehnert et al., 2010; Vlaar et al., 2008). Ca. 18% der Probanden boten entweder eine Insuffizienz des linken oder des rechten Schallfensters, was die Darstellung der Parenchymstrukturen erschwerte oder sogar unmöglich machte. Ergebnisse hierzu wurden unter anderem von Becker und Berg veröffentlicht, wobei die Werte eines insuffizienten Schallfensters zwischen 10-20% lagen. Bei Sastre-Bataller zeigten sich bei 13,3% der Probanden ein insuffizientes Schallfenster (Becker & Berg, 2001, Sastre-Bataller et al., 2013). Als weitere Methodik verwendeten wir die Magnetresonanztomographie. In vielen Veröffentlichungen wurde in den vergangenen Jahren nicht nur auf die Vermessung der Ventrikelräume sondern auch auf verschiedene Hirnareale wie z.B. Hippocampus oder Temporallappen eingegangen. In der vorliegenden Studie wurde die Ventrikelweite ebenfalls in 2-dimensionaler Ebene anhand von T1 und T2 gewichteten MRT-Sequenzen vermessen. Wir konnten zeigen, dass es keinen Unterschied in der Vermessung ausmachte. Analog zu anderen Arbeiten suchten wir den größten Abstand des 3. Ventrikels auf und maßen die maximale Strecke im Lot aus (Schminke et al., 2010). Dies bewährte sich als einfache und schnelle Messweise. Auch die Ermittlung des maximalen Durchmessers der Seitenventrikel wurde nach der Methodik von Berg und Mitarbeitern durchgeführt (Berg et al., 2000).

Ein anderer Schwerpunkt des wissenschaftlichen Interesses war die Volumenbestimmung von Hirnarealen. Eine dritte Ebene (3-dimensionale Ebene) wurde in dieser Studie nicht eingezogen. So wurde die Variabilität von Volumina nicht berücksichtigt. Die 3-dimensionale Bildgebung (Dalaker et al., 2011) oder die VBM (Hu et al., 2001; Huang et al., 2007; Beyer et al., 2007; Lewis et al., 2009; Burton et al., 2004) finden bei der Bestimmung von Hirnvolumina vermehrten Einsatz in der MRT-Bildgebung. Ein Vorteil dieser Methodik ist es, dass sie die Variabilität der anatomischen Struktur des Gehirns mitberücksichtigt und zu einem exakteren Ergebnis beiträgt. Burton und Koautoren

zeigen, dass IPS-Patienten einen Verlust der grauen Substanz in der Frontal- und Temporalregion haben (Burton et al., 2004). Nicht nur in der MRT-Bildgebung ist die Volumenbestimmung forschungsrelevant, auch in der 3-D Sonographie werden neue Fortschritte zur Parenchyndarstellung gemacht, vor allem in der Ventrikeldarstellung von Frühgeborenen (Csutak et al., 2003). Eine Arbeit wurde mit einem kleinen Kollektiv von Parkinsonpatienten durchgeführt (Ahmadi et al., 2011).

Eine derart exakte Bestimmung der Hirnatrophie war mit unserer Methode nicht realisierbar. Dennoch befürworten wir, dass eine Vermessung des Ventrikelsystems sowohl durch die TCS als auch durch die MRT eine vielversprechende Möglichkeit ist, um einen schnellen und wesentlichen Überblick, eine erste und zielführende Einschätzung über den Status quo des Patienten zu bekommen. Im Gesamtkollektiv korrelierten die Werte der TCS- und MRT-Messungen signifikant miteinander. Daher ist als wichtige Erkenntnis festzuhalten, dass trotz aller Limitation – wie die Berücksichtigung des Schallfensters, der Qualifikation des Untersuchers oder der Qualität des Ultraschallgerätes (Berg et al., 2008) - die transkraniale B-Bild-Sonographie in der klinischen Routine viel häufiger eingesetzt werden sollte.

4.3 Limitationen

Im folgenden Abschnitt werden die Limitationen der Studie betrachtet und wertend einbezogen:

- a) Eine wesentliche Limitation bestand darin, dass die Parkinson- und Kontrollgruppe nicht in „Alter“ und „Geschlecht“ matchten. Zur statistischen Berechnung und Auswertung wurde die Varianz- und Kovarianzanalyse verwendet. Mit Hilfe dessen konnten Kovariablen wie z.B. eine Altersdifferenz zwischen beiden Gruppen berücksichtigt werden.
- b) Die Fallzahl in der Nachfolgestudie war sehr gering, weshalb die Ergebnisse als Tendenz gewertet werden sollen.
- c) Bei der Ausmessung und Auswertung der MRT-Bilder fand eine Verblindung statt. Sowohl dem Proband als auch dem MRT-Bild wurden Codiernummern zugeteilt und der Untersucher konnte keine Zuordnung zwischen TCS-Aufnahme oder Gruppenzugehörigkeit tätigen. Zum Untersuchungszeitpunkt der Nachfolgestudie lagen den Untersuchern keine TCS-Daten der Vorgängerstudie vor. Eine Verblindung bei der Erhebung der Testparameter sowie Follow-Up-Vermessung mit der transkraniellen

Sonographie konnte allerdings nicht stattfinden. Somit war den Untersuchern während der Untersuchung bekannt, einen Parkinsonpatient oder Proband der Kontrollgruppe zu untersuchen.

d) Die sonographische Untersuchung und die MRT-Bildgebung wurden jeweils nur mit einem Gerät durchgeführt. Eine Aussage über vergleichbare Geräte kann mit dieser Studie nicht getroffen werden.

e) Zu den Einschlusskriterien der Patientengruppe zählten die Kriterien der British Brain Bank, UK. Probanden mit anderen zentralen Nervenerkrankungen wurden ausgeschlossen. Die Kontrollgruppe durfte ebenfalls weder ein diagnostiziertes IPS noch andere zentrale Erkrankungen aufweisen. Hauptsächlich waren die Patienten der Kontrollgruppe wegen peripherer Erkrankungen in stationärer Behandlung. Somit ist ein Einfluss von peripheren neurologischen Erkrankungen nicht eindeutig auszuschließen.

4.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Lange Zeit wurde davon ausgegangen, dass das idiopathische Parkinson-Syndrom eine primär motorische Erkrankung ist. Heute ist bekannt, dass im Rahmen der Neurodegeneration auch kognitive Defizite im Sinne einer subkortikalen Demenz eine Rolle spielen. Hier stehen Gedächtnisschwäche und Hirnatrophie in Zusammenhang. Ein Schwerpunkt sollte in Zukunft darin liegen, das potentielle Risiko einer schnellen demenziellen Entwicklung beim IPS festzustellen und so weiter diagnostisch und therapeutisch in den Krankheitsverlauf eingreifen zu können.

In Zusammenschau konnte als wesentliche Erkenntnis dieser Studien gewonnen werden, dass die transkranielle Parenchym-Sonographie sehr gut vergleichbare Ergebnisse im Verhältnis zur MRT-Technik erzielte und damit eine schnelle, kostengünstige und reliable Methodik zur Messung der Ventrikelweite als Surrogatmarker der Hirnatrophie zur Verfügung steht. Dieser Marker weist vor allem beim IPS eine Assoziation mit Alter und Kognitionsparametern auf. Die wiederkehrende Diskussion um eine Vergleichbarkeit der Messwerte unterschiedlicher Untersucher wurde auch in unserer Studie berücksichtigt. So wurde gezeigt, dass mit der TCS eine hohe Interobserver-Reliabilität erzeugt wird.

In der Interpretation der Daten lässt sich der Trend erkennen, dass die Parkinsonerkrankung einen Einfluss auf die Ventrikelweite hat. Das Follow-up nach 5 Jahren er-

gab, dass es zu einer signifikanten Scorezunahme der motorischen Parameter (Webster Gang-Test, UPDRS) und gleichzeitig zu einer signifikanten Abnahme der Kognitionspunktzahl (MMST, PANDA, ZVT) kam. Aus den Daten resultiert allerdings auch, dass eine fortschreitende Hirnatrophie nicht durch die Erkrankung allein, sondern auch durch den Alterungsprozess verursacht ist. Zusammenfassend sollte dies als wichtige Erkenntnis gewertet werden und die Möglichkeit geben, über diese Parameter das Fortschreiten der Erkrankung im Verlauf zu kontrollieren. Im Hinblick auf den limitierenden Faktor der Altersdifferenz zwischen der Parkinson- und Kontrollgruppe müssen unsere Resultate allerdings kritisch bewertet und als Trend interpretiert werden.

