

**Aus dem Zentrum für Neurologie der Universität Tübingen
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt
Neurodegenerative Erkrankungen
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. T. Gasser**

**Echogenität der Substantia nigra
im transkraniellen Ultraschall
bei Senioren und Parkinson-Patienten:
Korrelation mit klinischen Befunden
und epidemiologischen Daten**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Christiane Elisabeth Siefker, geb. Meuß
aus Kulmbach**

2006

Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. D. Berg

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Schöning

Widmung

Meinem hochgeschätzten Doktorvater, Herrn Professor Dr. Georg Becker, gewidmet,
der im August 2003 durch einen tragischen Unfall aus dem Leben gerissen wurde.
Er wird mir als exzellenter medizinischer Lehrer in Erinnerung bleiben; in seinem
menschlichen Umgang mit den Patienten war er mir ein besonderes Vorbild.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Definition der idiopathischen Parkinson-Krankheit	1
1.2. Pathophysiologie	2
1.3. Genetik und Umwelteinflüsse	3
1.4. Bildgebende Verfahren	4
1.5. Fragestellung	5
2. Methoden	8
2.1. Patientenstudie	8
2.1.1. Einschlusskriterien	8
2.1.2. Neurologische Untersuchung	8
2.1.3. Anamnese	8
2.1.4. Ultraschalluntersuchung	9
2.2. Seniorenstudie	14
2.2.1. Einschlusskriterien	14
2.2.2. Neurologische und neuropsychologische Untersuchungsmethoden	15
2.2.3. Anamnese und Ultraschallbefund	16
2.3. Statistik	16
3. Ergebnisse	18
3.1. Patientenstudie	18
3.1.1. Demographische Daten	18
3.1.2. Neurologischer Befund	18
3.1.3. Transkranielle Sonographie	18
3.1.4. Anamnestische Daten	20
3.1.5. Epidemiologie	20
3.2. Seniorenstudie	21
3.2.1. Demographische Daten	21
3.2.2. Neurologischer und neuropsychologischer Befund	22
3.2.3. Transkranielle Sonographie	23
3.2.4. Epidemiologie und anamnestische Daten	24

4. Diskussion	26
4.1. Patientenstudie	26
4.2. Seniorenstudie	37
5. Zusammenfassung und Ausblick	40
6. Anhang	42
6.1. Columbia University Rating Scale (CURS)	42
6.2. Modifizierte Hoehn & Yahr-Skala	44
6.3. Unified Parkinson´s disease Rating Scale (UPDRS) - III. Motorik	45
6.4. Erhebungsbogen epidemiologischer Daten bei Patienten mit Morbus Parkinson	48
6.5. Erhebungsbogen epidemiologischer Daten (Senioren-Studie)	50
6.6. Beschreibung der Skalen des Freiburger Persönlichkeitsinventars (FPI-R)	51
6.7. Mini Mental Status Test (MMST)	52
6.8. Methodenvergleich Patienten-/ Seniorenstudie	53
6.9. Klinische Patientendaten, gruppiert nach Sonographiebefund der Substantia nigra	54
6.10. Medikamente	55
6.11. Anamnestische Daten (Patienten)	56
6.12. Epidemiologische Daten (Patienten)	57
6.13. Ergebnisse Freiburger Persönlichkeitsinventar (FPI-R)	58
6.14. Neurologische, neuropsychologische und sonographische Befunde (Senioren)	59
6.15. Anamnestische und epidemiologische Daten (Senioren)	60
7. Literaturverzeichnis	61

1. Einleitung

1.1. Definition der idiopathischen Parkinson-Krankheit

„Es ist kein Schmerz...so kann man es nicht nennen, (...) es ist eine Qual, eine fortwährende, leise, beunruhigende Qual im ganzen Bein...und an der linken Seite. Manchmal ist mir, als ob hier an der Seite irgendein Krampf oder eine Lähmung stattfinden müsste.“ Mit diesen Worten beschreibt Thomas Mann in den „Buddenbrooks“ aus der Perspektive des Christian Buddenbrook den Rigor als typisches Symptom der Parkinson-Krankheit. An anderen Stellen erwähnt der Schriftsteller bei der gleichen Person *„eine gewisse Steifheit der Glieder (...) dort, wo „„alle Nerven zu kurz““ waren“* und schildert plastisch das veränderte Gangbild des 33-jährigen: *„Gestützt auf seinen Stock (...), langsam, steif und ein wenig lahmend ging er die Treppe hinab.“*

Die „klassische“ Symptomtrias des von James Parkinson im Jahr 1817 erstmals detailliert beschriebenen Krankheitsbildes umfasst die motorischen Manifestationen Rigor, Ruhetremor und Hypo-/ Brady-/ Akinese; daneben sind Depressionen sowie Störungen des autonomen Nervensystems und der posturalen Kontrolle charakteristisch. Neben der Parkinson-Krankheit sensu stricto (Synonym: idiopathisches Parkinson-Syndrom) existiert eine Vielzahl anderer neurologischer Erkrankungen mit Parkinsonismus, d.h. Elementen aus Tremor, Rigor, Bradykinese und posturaler Instabilität. Hierzu zählen insbesondere hereditäre ZNS-Erkrankungen, neurodegenerative Erkrankungen und Multisystematrophien sowie sekundäre Parkinson-Syndrome (Normaldruckhydrozephalus, Folgen von Schlaganfall, Tumor oder Trauma sowie postinfektiös, toxisch oder pharmakologisch bedingte Symptomkomplexe).

Gegenstand der vorliegenden Studie ist ausschließlich das idiopathische Parkinson-Syndrom, welches heute zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen zählt. Mit einer Prävalenz von ca. 1,6% in der Altersgruppe der über 65-jährigen sowie 3,5% bei der Population ab 85 Lebensjahren (EUROPARKINSON-Studie; de Rijk et al. 1997) handelt es sich überwiegend, aber nicht ausschließlich, um eine Krankheit des höheren Lebensalters; in Zukunft ist noch mit einer Zunahme der Prävalenz aufgrund steigender Lebenserwartung zu rechnen.

1.2. Pathophysiologie

Der idiopathischen Parkinson-Krankheit liegt eine Degeneration melaninhaltiger dopaminerger Neurone in der Zona compacta der Substantia nigra mit konsekutiver Dopaminverarmung nigrostriataler Bahnen zugrunde (Hornykiewicz et al. 1986). Symptomatisch wird die Krankheit erst bei einem Verlust von ca. 70 % der nigralen Neurone (Langston 1990), weil umfangreiche Kompensationsmöglichkeiten, u.a. eine Steigerung der Dopaminproduktion in den verbleibenden Zellen, einen fortschreitenden Nervenzellverlust lange Zeit maskieren können. Auch bei Gesunden konnte eine im Rahmen natürlicher Alterungsvorgänge stattfindende asymptomatische Verarmung an nigralen Neuronen (etwa 7% pro Lebensdekade) nachgewiesen werden (Übersicht bei Pahwa et al. 1995). Diese Beobachtung führte zu der Hypothese, dass es sich bei der Parkinson-Krankheit um einen über das Maß physiologischer Alterungsvorgänge hinausgehenden, möglicherweise mehrere Dekaden dauernden, Degenerationsprozess handelt (Koller 1992).

Histopathologische Befunde zeigen in der Substantia nigra von Parkinson-Patienten einen Zelluntergang mit konsekutiver Depigmentierung sowie eosinophile, aus degeneriertem Neurofilament bestehende intrazytoplasmatische Einschlusskörperchen, sog. Lewy-Bodies (Gibb et al. 1988). Das Vorkommen von Lewy-Bodies ist nicht alleine auf die Substantia nigra beschränkt; das Verteilungsmuster dieser Läsionen zeigt nach neueren Studien eine charakteristische Progression und erfasst in präsymptomatischen Stadien Kerngebiete der Medulla oblongata und den Ncl. olfactorius, zum Zeitpunkt der Krankheitsmanifestation mesenzephal Kerngebiete (incl. Substantia nigra) und im weiteren Verlauf auch kortikale Strukturen (Braak et al. 2003). Bis heute ist die Ursache dieses selektiven Zellverlustes nicht vollständig bekannt; neben Besonderheiten des Dopaminmetabolismus scheint eine im Rahmen von Stoffwechselveränderungen stattfindende Akkumulation von Eisenionen, welche u.a. über die Fenton-Reaktion (Bildung von Hydroxylradikalen aus H_2O_2 mit Fe^{2+} als Katalysator) zur Bildung von zelltoxischen Freien Radikalen führen, eine Schlüsselrolle einzunehmen (Oxidative-Stress-Theorie; Jenner et al. 1992). Da im normalen Zellstoffwechsel enzymatische Kompensationsmechanismen das zelltoxische Potential von Freien Radikalen limitieren, ist zusätzlich ein Defekt oder eine Erschöpfung der Detoxifikationsmöglichkeiten (beispielsweise durch genetische Prädisposition oder Überlastung mit neurotoxischen Substanzen) zu postulieren (Gerlach et al. 1994).

1.3. Genetik und Umwelteinflüsse

Die Rolle von genetischer Determinierung und der Einfluss von Umweltfaktoren auf die Vulnerabilität bzw. selektive Zerstörung dopaminerger Zellen der Substantia nigra ist bis heute nicht eindeutig geklärt; am ehesten ist von einem multifaktoriellen Modell mit Interaktion beider Komponenten auszugehen.

Unter den Umwelteinflüssen sind neurotoxische Substanzen, infektiöse und traumatische Schäden sowie sogenannte „Lifestyle“-Faktoren als zusätzliche (oder alleinige) Ursache für nigrostriatale Schädigung Gegenstand intensiver Forschung. Als potenzielle Neurotoxine kommen insbesondere Schwermetalle (v.a. Mangan und Quecksilber), Kohlenmonoxid, Schwefelkohlenstoff, Lösungsmittel, Holzschutzmittel, Herbizide und Pestizide in Betracht, da eine Exposition gegenüber diesen Substanzen mit dem Auftreten extrapyramidalmotorischer Symptome assoziiert werden konnte (Übersicht bei Spencer et al. 1995).

Die Beobachtung einer gehäuften Inzidenz eines sekundären Parkinson-Syndromes im Gefolge der Enzephalitis-lethargica-Epidemie (Economo-Enzephalitis, 1918 bis 1926) führte zu der Hypothese einer infektiösen Ursache für die Parkinson-Krankheit; daneben wurde die Rolle wiederholter Schädel-Hirn-Traumata (beispielsweise bei Boxern) als Grundlage nigrostriataler Schäden postuliert (Übersicht bei Hellenbrand et al. 1993).

In mehreren epidemiologischen Studien konnte ein positiver Zusammenhang zwischen ländlichem Lebensumfeld und erhöhter Prävalenz von Parkinson-Erkrankungen (häufig mit frühem Krankheitsbeginn) nachgewiesen werden (Barbeau et al. 1987; Rajput et al. 1987). Ein Erklärungsansatz besteht in erhöhter Pestizid- oder Schwermetallexposition durch Brunnenwasserkonsum; eine entsprechend lange Expositionszeit käme als Ursache für frühzeitige Erkrankung in Frage. Da andere Studien dieser Theorie widersprechen (Seidler et al. 1996), ist der Einfluss des Lebensumfeldes und der damit verbundenen Faktoren auf das Erkrankungsrisiko nicht sicher zu bewerten. Ernährungsgewohnheiten, die oft durch das Lebensumfeld mitbestimmt werden, bieten einen weiteren Forschungsansatz; beispielhaft hierfür ist der im Westpazifik endemische Parkinson-Demenz-(ALS)-Komplex, der auf den Konsum von Samen der „falschen Sagopalme“ (*Cycas circinalis*) zurückgeführt werden konnte (Spencer et al. 1987).

Ernährungsfaktoren könnten andererseits möglicherweise eine protektive Funktion hinsichtlich der Entstehung oder Progression der Parkinson-Erkrankung besitzen.

Angesichts der Schlüsselstellung von oxidativem Stress bei der Pathogenese der neuronalen Schädigung sind hier insbesondere antioxidative Substanzen von Interesse. Als weiterer potentieller Protektivfaktor ist - aufgrund der bekannten Gesundheitsrisiken paradox erscheinend - der Zigarettenkonsum im Gespräch, da eine niedrigere Inzidenz der Parkinson-Krankheit unter Rauchern festgestellt werden konnte. Inwiefern dieser „Lifestyle“-Faktor tatsächlich protektives Potential besitzt, ist Gegenstand kontroverser Diskussionen (vgl. S. 35).

1.4. Bildgebende Verfahren

Während die Computertomographie (CCT) keine wesentlichen Aussagen über eine strukturelle Alteration des nigrostriatalen Systems bei Morbus Parkinson zulässt (Perlmutter 1990), kann die Magnetresonanztomographie (MRT) Auffälligkeiten des Hirnparenchyms, beispielsweise aufgrund von Eisenakkumulation, sichtbar machen (Drayer et al. 1986). Eine verminderte Signalintensität der Substantia nigra in T₂-gewichteten Aufnahmen als Ausdruck erhöhter Eiseneinlagerungen (Antonini et al. 1993; Gorell et al. 1995) ist der wichtigste Befund bei Parkinson-Patienten; eine Korrelation mit Klinik oder Krankheitsdauer ist jedoch nicht herstellbar. Ihren unverzichtbaren Stellenwert haben CCT und MRT bei der Abgrenzung der idiopathischen Parkinson-Krankheit von anderen mit Parkinson-Syndrom assoziierten Erkrankungen, beispielsweise Multisystematrophien, Normaldruckhydrozephalus oder SAE (subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie, Morbus Binswanger). (Perlmutter 1990; Savoirdo et al. 1994; Csoti et al. 2004).

Mit der Entwicklung der nuklearmedizinischen Methoden PET (Positronen-Emissionstomographie) und SPECT (Single-Photonen-Emissions-Computertomographie) wurde es möglich, mit Hilfe von Radionukleotid-markierten Substraten den Gehirnmetabolismus in vivo zu untersuchen und sichtbar zu machen. Für die Darstellung des nigrostriatalen Stoffwechsels wird als Levodopa-Analogon [¹⁸F]-6-Fluoro-Levodopa ([¹⁸F]-Dopa) verwendet, welches in den neuronalen Endigungen des nigrostriatalen Systems aufgenommen und zu [¹⁸F]-Dopamin metabolisiert wird. Bei Parkinson-Patienten zeigt sich eine deutlich verringerte [¹⁸F]-Dopa-Aufnahme im Putamen als Ausdruck einer gestörten Synthese- und Speicherfähigkeit, wobei beim Auftreten erster Symptome bereits eine Reduktion des Uptake um mindestens 35% nachweisbar ist (Brooks et al. 1990). Daher eignet sich insbesondere die PET zur frühen

Diagnostik von funktionellen Alterationen des nigrostriatalen Systems im präklinischen Stadium der Parkinson-Erkrankung (Piccini et al. 1995); als Routineverfahren ist sie aber aus Kosten- und Verfügbarkeitsgründen nicht einsetzbar.