Die Daten zeigen die Notwendigkeit auf, die transkraniale B-Bild-Sonographie in der klinischen Routine zu manifestieren und im Rahmen der bildgebenden Diagnostik vermehrt anzuwenden. In vorherigen Studien wurden Parenchymstrukturen bei Parkinsonpatienten u.a. mittels aufwendiger MRT-Techniken dargestellt (Beyer & Aarsland, 2007; Burton et al., 2004; Hu et al., 2001). In der Studie konnte bestätigt werden, dass die transkraniale B-Bild-Sonographie eine gut etablierte, einfach verfügbare und kostengünstige Methodik ist, um Ventrikelweiten zu vermessen. Es ist dringend erforderlich in der heutigen Zeit ein Verfahren zu nutzen, das dem Neurologen eine schnelle Beurteilung der Parenchymstrukturen eines Parkinsonpatienten liefert und so weiterführende Erkenntnisse für eine adäquate Therapie akquiriert.

Mit der vorliegenden Arbeit soll postuliert werden, dass eine frühzeitige Detektion und Einschätzung des Krankheitsprozesses dafür genutzt werden sollte, eine individuelle therapeutische Behandlung für den Patienten zu gewährleisten und auszubauen. Die demenzielle Entwicklung ist gerade ein Teil der Erkrankung des IPS, der sowohl die Lebensqualität des Patienten als auch seiner Angehörigen verringert.

Die Herausforderung der heutigen Zeit, eine Balance zwischen medizinischen Ansprüchen und der Ökonomie zu schaffen, um eine erste, schnelle Einschätzung über die Erkrankung des Patienten zu treffen, ist mit der transkraniellen Sonographie möglich. Welchen weiteren Stellenwert die TCS in der Beurteilung einer kognitiven Dysfunktion beim IPS einnehmen kann und wie man auf den fortschreitenden Prozess der demenziellen Entwicklung in Zukunft Einfluss nehmen kann, sollte Fokus weiterer wissenschaftlicher Studien sein.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Im Verlauf der Parkinson-Krankheit (IPS) entwickeln ca. 30% der Patienten eine Demenz, was neue Herausforderungen an Diagnostik und Therapie stellt. In mehreren Studien konnte bereits bei Multipler Sklerose oder HIV-Patienten ein Zusammenhang zwischen Ventrikelweite als Marker der Hirnatrophie und kognitiven Parametern gezeigt werden.

Zielsetzung: Das Ziel dieser Studie war es zu ermitteln, ob der Ventrikeldurchmesser gemessen durch TCS und MR-Bildgebung einen Marker für Hirnatrophie bei IPS darstellt und ob eine Korrelation zur Erkrankungsschwere und kognitiver Funktion besteht.

Methodik: In dieser Studie wurden 108 IPS Patienten (64% männlich, 36% weiblich, durchschnittliches Alter: 63,64 (\pm 8.24 Jahre (J)) und 39 Kontrollprobanden (36% männlich, 64% weiblich; durchschnittliches Alter: 51,7 (\pm 15.6 J) einer transkranialen Ultraschalldiagnostik sowie einer MRT-Untersuchung (T1,T2) unterzogen. Mit beiden Methoden wurde der transversale Durchmesser des 3. Ventrikels (3V) sowie des linken und rechten Seitenventrikels (liSV, reSV) vermessen. Zudem wurden neurologische Untersuchung, standardisierte motorische (UPDRS, Webster) sowie kognitive Funktionstests (MMST, PANDA, ZVT) durchgeführt. In einem 5-Jahres-Follow-Up wurden insgesamt 30 Probanden erneut untersucht.

Resultate: Die B-Bild-sonographische Ventrikelmessung korrelierten mit der MRT-Messung (Spearman rank Korrelation, 3V $r = 0.8$, liSV $r = 0.4$; $p < .01$, reSV $r = 0.2$; $p < 0.05$). Die Interobserver-Realibilität war signifikant. In der IPS-Gruppe betrug die Weite des 3. Ventrikels $0.54 (\pm 0,02 \text{ cm})$, die des Seitenventrikelvorderhorns $1.49 \pm 0.36 \text{ cm}$. Ein signifikanter Unterschied zwischen Ventrikelweite der IPS-Gruppe und der Kontrollgruppe zeigte sich nicht ($F(1,12) = 5.5$; $p < .05$). Eine wichtige Einflußgröße auf die Ventrikelweite war das Alter (3V: $r = 0.49$; $p < 0.01$; reSV: $r = 0.389$; $p < 0.01$; liSV: $r = 0.421$; $p < 0.01$). TCS- und MRT-Daten korrelierten überwiegend mit kognitiven Parametern: MMST (3V: $r = -0.3$; $p = \text{n.s.}$; liSV: $r = -0.5$; $p < 0,01$; reSV: $r = -0.5$; $p < .05$), PANDA-Test (3V: Spearman-Rho -0.457 ; $p < .05$; liSV: Spearman-Rho -0.417 ; $p < 0,05$; reSV: Spearman-Rho -0.261 ; $p = \text{n.s.}$). Zwischen motorisch-funktionellen Testparametern und der Ventrikelweite ergab sich kein Zusammenhang. Im Follow-Up nach 5 Jahren zeigten beide Gruppen eine signifikante Zunahme der Seitenventrikeldurchmesser (re+liSV $p < 0.0005$), in der IPS-Gruppe betont (reSV: $p = 0.28$; liSV: $p = 0.01$). Beim IPS

zeigte sich vergleichbar mit den Daten bei MS oder HIV eine Korrelation zwischen kognitiver Funktion und der Ventrikelweite.

Schlussfolgerung: Zusammenfassend steht mit der TCS eine schnelle, kostengünstige und reliable Methodik zur Messung der Ventrikelweite als Surrogatmarker der Hirnatrophie zur Verfügung, die beim IPS vor allem eine Assoziation mit Alter und Kognitionsparametern aufweist. Welchen Stellenwert die TCS in der Beurteilung einer kognitiven Dysfunktion bei IPS einnehmen kann, bleibt weiterführenden Studien überlassen.

6 SUMMARY

Background: During idiopathic Parkinson's disease (IPD) 30% of these patients are developing a dementia and represents new challenges in medical diagnosis and therapy. In several studies there was shown a correlation of ventricular diameter as a marker of brain atrophy and cognitive parameter in multiple sclerosis or in HIV-patients.

Objective: The aim of this study was to evaluate if ventricular diameter measured by TCS and MR-imaging is a marker of brain atrophy and if it is correlated with severity of disease and cognitive dysfunction.

Methods: In this study 108 PD patients (64% male, 36% female; mean age: 63,64 (\pm 8,24 years (yrs)) and 39 controls (36% male, 64% female; mean age: 51.7 (\pm 15,6yrs)) underwent a T1/T2-weighted MR Imaging and TCS. The transverse diameter of the third ventricle (3v) and the frontal horns of right (rv) and left (lv) lateral ventricles were measured. Furthermore, neurological examinations, standardized motor functional (UPDRS, Webster) and cognitive (MMST, PANDA, ZVT) testings were performed. 30 probands were followed up after 5 yrs.