Die transkranielle Farbdopplersonographie ist seit Beginn der 90er Jahre ein etabliertes diagnostisches Instrument bei der Beurteilung des intrazerebralen Gefäßsystems (Schöning et al. 1989; Bogdahn et al. 1990) und erlaubt über eine Messung der Flussgeschwindigkeiten Aussagen über Stenosen, Ischämien, Hämorrhagien und Gefäßmalformationen. Darüber hinaus ist durch das Schallfenster des Temporalknochens das Hirnparenchym selbst zweidimensional darstellbar; durch Impedanzunterschiede zwischen benachbarten Strukturen entstehende Schallreflektionen ermöglichen beispielsweise die Visualisierung von Tumoren (Becker et al. 1994) oder die Quantifizierung der Ventrikelweite (Becker et al. 1993).

Nachdem gezeigt werden konnte, dass strukturelle Veränderungen mesenzephaler Bahnen bei Patienten mit unipolarer Depression als Echogenitätsverlust der Hirnstamm-Raphe im Ultraschall sichtbar gemacht werden können (Becker et al. 1994), wurden weitere Systemerkrankungen des ZNS mit bekannten morphologischen Veränderungen hinsichtlich ihres sonographischen Korrelats untersucht. Bei Parkinson-Patienten wurde als wesentlicher Befund eine leichte bis deutliche Hyperechogenität der Substantia nigra nachgewiesen (Becker et al. 1995); diese erhöhte Echogenität ist mit gesteigertem Eisengehalt in der betroffenen Hirnstammregion korreliert, wie Untersuchungen am Tiermodell und post mortem-Analysen belegen (Berg et al. 1999b und 2002). Auffällige Substantia nigra-Befunde im transkraniellen Ultraschall wurden auch bei 8,6% der gesunden Population erhoben, ohne dass in dieser Untergruppe Beeinträchtigungen der motorischen Funktion nachweisbar waren. Da im gleichen Studienkollektiv mittels Positronen-Emissionstomographie eine Assoziation von auffälligem Substantia nigra-Befund und verminderter [¹⁸F]-DOPA-Akkumulation in Nucleus Caudatus und Putamen als Hinweis auf eine funktionelle Beeinträchtigung des nigrostriatalen Systems nachgewiesen werden konnte, wurde die Hypothese entwickelt, dass es sich bei der Hyperechogenität der Substantia nigra um einen Vulnerabilitätsfaktor handeln könnte und die transkranielle Sonographie möglicherweise zur Identifizierung eines Risikokollektivs geeignet ist (Berg et al. 1999a).

1.5. Fragestellung

Zum Zeitpunkt des Beginns der vorliegenden Studie basierten die Erkenntnisse über sonographisch darstellbare Veränderungen der Substantia nigra auf der Untersuchung eines relativ kleinen Kollektivs (n=30) von Parkinson-Patienten. Diese Daten sollten im Folgenden durch Untersuchung einer größeren Patientengruppe validiert und mit klinischen und epidemiologischen Daten korreliert werden. Im Rahmen der hier präsentierten Patientenstudie wird daher folgenden Fragen nachgegangen:

- (1) Ist die Echogenität der Substantia nigra (SN) bei Parkinson-Patienten im Vergleich zur gesunden Population reproduzierbar erhöht?
- (2) Welche Zusammenhänge existieren zwischen SN-Befund und Symptomausprägung oder klinischen Subtypen?
- (3) Unterscheiden sich die Patienten mit hyperechogener SN von den Patienten mit unauffälligem Sonographie-Befund hinsichtlich Erkrankungsalter, Krankheitsdauer, Symptomausprägung, motorischen Spätkomplikationen?
- (4) Existieren Zusammenhänge zwischen der SN-Echogenität und epidemiologischen Daten?

Wenn es sich bei der bei einem Teil der gesunden Bevölkerung beobachteten Hyperechogenität der Substantia nigra um einen Ausdruck erhöhter Vulnerabilität des nigrostriatalen Systems handelt, ist zu postulieren, dass mit anhaltendem Nervenzellverlust im Rahmen des natürlichen Alterungsprozesses eine Manifestation klinischer Symptome zu erwarten ist. Die Altersgruppe der über Sechzigjährigen ist geeignet, um solche möglichen Zusammenhänge zwischen Substantia nigra-Befund und Alter sowie motorischer und kognitiver Funktion aufzudecken. Daher werden im zweiten (im Folgenden als Seniorenstudie bezeichneten) Teil der vorliegenden Arbeit nachstehende Fragestellungen untersucht:

- (5) Ist die Prävalenz von SN-Hyperechogenität bei Senioren höher als in der jüngeren Population?
- (6) Korreliert der Ultraschallbefund von Senioren mit Alter und / oder klinischem Befund?
- (7) Ergeben sich Hinweise auf Zusammenhänge zwischen Epidemiologie und SN-Echogenität oder klinischen Auffälligkeiten?

Mit der hier präsentierten Arbeit sollen also potentielle Zusammenhänge zwischen Ultraschallbefund, Krankheitsmanifestation und exogenen Einflüssen untersucht werden, um einen Beitrag zu der Frage zu leisten, ob die transkraniale Sonographie ein geeignetes Instrument zur Parkinson-Früherkennung darstellt. Eine derartige Methode wäre insbesondere im Hinblick auf einen frühzeitigen Einsatz neuroprotektiver Therapiestrategien interessant.

2. Methoden

2.1. Patientenstudie

2.1.1. Einschlusskriterien

Teil 1 der Studie umfasste die Untersuchung von 112 Personen mit klinisch gesichertem Morbus Parkinson (entsprechend den Kriterien der UK Parkinson's Disease Society Brain Bank; Hughes et al. 1992) aus dem Patientenstamm der Ambulanz der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg. Nach Information und Einwilligung der Probanden entsprechend der Deklaration von Helsinki (World Medical Association 2001) wurden neurologische Befunderhebung, transkranieller Ultraschall und Anamnese durch drei voneinander unabhängige Untersucher ohne Kenntnis der jeweils anderen Untersuchungsergebnisse durchgeführt.

2.1.2. Neurologische Untersuchung

Der von einer erfahrenen Assistenzärztin der Klinik erhobene neurologische Status beinhaltete die Erfassung der Ausprägung der Symptomatik mit Hilfe der Columbia University Rating Scale (CURS; Montgomery et al. 1985; s. Anhang 6.1) unter optimierter Medikation sowie die Einordnung des Krankheitsstadiums anhand der modifizierten Hoehn & Yahr-Skala (Hoehn et al. 1967; s. Anhang 6.2). Es wurde eine Seitenbetonung der motorischen Einschränkungen, sofern vorhanden, dokumentiert und eine Klassifizierung der Symptomatik in tremordominant, rigide-akinetisch und Äquivalenztyp vorgenommen.

2.1.3. Anamnese

Die Anamnese fand anhand eines offen formulierten Fragebogens (s. Anhang 6.4) statt und diente zur Erfassung von Verlaufsparemtern der Erkrankung und epidemiologischen Daten. Im einzelnen wurden das Alter zum Zeitpunkt des Auftretens erster Symptome, die Krankheitsdauer, vegetative Symptome und Depression sowie die Zeitspanne bis zum Auftreten von Fluktuationen, Dyskinesien und Freezing als Spätkomplikationen (Chase et al. 1988) erfragt und fehlende Angaben im Bedarfsfall anhand der Krankenakte rekonstruiert. Folgende epidemiologische Daten wurden vom Fragebogen erfasst: Herkunft von Patient und Eltern, ländliches oder städtisches Lebensumfeld, Kriegsteilnahme, Hungerzeiten, Beruf, Hobbies, Toxinexposition (Pestizide, Herbizide, Schwermetalle), Ernährungsgewohnheiten, Nikotin- und

Alkoholkonsum. Darüber hinaus wurden die Patienten zu Vorerkrankungen, Medikation und positiver Familienanamnese hinsichtlich Parkinson, essentiellen Tremor, Depression und Demenz befragt. Die Persönlichkeitsstruktur der Patienten wurde anhand des Freiburger Persönlichkeitsinventares (FPI-R) (Fahrenberg et al. 1989) erfasst, wofür auf einem Fragebogen insgesamt 138 Aussagen über eigene Verhaltensweisen, Einstellungen und Gewohnheiten mit „stimmt“ oder „stimmt nicht“ zu beantworten waren. Die Antworten wurden mit Hilfe einer Schablone entsprechend den Skalen FPI-R 1 bis 10 und den Zusatzskalen E und N ausgezählt und die ermittelten Rohwerte geschlechts- und altersadaptiert anhand von Normwerttabellen in einen Standardwert von 1 bis 9 (Stanine) überführt (s. Anhang 6.6).

2.1.4. Ultraschalluntersuchung

Für die transkranielle Sonographie bietet die vor dem Ohr oberhalb des Jochbeinbogens gelegene Pars squamosa des Temporalknochens aufgrund ihrer geringen Dicke i.d.R. ein geeignetes Schallfenster. Mit einer hier aufgesetzten Ultraschallsonde sind die Strukturen von Hirnstamm, Basalganglien und Ventrikelsystem im B-Mode visualisierbar.

In der transversalen Schnittebene ist der mesenzephaler Hirnstamm als schmetterlingsförmige Struktur zu erkennen, innerhalb derer sich normalerweise Nucleus ruber, Raphe und Aquädukt als hyperechogene Strukturen abgrenzen lassen (Becker et al. 1993; Abb. 1a und 1b, S. 11). Bei Parkinson-Patienten ist zusätzlich die Substantia nigra als Ganzes oder in Teilbereichen als hyperechogene Struktur sichtbar (Becker et al. 1995; Abb. 2a und 2b, S. 12); der Schweregrad dieser Veränderungen wurde durch den gleichen Autor anhand von Signalintensitätsstufen initial semiquantitativ eingestuft. Später etablierte dieselbe Arbeitsgruppe eine exaktere Methode zur Quantifizierung des Echogenitätsmusters, indem der entsprechende Hirnstammbereich herausvergrößert, das hyperechogene Substantia nigra-Areal mit dem Cursor umfahren und die eingegrenzte Fläche anschließend planimetrisch berechnet wurde (Berg et al. 1999a; Abb. 3a und 3b, S. 13). Die Reproduzierbarkeit dieser Messungen konnte durch zwei unabhängige Untersucher nachgewiesen werden (Reliabilität: Cohen's kappa 0,83; $p < 0,001$).

Aufgrund ihrer quantitativen Aussagekraft wurde die Methode der Flächenbestimmung hyperechogener Substantia nigra-Areale mittels transkraniellem Ultraschall (TCS) als

Basis für die vorliegende Studie ausgewählt. Die Untersuchung erfolgte mit einem 2,5-MHz-Schallkopf (Farbdopplersonographiegerät Elegra, Firma Siemens, Erlangen), eingestellt auf eine Penetrationstiefe von 16 cm und eine Messempfindlichkeit von 45 dB. Nach Aufsuchen eines möglichst optimalen temporalen Schallfensters wurde zunächst der Hirnstamm im transversalen Schnittbild identifiziert und die hyperechogene Fläche der Substantia nigra wie oben beschrieben ausgemessen. Im nächsten Schritt wurden durch Kippen der Schnittebene nach kranial die Strukturen des Dienzephalons, insbesondere das Ventrikelsystem und die leicht echogenen Basalganglien, dargestellt (Abb. 4, S. 14). Zur Größenbestimmung der an sich echofreien Ventrikel wurde die starke Reflexion an den Grenzflächen zwischen Liquor und Ependym ausgenutzt. Die Messung der Ventrikelweite erfolgte für den dritten Ventrikel an der Stelle seiner maximalen transversalen Ausdehnung und für den jeweils kontralateralen Seitenventrikel als maximale Distanz zwischen Septum pellucidum und Vorderhornspitze.

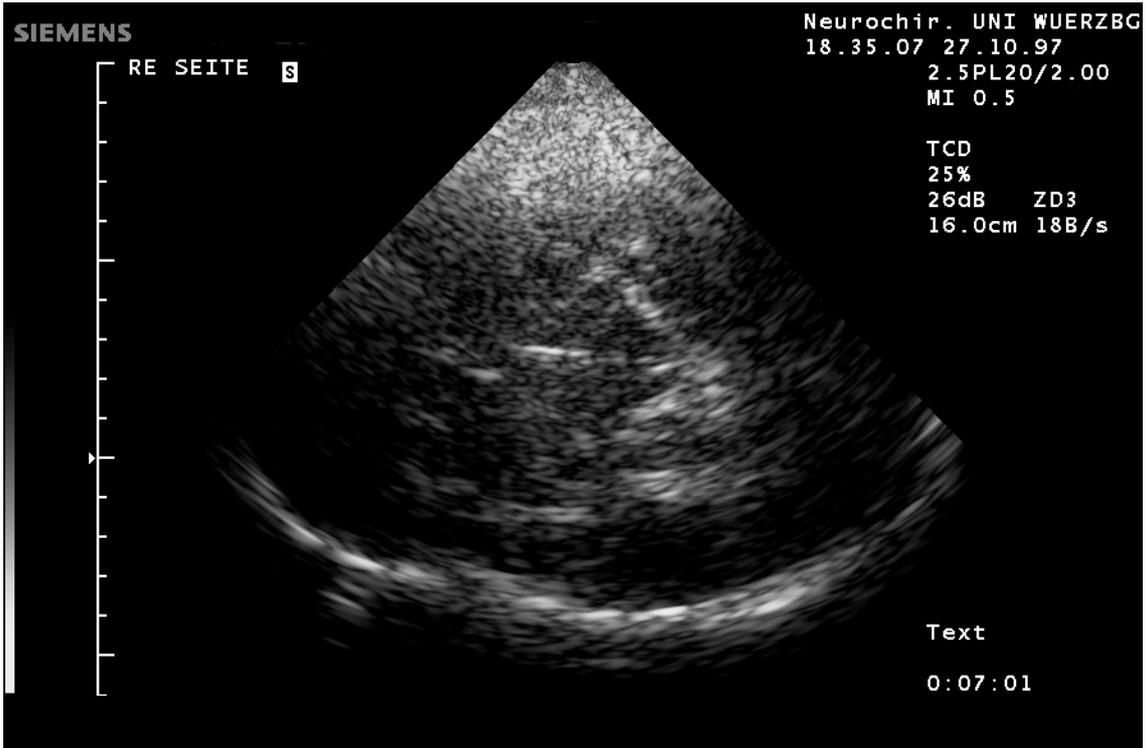


Abb. 1a (Normalbefund): Hirnstammstrukturen im Ultraschallbild, transversale Schnittebene