Results: The transcranial sonographic measurement of ventricular diameter showed a significant correlation with the MRI measurement (Spearman rank correlation, 3v $r = 0.8$, lv $r = 0.4$; $p < .01$, rv $r = 0.2$; $p < .05$). The interobserver reliability was significant. In the PD-group the diameter of the third ventricle was 0.54 (\pm 0.02 cm) and of the lateral ventricles 1.49 (\pm 0.36 cm). Neither the IPD patients nor the control group influenced the ventricular diameter for the transcranial sonographic or MR measurement, except for the left ventricle in TCS ($F(1,12) = 5.5$; $p < .05$). Another important influencing factor of the ventricular diameter was age (3v: $r = 0.49$; $p < 0.01$; rv: $r = 0.389$; $p < 0.01$; lv: $r = 0.421$; $p < 0.01$). Above all, MRI and TCS data were correlated significantly with cognitive tests: MMST (3v: $r = -0.3$; $p = \text{n.s.}$; lv: $r = -0.5$; $p < 0.01$; rv: $r = -0.5$; $p < 0.05$), PANDA-Test (3v: Spearman-Rho -0.457 ; $p < 0.05$; lv: Spearman-Rho -0.417 ; $p < 0.05$; re SV: Spearman-Rho -0.261 ; $p = \text{n.s.}$). For testing of motor function and ventricular diameter there was no significant correlation. The 5-years-Follow-up both groups showed a significant increase of the lateral ventricular diameter (rv+lv $p < 0.0005$) especially the PD-group (rv: $p = 0.28$; lv: $p = 0.01$). To sum it up, PD-data are comparable with MS and HIV-data concerning the correlation of cognitive function and ventricular diameter.

Conclusions: Our results suggest that the measurements of ventricular diameters are a quick, low priced and simple method that should be used in routine clinical practise and indicates a marker of brain atrophy. Especially in parkinson's disease there was found an association between age and cognitive parameters. As ventricular diameter is related to cognitive dysfunction it is indicated for follow-up examinations in patients with IPD.

LITERATURVERZEICHNIS

- Aarsland D, Andersen K, Larsen J P, Lolk A, Nielsen H, & Kragh-Sørensen P. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology* 2001; 56(1): 730–736.
- Aarsland D, Tandberg E, Larsen J P, & Cummings J L. Frequency of dementia in Parkinson disease. *Archives of Neurology* 1996; 53(6): 538–542.
- Ahmadi S-A, Baust M, Karamalis A, Plate A, Boetzel K, Klein T, & Navab N. Midbrain Segmentation in Transcranial 3D Ultrasound for Parkinson Diagnosis. *Medical Image Computing and ComputerAssisted Intervention MICCAI 2011*; 6893(3): 362–369.
- Albin R L. Parkinson's disease: background, diagnosis, and initial management. *Clinics in Geriatric Medicine* 2006; 22(4): 735–751.
- Alexander G E & Crutcher M D. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends in Neurosciences* 1990; 13(7): 266–71.
- Apostolova L G, Beyer M, Green A E, Hwang K S, Morra J H, Chou Y-Y, Thompson P M. Hippocampal, caudate, and ventricular changes in Parkinson's disease with and without dementia. *Movement Disorders Official Journal of the Movement Disorder Society* 2010; 25(6): 687–695.
- Baumann C R. Epidemiology, diagnosis and differential diagnosis in Parkinson's disease tremor. *Parkinsonism Related Disorders* 2012; 18(1): 90–2.
- Becker G & Berg D. Neuroimaging in basal ganglia disorders: perspectives for transcranial ultrasound. *Movement Disorders Official Journal of the Movement Disorder Society* 2001; 16(1): 23–32.
- Becker G, Bogdahn U, Strassburg H M, Lindner A, Hassel W, Meixensberger J & Hofmann E. Identification of ventricular enlargement and estimation of intracranial pressure by transcranial color-coded real-time sonography. *Journal of Neuroimaging Official Journal of the American Society of Neuroimaging* 1994; 4(1): 17–22.

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

Becker G, Winkler J & Bogdahn U. Die transkranielle farbkodierte Real-Time-Sonographie des Erwachsenen. *Ultraschall in Med* 1991a; 12(2): 74–79.

Becker G, Winkler J & Bogdahn U. Transcranial color-coded real time sonography in adults. Part 2: Cerebral hemorrhage and tumors. *Ultraschall in Der Medizin Stuttgart Germany* 1991b; 12(5): 211–217.

Berg D & Becker G. Perspectives of B-mode transcranial ultrasound. *NeuroImage* 2002; 15(3): 463–73.

Berg D, Godau J & Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurology* 2008; 7(11): 1044–55.

Berg D, Mäurer M, Warmuth-Metz M, Rieckmann P & Becker G. The correlation between ventricular diameter measured by transcranial sonography and clinical disability and cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 2000; 57(9): 1289–92.

Berg D, Merz B, Reiners K, Naumann M & Becker G. Five-year follow-up study of hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease. *Movement Disorders Official Journal of the Movement Disorder Society* 2005; 20(3): 383–385.

Berg D, Roggendorf W, Schröder U, Klein R, Tatschner T, Benz P, Becker G. Echogenicity of the substantia nigra: association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury. *Archives of Neurology* 2002; 59(6): 999–1005.

Berg D, Siefker C, Becker G. Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease: its relation to clinical findings. *No to Shinkei Brain and Nerve* 2001; 58(3): 684–689.

-
- Berg D, Supprian T, Hofmann E & Zeiler B. Depression in Parkinson's disease: brainstem midline alteration on transcranial sonography and magnetic resonance imaging. *J Neurol* 1999; 246: 1186–1193.
- Beyer M K, Janvin C C, Larsen J P & Aarsland D. A magnetic resonance imaging study of patients with Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia using voxel-based morphometry. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2007; 78(3): 254–259.
- Bogdahn U, Becker G & Schlachetzki F. Echoenhancers and Transcranial Color Duplex Sonography. (U. Bogdahn, G. Becker, & F. Schlachetzki, Eds.) Boston Mass.: Blackwell Science 1998; 323-331.
- Bonifati V, Rizzu P, van Baren M J, Schaap O, Breedveld G J, Krieger E, Heutink P. Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science (New York, N.Y.)* 2003; 299(5604): 256–9.
- Bostantjopoulou S, Katsarou Z, Papadimitriou A, Veletza V, Hatzigeorgiou G & Lees A. Clinical features of parkinsonian patients with the alpha-synuclein (G209A) mutation. *Movement disorders official journal of the Movement Disorder Society*, 2001; 16: 1007–1013.
- Braak H, Del Tredici K, Rüb U, De Vos R A I, Jansen Steur E N H, & Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging* 2003; 24(2): 197–211.
- Brooks D J, Ibanez V, Sawle G V, Quinn N, Lees A J, Mathias C J, Frackowiak R S. Differing patterns of striatal 18F-dopa uptake in Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. *Annals of Neurology* 1990; 28(4): 547–555.
- Brooks D J. Imaging approaches to Parkinson disease. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 2010; 51(4): 596–609.

-
- Burton E J, McKeith I G, Burn D J, Williams E D, & O'Brien J T. Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. *Brain: A Journal of Neurology* 2004, 127(4): 791–800.
- Caballol N, Marti M, Tolosa E. Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson disease. *Mov Disord* 2007; 22(17): 358-66.
- Caslake R, Summers F, McConachie D, Ferris C, Gordon J, Harris C, Caie L, Cousell C. The mini-mental Parkinson's (MMP) as a cognitive screening tool in people with Parkinson's disease. *Curr Aging Sci* 2013; 6(3): 273-9.
- Cedarbaum J & McDowell F. Sixteen-year follow up of 100 patients begun on levodopa in 1967. *Adv Neurol* 1987; 45: 469–72.
- Csutak R, Unterassinger L, Rohrmeister C, Weninger M & Vergesslich K a. Three-dimensional volume measurement of the lateral ventricles in preterm and term infants: evaluation of a standardised computer-assisted method in vivo. *Pediatric Radiology* 2003; 33(2): 104–9.
- Dalaker T O, Zivadinov R, Ramasamy D P, Beyer M K, Alves G, Bronnick K S, Larsen J P. Ventricular enlargement and mild cognitive impairment in early Parkinson's disease. *Movement Disorders Official Journal of the Movement Disorder Society* 2011; 26(2): 297–301.
- Dalrymple-Alford J C, Livingston L, MacAskill M R, Graham C, Melzer T R, Porter R J, Anderson T J. Characterizing mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders Official Journal of the Movement Disorder Society* 2011; 26(4): 629–636.
- Dewey R B, Hutton J T, LeWitt P A & Factor S A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of subcutaneously injected apomorphine for parkinsonian off-state events. *Archives of neurology* 2001; 58: 1385–1392.
- Double K L, Halliday G M, Krill J J, Harasty J A, Cullen K, Brooks W S, Broe G A. Topography of brain atrophy during normal aging and alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging* 1996.