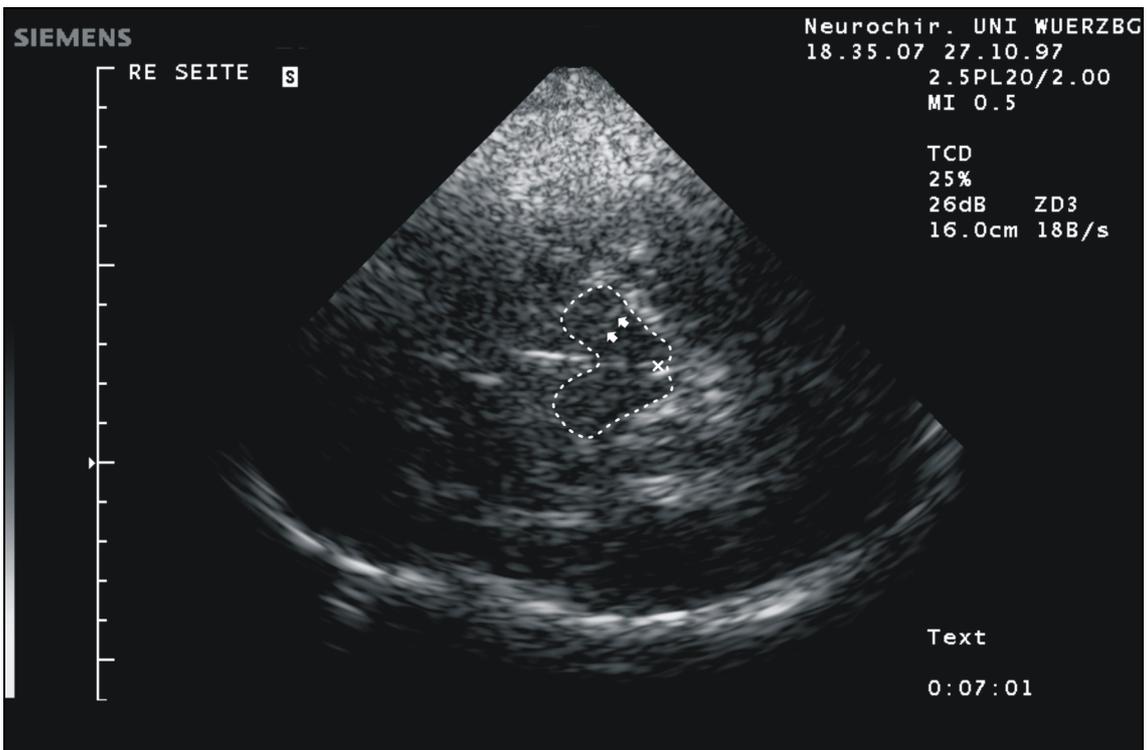


Abb. 1b (Erläuterung zu Abb. 1a): Innerhalb des schmetterlingsförmigen Hirnstammes (gestrichelte Kontur) ist die Substantia nigra als schwach echogene Struktur (Pfeile) ipsilateral erkennbar. Echoreiche Signale durch starke Schallreflexionen an Grenzflächen machen Aquädukt (Kreuz) und kontralateralen Schädelknochen (unterer Bildrand) sichtbar

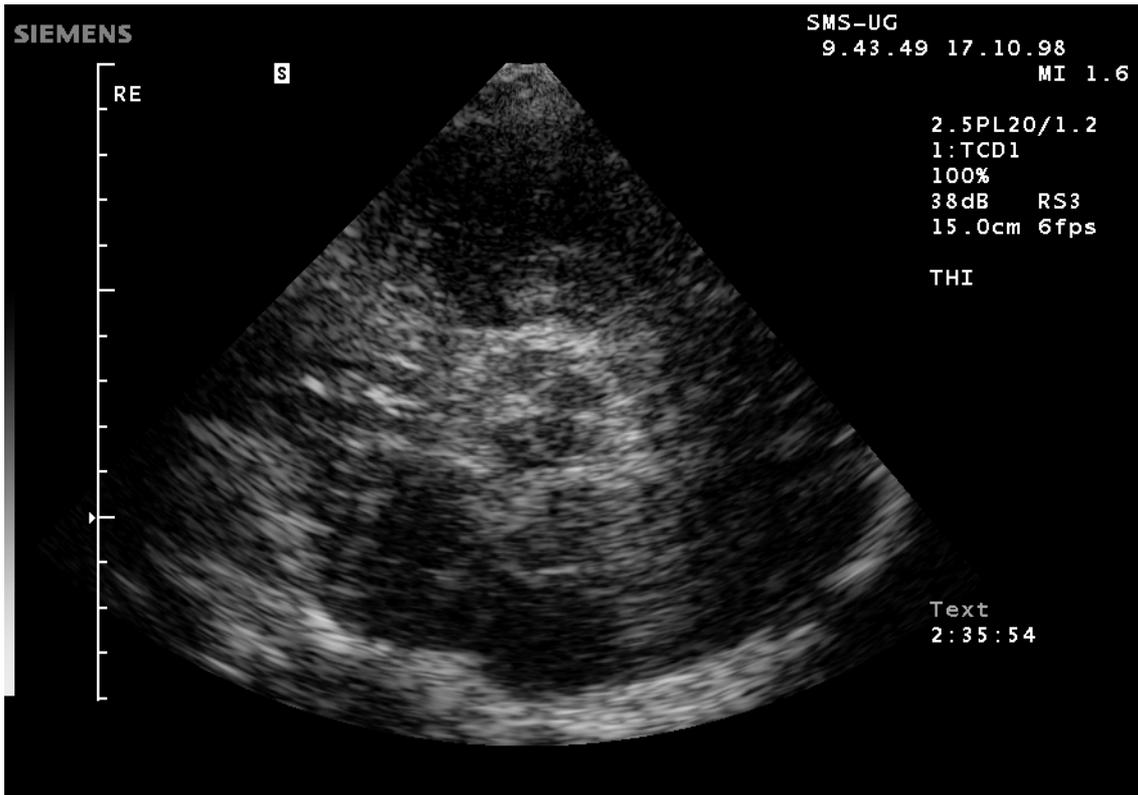


Abb. 2a: Sonographiebefund bei einem Parkinson-Patienten (Erläuterung unter Abb. 2b)