Dussik K T. Über die Möglichkeit, hochfrequente mechanische Schwingungen als diagnostisches Hilfsmittel zu verwerten. *Zeitschrift Für Die Gesamte Neurologie Und Psychiatrie* 1942; 174(1): 153–168.

Eggert K, Oertel WH, Reichmann H, et al. Parkinson-Syndrome: Diagnostik und Therapie. In: Diener HC, Weimar C, editors. (5te überarb. Version) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Vol. 82. Stuttgart: Thieme; 2012; 9.

Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *The Lancet Neurology* 2003; 2(4): 229–237.

Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn D J, Duyckaerts C, Mizuno Y, Dubois B. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement Disorders Official Journal of the Movement Disorder Society* 2007; 22(12): 1689–1707.

Factor SA, Weiner WJ, editors. Parkinson's Disease: Diagnosis and Clinical Management. The Unified Parkinsons Disease Rating Scale. New York: Demos Medical Publishing; 2002.

Fahn S, Elton RL, and Members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden DC, Goldstein M, 65 Calne DB (eds.) *Recent developments in Parkinson's disease II*. New York, Macmillan 1987; 153-163

Fahn S. A new look at levodopa based on the ELLDOPA study. *Journal of Neural Transmission Supplementum* 2006; 70(70): 419–426.

Farooqui T & Farooqui A A. Lipid-Mediated Oxidative Stress and Inflammation in the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Parkinsons Disease* 2011; (Figure 1): 247-467.

Fearnley J M, & Lees A J. Ageing and Parkinson's Disease: Substantia Nigra Regional Selectivity. *Brain* 1991; 114(5): 2283–2301.

Folstein M F, Folstein S E & McHugh P R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* 1975; 12(3): 189–198.

-
- Gaig C & Tolosa E. When does Parkinson's disease begin? *Movement Disorders Official Journal of the Movement Disorder Society* 2009; 42(4): 27–31.
- Gelb D J, Oliver E & Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Archives of Neurology* 1999; 56(1): 33–9.
- Geng D Y, Li Y X, Z C. Magnetic Resonance Imaging-Based Volumetric Analysis of Basal Ganglia Nuclei and Substantia Nigra in Patients with Parkinson's Disease. *Neurosurgery* 2006; 58(2): 256–262.
- Hobson P & Meara J. Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom. *Movement Disorders Official Journal of the Movement Disorder Society* 2004; 19(9): 1043–1049.
- Hoehn M M & Yahr M D. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17(5): 427–42.
- Hu M T M, White S J, Chaudhuri K R, Morris R G, Bydder G M & Brooks D J. Correlating rates of cerebral atrophy in Parkinson's disease with measures of cognitive decline. *Journal of Neural Transmission* 2001; 108(5): 571–580.
- Huang X, Lee Y Z, McKeown M, Gerig G, Gu H, Lin W, Styner M. Asymmetrical ventricular enlargement in Parkinson's disease. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society* 2007; 22(11): 1657–60.
- Hughes a J, Daniel S E, Kilford L & Lees a J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1992; 55(3): 181–184.
- Ibarretxe-Bilbao N, Tolosa E, Junque C, & Marti M-J. MRI and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 2009; 24(2): 748–53.
- Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2008; 79(4): 368–76.

-
- Jenner P & Olanow C W. Oxidative stress and the pathogenesis of Parkinson's disease. *Neurology* 1996; 47(6,3): 161–S170.
- Jost W H. Autonomic dysfunctions in idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology* 2003; (250, 1): 128–130.
- Kalbe E, Calabrese P, Kohn N, Hilker R, Riedel O, Wittchen H U, Dodel R, Otto J, Ebersbach G K J. Screening for cognitive deficits in Parkinson's disease with the Parkinson neuropsychometric dementia assessment (PANDA) instrument. *Parkinsonism Relat Disord.* 2008; 93–101.
- Kaps M, von Reutern G-M, Stolz E & von Büdingen H J. *Ultraschall in der Neurologie.* (M. Kaps, G.-M. von Reutern, E. Stolz, & H. J. von Büdingen, Eds.) (2nd ed.). Stuttgart: Thieme Verlag 2005.
- Kempton M J, Stahl D, Williams S C R & DeLisi L E. Progressive lateral ventricular enlargement in schizophrenia: a meta-analysis of longitudinal MRI studies. *Schizophrenia Research* 2010; 120(1-3): 54–62.
- Klötzsch C, Diehl RR. *Neurosonologische Diagnostik* in: Berlit P, *Klinische Neurologie* Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 1999, 125-147.
- Kulisevsky J & Pagonabarraga J. Cognitive impairment in Parkinson's disease: tools for diagnosis and assessment. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 2009; 24(8): 1103–10.
- Lancu I & Olmer A. The minimal state examination--an up-to-date review. *Harefuah* 2006; 145(9): 687–690.
- Levene M I. Measurement of the growth of the lateral ventricles in preterm infants with real-time ultrasound. *Archives of Disease in Childhood* 1981; 56(12): 900–904.
- Lewis M M, Smith a B, Styner M, Gu H, Poole R, Zhu H, Huang X. Asymmetrical lateral ventricular enlargement in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies* 2009; 16(4): 475–81.

-
- Mayeux R, Chen J, Mirabello E, Marder K, Bell K, Dooneief G, Stern Y. An estimate of the incidence of dementia in idiopathic Parkinson ' s disease. *Neurology* 1990; 40(10): 1513–1517.
- MDS T, Goetz C G, Poewe W, Rascol O & Christina S. State of the Art Review The Unified Parkinson ' s Disease Rating Scale (UPDRS): Status and Recommendations Society 2003; 18(7): 738 –750.
- Mehnert S, Reuter I, Schepp K, Maaser P, Stol, E, & Kap, M. Transcranial sonography for diagnosis of Parkinson's disease. *BMC Neurology* 2010; 10(1): 9.
- Mollenhauer B, Förstl H, Deuschl G, Storch A, Oertel W & Trenkwalder C. Lewy body and parkinsonian dementia: common, but often misdiagnosed conditions. *Deutsches Ärzteblatt International* 2010; 107(39): 684–91.
- Mosley R L, Benner E J, Kadiu I, Thomas M, Boska M D, Hasan K, Gendelman H E. Neuroinflammation, Oxidative Stress and the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Clinical Neuroscience Research* 2006; 6(5): 261–281.
- Naumann M, Becker G, Toyka K V, Supprian T & Reiners K. Lenticular nucleus lesion in idiopathic dystonia detected by transcranial sonography. *Neurology* 1996; 47(5): 1284–1290.
- Obeso J a, Rodriguez-Oroz M C, Goetz C G, Marin C, Kordower J H, Rodriguez M, Halliday G. Missing pieces in the Parkinson's disease puzzle. *Nature Medicine* 2010; 16(6): 653–61.
- Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2002; 14(2): 222–36.
- Pirker W B T. SPECT in der Diagnostik von Parkinson-Syndromen. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie Und Psychiatrie* 2004; 5(2): 9–20.
- Polymeropoulos M H. Mutation in the -Synuclein Gene Identified in Families with Parkinson's Disease. *Science* 1997; 276(5321): 2045–2047.