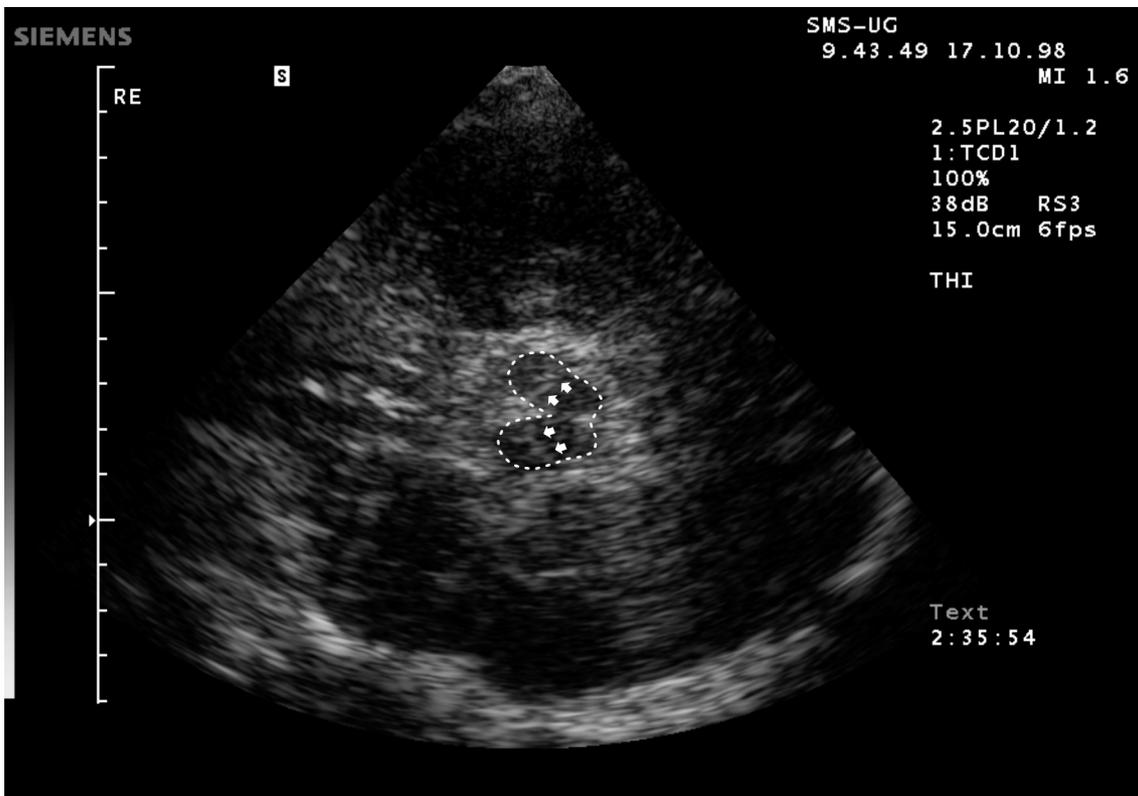


Abb. 2b: Bilateral deutlich hyperechogenes Signal der Substantia nigra (Pfeile)

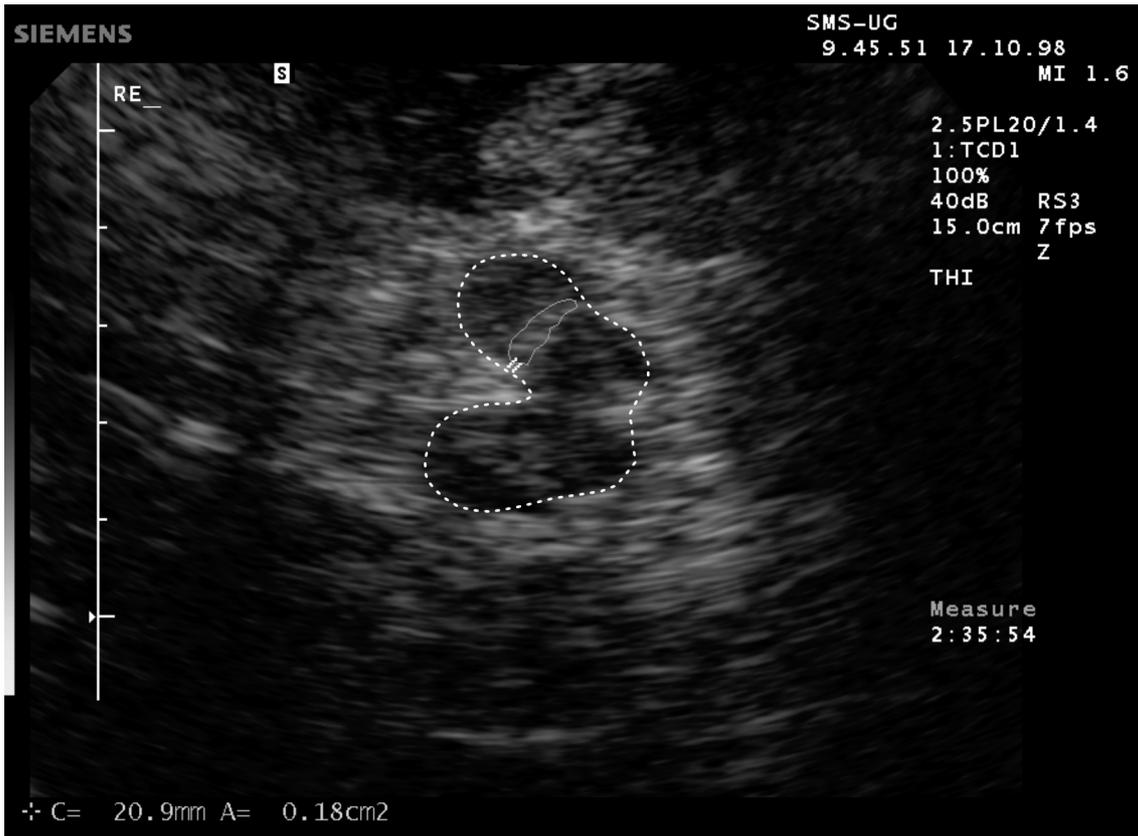


Abb. 3a: Bestimmung der Fläche hyperechogener Substantia nigra-Bereiche durch Herausvergrößerung und planimetrische Berechnung des mit dem Cursor eingegrenzten Areal (Erläuterung unter Abb. 3b)

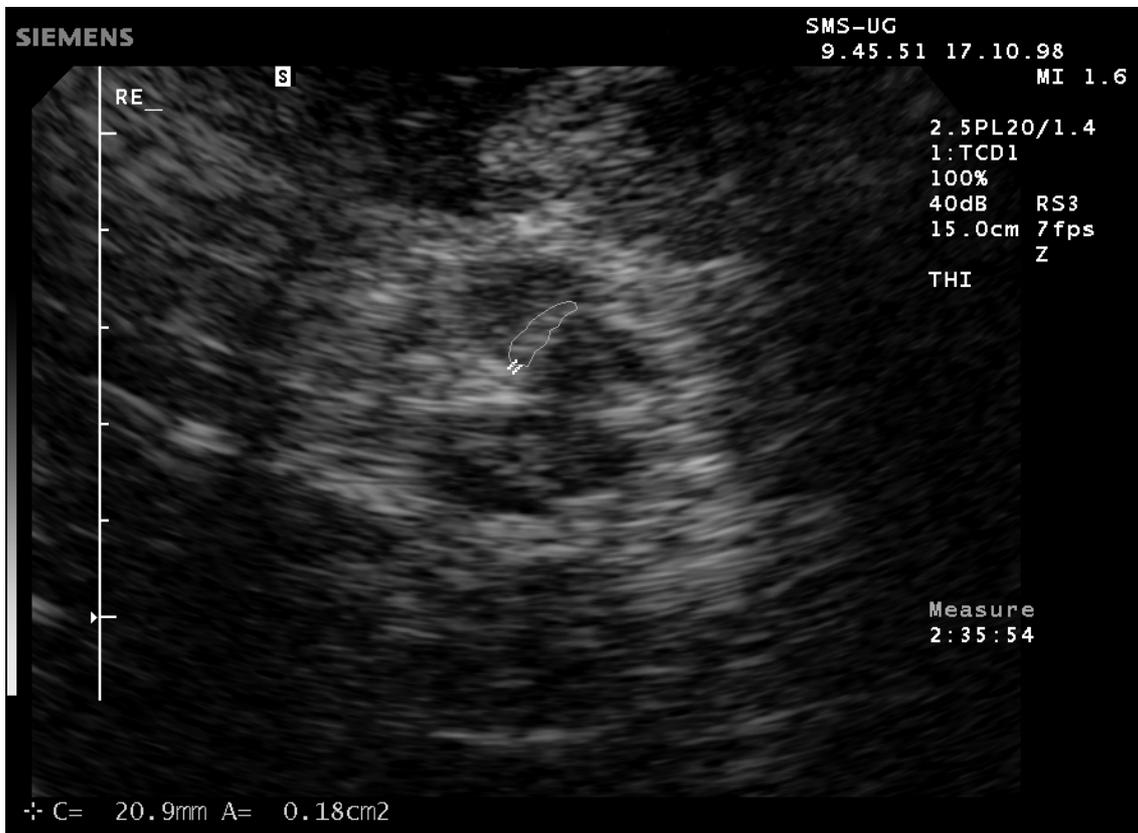


Abb. 3b: Gestrichelte Linie: Hirnstamm; durchgezogene Linie: mit Hilfe des Cursors eingegrenzte Fläche

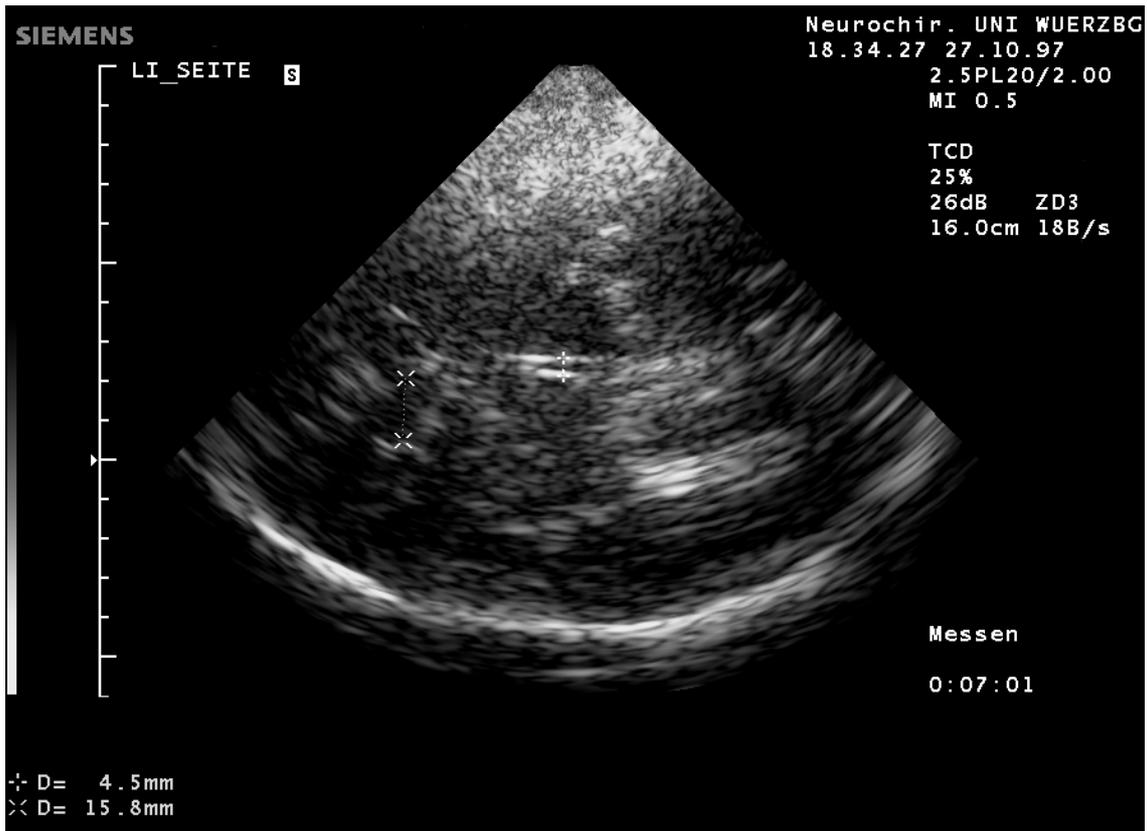


Abb. 4 (Normalbefund Ventrikelsystem): In der diencephalen Schnittebene werden Dritter Ventrikel (Markierung in der Bildmitte) und Vorderhorn des kontralateralen Seitenventrikels (Distanz zwischen den schräggestellten Markierungskreuzen) in ihrer größten Ausdehnung ausgemessen

2.2. Seniorenstudie

2.2.1. Einschlusskriterien

Teil 2 der Studie (vergleichende Übersicht beider Studienteile: s. Anhang 6.8) beinhaltete eine Querschnittsuntersuchung von Probanden aus Seniorenheimen und kirchlichen Seniorenkreisen in Würzburg. Mitglieder der Arbeitsgruppe erklärten Zielsetzung und Vorgehensweise der Untersuchung anlässlich von Besuchen in den jeweiligen Gruppen vor Ort; insgesamt 93 Personen erklärten sich daraufhin freiwillig zur Teilnahme bereit.

Bedingung für den Einschluss in die Studie war ein Alter von mindestens 60 Jahren; Ausschlusskriterien waren vordiagnostizierte extrapyramidalmotorische Erkrankungen sowie Erkrankungen des Stütz- und Bewegungsapparates, sofern sie mit erheblicher Einschränkung der Motorik verbunden waren.

2.2.2. Neurologische und neuropsychologische Untersuchungsmethoden

In einer eingehenden neurologischen Untersuchung wurde die Motorik der Probanden nach den Kriterien der Columbia University Rating Scale (CURS, s.o.) und der Unified Parkinson´s disease Rating Scale (UPDRS, Untereinheit Motorik; Fahn et al. 1987; s. Anhang 6.3) beurteilt. Diskrete motorische Veränderungen in Form von Bradykinese, Rigor und Tremor wurden ebenso wie eine evtl. vorhandene Seitenbetonung dokumentiert, und auf einer 30-m-Gehstrecke wurde die Gehzeit in Sekunden und die Anzahl der Wendeschritte ermittelt.

Zur Quantifizierung der motorischen Funktion wurden die Probanden aufgefordert, schnellstmögliche Tippbewegungen (Tapping) mit Daumen und Zeigefinger sowie mit den Füßen durchzuführen. Mit Hilfe einer elektronischen Messeinrichtung wurde die Anzahl der Kontaktschlüsse bei Betätigung einer Klammer bzw. eines Pedals für jede Seite getrennt über zweimal 16 Sekunden gezählt und der Mittelwert dieser Messung dokumentiert (Müller et al. 2000). Ein weiterer Motoriktest wurde am Purdue-Pegboard durchgeführt (Vingerhoets et al. 1997); die Aufgabe bestand darin, ohne Zuhilfenahme der jeweils anderen Hand kleine Metallstifte in die auf einer Linie angeordneten Bohrungen eines Steckbrettes der Reihe nach einzusetzen. Es wurde für jede Hand einzeln die Anzahl der innerhalb von 30 Sekunden korrekt gesetzten Stifte gewertet und aus zweimaliger Messung der Mittelwert errechnet.

Der neuropsychologische Teil der Testserie bestand aus der Einschätzung kognitiver und mnestischer Funktionen anhand des Mini-Mental-Status-Test (MMST) (Folstein et al. 1975; s. Anhang 6.7). Darüber hinaus wurde die Flüssigkeit der Sprachproduktion (basierend auf der Beobachtung einer Beeinträchtigung des Sprachflusses in frühen Stadien der Parkinson-Erkrankung; Lange et al. 1995) mit Hilfe des H-T-Tests (Lezak 1995) untersucht. Hierzu bekamen die Probanden die Anweisung, innerhalb einer Zeitspanne von zwei Minuten möglichst viele Substantive mit den abwechselnden Anfangsbuchstaben „H“ und „T“ zu nennen; die Anzahl der korrekten und regelwidrigen Antworten wurde getrennt registriert.