-
- Puls I, Berg D, Mäurer M, Schließer M, Hetzel G, Becker G. Transcranial sonography of the brain parenchyma: comparison of B-mode imaging and tissue harmonic imaging. *Ultrasound Med Biol.* 2000; 26(2): 189-94.
- Rascol O, Goetz C, Koller W, Poewe W & Sampaio C. Treatment interventions for Parkinson's disease: an evidence based assessment. *Lancet* 2002; 359(9317): 1589–98.
- Reading P J, Luce A K & McKeith I G. Rivastigmine in the treatment of parkinsonian psychosis and cognitive impairment: preliminary findings from an open trial. *Movement disorders official journal of the Movement Disorder Society* 2001; 16: 1171–1174.
- Rektorova I. Mild cognitive impairment exists in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission* 2002; 118(8): 1179–83.
- Riedel O, Klotsche J, Spottke A, Deuschl G, Förstl H, Henn F, Wittchen H-U. Cognitive impairment in 873 patients with idiopathic Parkinson's disease. Results from the German Study on Epidemiology of Parkinson's Disease with Dementia (GEPAD). *Journal of Neurology* 2008; 255(2): 255–64.
- Sahuquillo P, Tembl J I, Parkhutik V, Vázquez J F, Sastre I & Lago A. The study of deep brain structures by transcranial duplex sonography and imaging resonance correlation. *Ultrasound in Medicine and Biology* 2013; 39(2): 226–232.
- Samii A, Nutt J G & Ransom B R. Parkinson's disease. *The Lancet* 2004; 363(9423): 1783–93.
- Schminke U, Lorenz L, Kirsch M, von Sarnowski B, Khaw A V, Kessler C & Dressel A. Diameter assessment of the third ventricle with transcranial sonography in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neuroimaging : Official Journal of the American Society of Neuroimaging* 2010; 20(1): 53–7.
- Schwarzkopf S B, Olson S C, Coffman J A, & Nasrallah H A. Third and lateral ventricular volumes in schizophrenia: support for progressive enlargement of both structures. *Psychopharmacology Bulletin* 1990; 26(3): 385–391.

-
- Schweitzer K J, Behnke S, Liepelt I, Wolf B, Grosser C, Godau J, Berg D. Cross-sectional study discloses a positive family history for Parkinson's disease and male gender as epidemiological risk factors for substantia nigra hyperechogenicity. *Journal of Neural Transmission* 2007; 114(9): 1167–1171.
- Scott M L, Golden C J, Ruedrich S L & Bishop R J. Ventricular enlargement in major depression. *Psychiatry Research* 1983; 8(2): 91–93.
- Sechi G, Deledda M G, Bua G, Satta W M, Deiana G A, Pes G M & Rosati G. Reduced intravenous glutathione in the treatment of early Parkinson's disease. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 1996; 20(7): 1159–1170.
- Seidel G, Kaps M & Dorndorf W. Transcranial color-coded duplex sonography of intracerebral hematomas in adults. *Stroke: A Journal of Cerebral Circulation* 1993; 24(10): 1519–1527.
- Seidel G, Kaps M & Gerriets T. Potential and limitations of transcranial color-coded sonography in stroke patients. *Stroke: A Journal of Cerebral Circulation* 1995; 26(11): 2061–2066.
- Seidel G, Kaps M, Gerriets T & Hutzelmann A. Evaluation of the ventricular system in adults by transcranial duplex sonography. *Journal of Neuroimaging Official Journal of the American Society of Neuroimaging* 1995; 5(2): 105–108.
- Seppi K, Schocke M F H, Esterhammer R, Kremser C, Brenneis C, Mueller J, Wenning GK. Diffusion-weighted imaging discriminates progressive supranuclear palsy from PD, but not from the parkinson variant of multiple system atrophy. *Neurology* 2003; 60(6): 922–927.
- Spillantini M G, Schmidt M L, Lee V M, Trojanowski J Q, Jakes R & Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 1997; 388(6645): 839-40.
- Stolz E, Gerriets T, Fiss I, Babacan S S, Seidel G, & Kaps M. Comparison of transcranial color-coded duplex sonography and cranial CT measurements for determining third ventricle midline shift in space-occupying stroke. *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 1999; 20(8): 1567–71.

-
- Vlaar A M, De Nijs T, Van Kroonenburgh M J, Mess W H, Winogrodzka A, Tromp S T & Weber W E. The predictive value of transcranial duplex sonography for the clinical diagnosis in undiagnosed parkinsonian syndromes: comparison with SPECT scans. *BMC Neurology* 2008; 8: 42.
- Walter U, Behnke S, Eyding J, Niehaus L, Postert T, Seidel G & Berg D. Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: state of the art. *Ultrasound in Medicine Biology* 2007a; 33(1): 15–25.
- Walter U, Dressler D, Probst T, Wolters A, Abu-Mugheisib M, Wittstock M & Benecke R. Transcranial brain sonography findings in discriminating between parkinsonism and idiopathic Parkinson disease. *Archives of Neurology* 2007b; 64(11): 1635–40.
- Walter U, Klein C, Hilker R, Benecke R, Pramstaller P P & Dressler D. Brain parenchyma sonography detects preclinical parkinsonism. *Movement Disorders Official Journal of the Movement Disorder Society* 2004; 19(12): 1445–1449.
- Walter U, Niehaus L, Probst T, Benecke R, Meyer B U & Dressler D. Brain parenchyma sonography discriminates Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes. *Neurology* 2003; 60(1): 74-7.
- Walter U, Wittstock M, Benecke R & Dressler D. Substantia nigra echogenicity is normal in non-extrapyramidal cerebral disorders but increased in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission Vienna Austria* 2002; 109(2): 191–196.
- Webster D. Critical analysis of the disability in parkinson's disease. *Mod Treat.* 1968; 5: 257–258.
- Witjas T, Kaphan E, Azulay J P, Blin O, Ceccaldi M, Pouget J Chérif A A. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology* 2002; 59(3): 408–413.
- Wollenweber F A, Schomburg R, Probst M, Schneider V, Hiry T, Ochsenfeld A, Behnke S. Width of the third ventricle assessed by transcranial sonography can monitor brain atrophy in a time- and cost-effective manner - Results from a longitudinal study on 500 subjects. *Psychiatry Research - Neuroimaging* 2011; 191(3): 212–216.

Wolf D. Oswald, Erwin Roth: Der Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT). Ein sprachfreier Intelligenz-Schnell-Test; Handanweisung. Verlag für Psychologie Hogrefe; Göttingen, Toronto, Zürich 1978, 2. Aufl. 1987.

Wolters E C. Non-motor extranigral signs and symptoms in Parkinson's disease. Parkinsonism Related Disorders 2009; 15 Suppl 3: 6-12.

Yaldizli O, Kastrup O, Obermann M, Esser S, Wilhelm H, Ley C, Maschke M. Transcranial sonography of the third ventricle and cognitive dysfunction in HIV patients. Journal of Neurology 2006; 253(9): 1185–8.

ANHÄNGE

Anhang I Modifizierte Hoehn&Yahr-Skala.....	71
Anhang II Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS).....	71
Anhang III Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA)	79
Anhang IV Minimental-State-Test (MMST)	80
Anhang V Parameter der Parkinsonerkrankung (ANOVA).....	82
Anhang VI Alterskategorien bezogen auf die Ventrikelweite	84

Anhang I Modifizierte Hoehn&Yahr-Skala

Stadium 0: keine Anzeichen der Erkrankung

Stadium 1: einseitige Erkrankung

Stadium 1,5: einseitige und axiale Symptomatik

Stadium 2: bilaterale Erkrankung ohne Gleichgewichtsstörungen

Stadium 2,5: leichte bilaterale Symptomatik; Patient kann den Zugtest noch kompensieren

Stadium 3: leichte bis mäßige bilaterale Symptomatik; beginnende posturale Instabilität; Patient ist weitgehend selbständig

Stadium 4: schwere Beeinträchtigung; Patient kann noch ohne Hilfe laufen oder stehen

Stadium 5: Patient ist ohne Hilfe an den Rollstuhl gefesselt oder bettlägerig

Anhang II Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)

Teil I: Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung

1. Intellektuelle Einschränkung

0= keine

1=leichte, konsistent Vergesslichkeit mit teilweiser Erinnerung an Ereignisse und keine anderen Schwierigkeiten

2=mäßiger Gedächtnisverlust, mit Desorientierung und mäßigen Schwierigkeiten beim Behandeln komplexer Probleme

3=starker Gedächtnisverlust mit zeitlicher und häufig räumlicher Desorientierung, starke Einschränkung der Entscheidungsfähigkeit

4=starker Gedächtnisverlust, nur personale Orientierung erhalten, unfähig Entscheidungen zu fällen oder Probleme zu lösen, benötigt viel Hilfe bei persönlicher Pflege, kann nicht mehr allein gelassen werden.

2. Denkstörung

0= keine

1=lebhaftes Träumen

2= "gutartige" Halluzinationen mit bleibender Einsicht

3= gelegentliche bis häufige Halluzinationen oder Wahnvorstellungen ohne Einsicht, könnte mit täglichen Aktivitäten interferieren

4= anhaltende Halluzinationen, Wahnvorstellungen, aktive Psychose; kann nicht mehr für sich selber sorgen

3. Depression

0= nicht vorhanden

1= Perioden von Traurigkeit oder Schuld, sind stärker ausgeprägt als normal, halten niemals Tage oder Wochen

2= anhaltende Depression (eine Woche oder mehr)

3= anhaltende Depression mit vegetativen Symptomen (Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Interessenverlust)

4= anhaltende Depression und Selbstmordgedanken oder -absichten

4. Motivation/Initiative

0= normal

1= weniger zugewandt als gewöhnlich, passiver

2= Verlust an Initiative, Desinteresse an ausgewählten Nicht-Routinetätigkeiten

3= Verlust an Initiative, Desinteresse an Routinetätigkeiten

4= Zurückzug, kompletter Motivationsverlust

Teil II: Aktivitäten des täglichen Lebens

5. Sprache

0= normal

1= leicht betroffen, keine Schwierigkeiten verstanden zu werden

2= mäßig betroffen, wird manchmal gebeten Aussagen zu wiederholen

3= stark betroffen, wird häufig gebeten Aussagen zu wiederholen

4= meistens unverständlich

6. Speichelsekretion

0= normal

1= geringer aber eindeutig vermehrte Speichelsekretion im Mund, bisweilen nächtlicher Speichelausfluss

2= mäßig erhöhte Speichelsekretion, bisweilen geringer Speichelausfluss

3= deutlicher Speichelüberschuss mit Speichelausfluss

4= Speichel tropft, Patient braucht andauernd Papiertaschentuch zum Abtupfen

7. Schlucken

0= normal

1= seltenes Verschlucken

2= gelegentliches Verschlucken

3= benötigt weiches Essen

4= benötigt nasale Magensonde oder PEG

8. Handschrift

0= normal

-
- 1= leicht verlangsamt oder klein
 - 2= mäßig langsam oder klein, alle Wörter sind lesbar
 - 3= stark beeinträchtigt, nicht alle Wörter sind lesbar
 - 4= die Mehrzahl der Worte sind nicht lesbar

9. Besteckführung

- 0= normal
- 1= etwas langsam und unbeholfen, aber braucht keine Hilfe
- 2= kann die meisten Lebensmittel schneiden – wenn auch ungeschickt und langsam; benötigt etwas Hilfe
- 3= Essen muss von jemandem geschnitten werden, aber kann noch langsam selbst essen
- 4= muss gefüttert werden

10. Anziehen

- 0= normal
- 1= etwas langsam, aber braucht keine Hilfe
- 2= gelegentliche Unterstützung beim Knöpfen oder Anziehen der Ärmel
- 3= benötigt beträchtliche Hilfe, aber kann einige Dinge alleine
- 4= hilflos (d.h. muss angezogen werden)

11. Hygiene

- 0= normal
- 1= etwas langsam aber braucht keine Hilfe
- 2= braucht Hilfe beim Duschen oder Baden; oder sehr langsame hygienische Pflege
- 3= erfordert Unterstützung beim Waschen, Zähneputzen, Haare kämmen, zur Toilette gehen
- 4= Katheter oder andere mechanische Hilfe

12. Umdrehen im Bett

- 0= normal
- 1= etwas langsam und unbeholfen aber benötigt keine Hilfe
- 2= kann sich alleine umdrehen oder Bettdecke richten aber mit großer Schwierigkeit
- 3= kann die Drehbewegung im Bett beginnen, aber die Bewegung nicht alleine zu Ende führen oder die Bettdecke zurecht ziehen
- 4= hilflos

13. Fallen (unabhängig vom Freezing)

- 0= kein
- 1= seltenes Fallen
- 2= gelegentliches Fallen, seltener als einmal am Tag

3= fällt durchschnittlich einmal am Tag

4= fällt mehr als einmal am Tag

14. Erstarren beim Gehen

0= kein

1= seltenes Freezing beim Gehen, kann Anlaufschwierigkeiten haben

2= gelegentliches Freezing beim Gehen

3= häufiges Freezing, gelegentliche Stürze durch Freezing

4= häufige Stürze durch Freezing

15. Laufen

0= normal

1= leichte Schwierigkeit, kann Arme nicht mitschwingen oder neigt dazu ein Bein nachzuziehen

2= mäßige Schwierigkeiten, aber braucht geringe oder keine Hilfe

3= starke Beeinträchtigung beim Laufen, braucht Unterstützung

4= kann überhaupt nicht gehen, auch nicht mit Unterstützung

16. Tremor

0= nicht vorhanden

1= leicht und unregelmäßig vorhanden

2= mäßig, stört den Patienten

3= stark, interferiert mit vielen Aktivitäten

4= sehr deutlich, interferiert mit den meisten Aktivitäten

17. Gefühlsstörungen

0= keine

1= gelegentliche Taubheit, Kribbeln oder leichte Schmerzen

2= häufiges Taubheitsgefühl, Kribbeln oder Schmerzen, beeinträchtigt Patienten nicht

3= häufige Schmerzempfindungen

4= quälende Schmerzen

Teil III: Motorische Untersuchung

18. Sprache

0 = normal

1 = Leichter Verlust von Ausdruck und/oder Lautstärke

2 = monoton, undeutlich aber verständlich, mäßig beeinträchtigt

3 = deutliche Beeinträchtigung, schwer zu verstehen

4 = unverständlich

19. Gesichtsausdruck

0 = normal

1 = minimale Hypomimie, könnte noch als normal gelten, „Pokerface“

2 = leichte, aber eindeutig abnormale Veränderung des Ausdrucks

3 = mäßige Hypomimie; Lippen gelegentlich geöffnet

4 = maskenhaftes oder fixiertes Gesicht mit schwerem oder komplettem Ausdrucksverlust; Lippen

mind. 0,5 cm geöffnet

20. Ruhetremor

0 = nicht vorhanden

1 = leicht und selten vorhanden

2 = leicht in Amplitude und permanent; oder mäßig in Amplitude, aber nur intermittierend vorhanden

3 = mäßig in Amplitude und die meiste Zeit vorhanden

4 = deutlich in Amplitude und die meiste Zeit vorhanden

21. Aktions- oder Haltetremor der Hände

0 = nicht vorhanden

1 = leicht; bei Bewegung vorhanden

2 = mäßig in Amplitude, bei Bewegung vorhanden

3 = mäßig in Amplitude sowohl bei Bewegung als auch bei Halten

4 = deutlich in Amplitude; stört beim Essen

22. Rigor

(bewertet nach der passiven Bewegung der großen Gelenke in entspannter sitzender Haltung, Zahnradphänomen nicht berücksichtigt)

0 = nicht vorhanden

1 = leicht oder nur durch spiegelbildliche oder andere Bewegungen demaskierbar

2 = leicht bis mäßig

3 = deutlich, aber voller Bewegungsumfang ohne Schwierigkeit erreichbar

4 = schwer, voller Bewegungsumfang mit Mühe erreichbar

23. Fingergeschicklichkeit

(Patient tippt mit Daumen gegen Zeigefinger in schneller Folge mit weitestmöglicher Amplitude; jede Hand für sich)

0 = normal

1 = leichte Verlangsamung und/oder Amplitudenminderung

2 = mäßig beeinträchtigt; deutliche und frühe Ermüdung; evtl. gelegentliches Stocken der Bewegung

3 = schwer beeinträchtigt, häufiges Zögern bei Bewegungsinitiation oder Stocken im Bewegungsablauf

4 = Durchführung kaum möglich

24. Handbewegung

(Patient öffnet und schließt Hände in schneller Folge mit weitestmöglicher Amplitude; jede Hand für sich)

0 = normal

1 = leichte Verlangsamung und/oder Amplitudenminderung

2 = mäßig beeinträchtigt; deutliche und frühe Ermüdung; evtl. gelegentliches Stocken der Bewegung

3 = schwer beeinträchtigt; häufiges Zögern bei Bewegungsinitiation oder Stocken im Bewegungsablauf

4 = Durchführung kaum möglich

25. Schnelle alternierende Handbewegungen

(vertikal oder horizontal ausgeführte Pronations- Supinationsbewegungen der Hände mit größtmöglicher Amplitude; beide Hände gleichzeitig)

0 = normal

1 = leichte Verlangsamung und/oder Amplitudenminderung

2 = mäßig beeinträchtigt; deutliche und frühe Ermüdung; evtl. gelegentliches Stocken der Bewegung

3 = schwer beeinträchtigt; häufiges Zögern bei Bewegungsinitiation oder Stocken im Bewegungsablauf

4 = Durchführung kaum möglich

26. Beinbeweglichkeit

(Patient tippt mit der Ferse in schneller Folge auf den Boden; das ganze Bein soll dabei mit einer Amplitude von ca. 8 cm angehoben werden)

0 = normal

1 = leichte Verlangsamung und/oder Amplitudenminderung

2 = mäßig beeinträchtigt; deutliche und frühe Ermüdung; evtl. gelegentliches Stocken der Bewegung

3 = schwer beeinträchtigt; häufiges Zögern bei Bewegungsinitiation oder Stocken im Bewegungsablauf

4 = Durchführung kaum möglich

27. Aufstehen vom Stuhl

(Patient versucht, mit vor der Brust verschränkten Armen von einem Holz- oder Metallstuhl mit gerader Rückenlehne aufzustehen)

0 = normal

1 = langsam; oder Patient braucht möglicherweise mehr als einen Versuch

2 = Patient stößt sich von Armlehnen ab

3 = Patient neigt zum Zurückfallen und versucht es möglicherweise mehrmals, aber kann ohne Hilfe aufstehen

4 = Patient ist unfähig, ohne Hilfe aufzustehen

28. Körperhaltung

0 = normal aufrecht

1 = nicht ganz aufrecht; leicht gebeugte Haltung, könnte für ältere Person normal sein

2 = mäßig gebeugte Haltung, definitiv abnormal; kann leicht zu einer Seite geneigt sein

3 = deutlich gebeugte Haltung mit Kyphose; kann mäßig zu einer Seite geneigt sein

4 = schwere Beugung mit extrem abnormaler Haltung

29. Gang

0 = normal

1 = Patient geht langsam, schlurft möglicherweise mit kleinen Schritten, aber ohne Trippeln oder Propulsion

2 = Patient geht unter Schwierigkeiten, benötigt aber wenig oder keine Hilfe; zeigt möglicherweise Trippeln, kurze Schritte oder Propulsion

3 = schwere Gangstörung, Patient ist auf Hilfe angewiesen

4 = Gehen auch mit Hilfe nicht möglich

30. Lagestabilität

(Reaktion auf plötzlichen Impuls nach hinten durch Zug an den Schultern; Patient steht aufrecht mit offenen Augen und Füßen in Hüftbreite; Patient ist vorbereitet)

0 = normal

1 = Retropulsion, aber Stabilisierung ohne Hilfe

2 = Fehlen der Körperhaltungsreaktion; Patient würde fallen, wenn er nicht vom Untersucher aufgefangen würde

3 = sehr instabil; Patient neigt dazu, spontan das Gleichgewicht zu verlieren

4 = unfähig, ohne Hilfe zu stehen

31. Brady- und Hypokinese

(Bewegungsverlangsamung, Zögern, vermindertes Armmitschwingen, Amplitudenverminderung und allgemeine Bewegungsarmut)

0 = normal

1 = geringe Verlangsamung, Bewegung wirkt bedächtig; könnte für einige Personen als normal gelten; möglicherweise verminderte Amplitude

2 = geringgradige, aber definitiv abnormale Verlangsamung und Bewegungsarmut; alternativ

veminderte Amplitude

3 = mäßige Schwerfälligkeit und Bewegungsarmut, alternativ kleine Bewegungsamplitude

4 = deutliche Verlangsamung und Bewegungsarmut oder kleine Bewegungsamplitude

Teil IV: Komplikationen der Behandlung

a) Dyskinesien

32. Zu welcher Zeit treten die Dyskinesien auf?

0= niemals

1= 1 – 25% des Tages

2= 26 – 50%

3= 51 – 75%

4= 76 – 100%

33. Wie hinderlich sind die Dyskinesien?

0= nicht hinderlich

1= ein wenig hinderlich

2= mäßig hinderlich

3= stark hinderlich

4= komplett hinderlich

34. Wie schmerzhaft sind die Dyskinesien?

0= keine schmerzhaften Dyskinesien

1= leichte

2= mäßig

3= stark

4= sehr deutlich

35. Auftreten von Dystonie am frühen Morgen:

0= nein

1 = ja

b) klinische Fluktuation

36. Lassen sich „off“-Perioden zeitlich vorhersagen?

0= nein

1= ja

37. Sind „off“-Perioden zeitlich nicht vorhersehbar?

0=nein

1= ja

38. Treten „off“-Perioden plötzlich auf?

0= nein

1= ja

39. Wie lange befindet sich der Patient tagsüber im „off“-Zustand?

0= gar nicht

1= 1 – 25% des Tages

2= 26 – 50%

3= 51 – 75%

4= 76 – 100%

c) Anderweitige Komplikationen

40. Leidet der Patient an Appetitlosigkeit, Übelkeit oder Erbrechen?

0= nein

1= ja

41. Leidet der Patient an Schlafstörungen?

0= nein

1= ja

42. Hat der Patient orthostatische Symptome?

0= nein

1= ja

Anhang III Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA)

1. Paarassoziationslernen

2. Wortflüssigkeit

3. Räumliches Vorstellungsvermögen

4. Arbeitsgedächtnis

5. Verzögerte Abfrage

6. Stimmungsfragen

a) Ich bin in letzter Zeit in gedrückter Stimmung

b) Ich muss mich zu allem zwingen

c) Mich interessieren Dinge, die mir früher Freude bereiteten, nicht mehr.

Antwortmöglichkeiten:

- trifft vollständig zu
- trifft weitgehend zu
- trifft weniger zu
- trifft gar nicht zu

Anhang IV Minimental-State-Test (MMST)

4.1 Orientierung

(zuerst nach dem Datum fragen, dann gezielt nach den fehlenden Punkten)

1. Datum
2. Jahreszeit
3. Jahr
4. Wochentag
5. Monat
6. Bundesland
7. Landkreis/Stadt
8. Krankenhaus
9. Station/Stockwerk

4.2 Merkfähigkeit

(Patient wird darauf hingewiesen, dass er sich folgende 3 Begriffe merken soll. Direkt danach soll Patient die Begriffe wiederholen)

1. Apfel
2. Pfennig
3. Tisch

4.3 Aufmerksamkeit und Rechenfertigkeit

(Beginnend bei 100 muss fünfmal jeweils 7 subtrahiert werden. Alternativ muss der Patient das Wort „STUHL“ rückwärts buchstabieren)

1. < 93 >
2. < 86 >
3. < 79 >
4. < 72 >
5. < 65 >
6. alternativ: „STUHL“ rückwärts buchstabiert „LHUTS“

4.4 Erinnerungsfähigkeit

(Patient muss die 3 Begriffe nennen, die er sich vorher merken sollte)

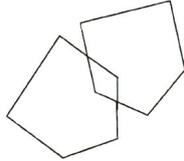
1. Apfel
2. Pfennig
3. Tisch

4.5 Sprache

(eine Uhr und ein Stift werden gezeigt, der Patient muss diese richtig benennen)

1. Armbanduhr benennen
2. Bleistift benennen

-
3. Nachsprechen des Satzes: „Kein wenn und oder aber“ (max. 3x)
 4. Kommando befolgen: Der Patient erhält ein Blatt Papier, der dreistufige Befehl wird nur einmal erteilt.
 - Nehmen Sie bitte das Papier in die Hand
 - Falten Sie es in der Mitte
 - Lassen Sie es auf den Boden fallen
 5. Schriftliche Anweisung befolgen: „AUGEN ZU“
 6. Schreiben Sie einen beliebigen Satz (Prädikat, Subjekt, Objekt)



7. Fünfeck nachzeichnen

Anhang V Parameter der Parkinsonerkrankung (ANOVA)

<i>Parkinsontyp</i>		N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	Minimum	Maximum
@3VentrTCS TCS 3. Ventrikel cm	1 tremordominant	9	,55222	,303429	,101143	,240	1,240
	2 akinetisch-rigide	51	,53073	,180496	,025275	,149	,876
	3 Äquivalenztyp	45	,55102	,237609	,035421	,150	1,210
	Gesamt	105	,54127	,216188	,021098	,149	1,240
reSVTCS TCS reSeitenventrikel cm	1 tremordominant	7	1,403	,3791	,1433	,9	2,1
	2 akinetisch-rigide	40	1,498	,3682	,0582	,9	2,4
	3 Äquivalenztyp	38	1,489	,3566	,0579	,8	2,5
	Gesamt	85	1,486	,3604	,0391	,8	2,5
liSVTCS TCS liSeitenventrikel	1 tremordominant	7	1,4171	,33629	,12711	,94	2,00
	2 akinetisch-rigide	42	1,5519	,44735	,06903	,71	2,86
	3 Äquivalenztyp	41	1,4329	,30924	,04830	,80	2,30
	Gesamt	90	1,4872	,38278	,04035	,71	2,86
@3VentrMRTT1Schminke MRT,T1 3. Ventrikel cm	1 tremordominant	9	,588	,2988	,0996	,3	1,2
	2 akinetisch-rigide	52	,602	,2114	,0293	,2	1,1
	3 Äquivalenztyp	47	,625	,2604	,0380	,2	1,4
	Gesamt	108	,611	,2394	,0230	,2	1,4
reSVMRTT1Schminke MRT,T1 (Schminke) reSeitenventrikel cm	1 tremordominant	9	,88	,305	,102	0	1
	2 akinetisch-rigide	51	1,02	,359	,050	0	2
	3 Äquivalenztyp	46	1,00	,409	,060	0	2
	Gesamt	106	1,00	,376	,037	0	2
liSVMRTT1Schminke MRT,T1 (Schminke) li Seitenventrikel cm	1 tremordominant	9	1,059	,3921	,1307	,5	1,6
	2 akinetisch-rigide	50	1,152	,4066	,0575	,5	2,3
	3 Äquivalenztyp	46	1,131	,4397	,0648	,2	2,2
	Gesamt	105	1,135	,4171	,0407	,2	2,3

Seitenbetonung		N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	Minimum	Maximum
@3VentrTCS TCS 3. Ventrikel cm	1 rechts	48	,55273	,235410	,033978	,150	1,240
	2 links	48	,53177	,203787	,029414	,149	1,210
	3 beide	9	,53078	,191224	,063741	,260	,860
	Gesamt	105	,54127	,216188	,021098	,149	1,240
reSVTCS TCS reSeiten- ventrikel cm	1 rechts	40	1,469	,2876	,0455	,9	2,1
	2 links	40	1,491	,4084	,0646	,8	2,5
	3 beide	5	1,582	,5294	,2367	1,2	2,4
	Gesamt	85	1,486	,3604	,0391	,8	2,5
liSVTCS TCS liSeitenven- trikel	1 rechts	41	1,4337	,30344	,04739	,94	2,30
	2 links	41	1,5349	,44458	,06943	,71	2,86
	3 beide	8	1,5175	,41965	,14837	1,00	2,23
	Gesamt	90	1,4872	,38278	,04035	,71	2,86
@3VentrMRTT1Schminke MRT,T1 (Schminke) 3. Ventrikel cm	1 rechts	50	,624	,2335	,0330	,2	1,2
	2 links	49	,608	,2518	,0360	,2	1,4
	3 beide	9	,552	,2163	,0721	,3	1,0
	Gesamt	108	,611	,2394	,0230	,2	1,4
reSVMRTT1Schminke MRT,T1 (Schminke) reSeitenventrikel cm	1 rechts	48	,97	,387	,056	0	2
	2 links	49	1,03	,349	,050	0	2
	3 beide	9	1,00	,491	,164	1	2
	Gesamt	106	1,00	,376	,037	0	2
liSVMRTT1Schminke MRT,T1 (Schminke) li Seitenventrikel cm	1 rechts	47	1,120	,3775	,0551	,2	1,7
	2 links	49	1,161	,4291	,0613	,5	2,3
	3 beide	9	1,066	,5717	,1906	,4	2,3
	Gesamt	105	1,135	,4171	,0407	,2	2,3

Tab. 16: ANOVA – parkinsonspezifische Parameter

Anhang VI Alterskategorien bezogen auf die Ventrikelweite

Gruppe	Alterskategorien		TCS	TCS	TCS	MRT	MRT	MRT	
			3.Ventrikel	reSV	liSV	3.Ventrikel	reSV	liSV	
Kontrollgruppe	20-60	M	,28976	1,192	1,1619	,328	,94	1,000	
		N	25	23	23	25	21	21	
		SD	,109516	,2404	,24653	,1287	,184	,2285	
	>60	M	,59743	1,281	1,2264	,654	1,06	1,184	
		N	14	11	11	14	13	13	
		SD	,191281	,2649	,23615	,1520	,169	,1816	
	Total	M	,40021	1,221	1,1827	,445	,99	1,071	
		N	39	34	34	39	34	34	
		SD	,206028	,2481	,24157	,2088	,185	,2276	
	Parkinsongruppe	20-60	M	,42694	1,415	1,3741	,472	,81	,931
			N	33	29	32	34	34	34
			SD	,172478	,3255	,31099	,1719	,348	,3942
>60		M	,59367	1,523	1,5497	,674	1,09	1,233	
		N	72	56	58	74	72	71	
		SD	,214925	,3746	,40623	,2400	,359	,3942	
Total		M	,54127	1,486	1,4872	,611	1,00	1,135	
		N	105	85	90	108	106	105	
		SD	,216188	,3604	,38278	,2394	,376	,4171	

Tab. 17: Alterskategorien (für Parkinson- und Kontrollgruppe bezogen auf die Ventrikelweite)

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische und datenschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

DANKSAGUNG

Ich möchte mich zuerst bei Herrn Prof. Dr. med. M. Kaps bedanken, der es mir ermöglichte, die vorliegende Arbeit im neurologischen Institut der Justus-Liebig-Universität fertig zustellen.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Reuter und Frau Dr. Mehnert für die Betreuung meiner Dissertation und für die langjährige, gute Zusammenarbeit bis zur Finalisierung. Ganz herzlichen Dank, dass Sie mir immer unterstützend und ausdauernd zur Seite standen.

Für die technische Einführung und Anleitung in die Hirnparenchym-Sonographie und Dopplersonographie im Ultraschalllabor des Universitätsklinikums Giessen spreche ich gerne unserer medizinisch-technischen Assistentin Frau Reckhaus meinen Dank aus.

Ein ganz besonderes Dankeschön möchte ich an dieser Stelle an meine lieben Eltern richten. Ohne die mich immer wieder aufmunternden Gespräche und den moralischen Beistand hätte ich diese Arbeit nicht in dem Umfang finalisiert.

Danke Markus, für deinen unerschöpflichen Optimismus und deine liebevolle Ermutigung.

LEBENS LAUF

Aus der Veröffentlichung wurde der Lebenslauf entfernt.