2.2.3. Anamnese und Ultraschallbefund

Der o.g. Fragebogen zur Erhebung epidemiologischer Daten wurde für die Seniorenstudie geringfügig modifiziert (s. Anhang 6.5) und umfasste folgende Angaben: Geburtsort, Lebensumfeld, Herkunft der Eltern, Beruf, Toxinexposition, Vorerkrankungen, Medikamente, Nikotin- / Alkoholkonsum und Familienanamnese (Morbus Parkinson, Essentieller Tremor, Depression).

Die transkranielle Ultraschalluntersuchung erfolgte nach dem im Kapitel 2.1.4 beschriebenen Prozedere und beinhaltete die Flächenbestimmung hyperechogener Areale im Bereich der Substantia nigra sowie die Messung der Ventrikelweite und Beurteilung der Basalganglien.

Neurologische Befunderhebung, Motoriktests, neuropsychologische Untersuchung und Sonographie wurden durch vier unabhängige, hinsichtlich der Resultate der jeweils anderen Tests verblindete Mitglieder der Forschergruppe durchgeführt; lediglich die Befragung zu epidemiologischen Daten erfolgte zusammen mit der neurologischen Untersuchung durch dieselbe Person. Um die Reproduzierbarkeit des Ultraschallbefundes zu validieren, wurden 30 Probanden von einem weiteren, unabhängigen Teammitglied erneut sonographisch untersucht.

2.3. Statistik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit der Software SPSS und beinhaltete die Bestimmung von Median sowie unterem und oberem Quartil als deskriptive Parameter bei nicht-normalverteilten Werten. Korrelationsanalysen wurden mit dem Rangkorrelations-Koeffizienten von Spearman durchgeführt, der den Grad des Zusammenhanges zweier Merkmale (nominal- oder ordinalskaliert) in unabhängigen Meßwertreihen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit (p) beschreibt.

Der Vergleich von Merkmalsausprägungen verschiedener Untergruppen erfolgte anhand des Mann-Whitney-U-Tests. Hierzu wurden die Werte der zu vergleichenden Gruppen in eine gemeinsame aufsteigende Rangfolge gebracht und das Signifikanzniveau (p) für den Unterschied der Rangsummen bestimmt (Sachs 1999). In beiden Statistikverfahren wurde ein Ergebnis von $p < 0,05$ als signifikant gewertet.

Die Referenzwerte zur Abgrenzung von Untergruppen entstammen einer Studie mit insgesamt 330 gesunden Probanden, die unter identischen Bedingungen, d.h. von dem gleichen Untersucher mit dem gleichen Sonographiegerät, durchgeführt worden war

(Berg et al. 1999a). Für die Patientenstudie wurde eine altersangepasste Gruppe (n=30) aus dem gesunden Kollektiv rekrutiert und die obere Standardabweichung (0,19 cm²) ihrer Messwerte als Grenze für Substantia nigra-Hyperechogenität übernommen. In der Seniorenuntersuchung kam die 90. Perzentile hyperechogener SN-Flächen der gesunden Population (0,25 cm²) als Grenzwert für einen eindeutig auffälligen Substantia nigra-Befund zur Anwendung.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenstudie

3.1.1. Demographische Daten

Die transkranielle Sonographie war bei zehn von 112 Patienten aufgrund eines unzureichenden temporalen Schallfensters nicht durchführbar; diese Gruppe wurde aus der Studie ausgeschlossen. Die restlichen 102 Patienten (60 Männer, 42 Frauen) wiesen ein breites Altersspektrum auf (jüngster Patient 29, ältester Patient 87, Median 64 (54; 71) Jahre) und waren seit durchschnittlich 6 (3; 10,5) Jahren (vom Zeitpunkt der Erstdiagnose an) erkrankt.

3.1.2. Neurologischer Befund

In der neurologischen Untersuchung (Zusammenfassung der Befunde: s. Anhang 6.9) wurde ein Punktwert von 16 (12; 21) für die Columbia University Rating Scale (CURS) und von 2 (2; 2,5) auf der Hoehn&Yahr-Skala festgestellt; eine Seitenbetonung der Symptomatik fand sich in 43 Fällen rechts und in 49 Fällen links. 23 Patienten wiesen ein tremordominantes Erkrankungsmuster, 31 Patienten eine vorwiegend rigide-akinetische und 48 Patienten eine dem Äquivalenztyp zuzuordnende Symptomatik auf. Zu den häufigsten vegetativen Symptomen zählten Obstipation (27 Betroffene), Hyperhidrosis (25 Patienten), Sialorrhoe und Seborrhoe (19 bzw. 16 Betroffene); 24 Patienten berichteten darüber hinaus von gestörtem Geruchsempfinden; 41 Patienten litten unter Depressionen.

Als Spätkomplikationen hatten sich On/Off-Fluktuationen bei 23 Betroffenen durchschnittlich 7 (5,5; 10,5) Jahre nach Erstdiagnose eingestellt; Dyskinesien hatten sich nach 7,5 (5,8; 11,3) und Freezing nach 13 (8; 13) Jahren bei 20 bzw. fünf Patienten manifestiert.

3.1.3. Transkranielle Sonographie

Bei 102 Patienten erwies sich das temporale Schallfenster ausreichend durchlässig, um die mesenzephalen Strukturen darzustellen und hyperechogene Bereiche der Substantia nigra (SN) einzugrenzen. Die Flächenbestimmung dieser Areale ergab durchschnittlich 0,24 (0,21; 0,28) cm²; davon rechtsseitig 0,24 (0,21; 0,27) cm² und linksseitig 0,25 (0,21; 0,28) cm². Die kontralateral zur klinisch stärker betroffenen Körperhälfte gelegene Seite des Hirnstammes wies signifikant größere echogene Areale im Vergleich

zur ipsilateralen Seite auf (SN kontralateral 0,25 [0,23; 0,28] cm² - SN ipsilateral 0,23 [0,2; 0,26] cm²; U-Test: p<0,01).

Keine wesentlichen Unterschiede ergaben sich im Vergleich zwischen Äquivalenztyp (SN rechts 0,24 [0,22; 0,28] cm² / SN links 0,25 [0,21; 0,28] cm²), tremordominantem Erkrankungsmuster (SN rechts 0,24 [0,21; 0,26] cm² / SN links 0,26 [0,23; 0,28] cm²) und rigide-akinetischem Typ (SN rechts 0,23 [0,19; 0,26] cm² / SN links 0,23 [0,21; 0,26] cm²) (U-Test: p>0,05 für alle Gruppen).

Die Ultraschallbefunde von Ventrikeln und Basalganglien (Tabelle 2, s. Anhang) wurden im Rahmen des standardisierten Untersuchungsverfahrens erhoben, wegen ihrer für die Fragestellung untergeordneten Bedeutung aber nicht detailliert in die statistischen Analysen einbezogen. Als Nebenbefund ergab sich lediglich ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen Ventrikelweite und Alter der Patienten (Spearman-Rangkorrelation: r=0,608; p<0,01;).

Insgesamt lagen die Substantia nigra-Meßwerte der Patienten deutlich über denen der altersangepaßten Kontrollgruppe, deren hyperechogene Areale im Median 0,12 cm² (unteres bzw. oberes Quartil 0,08 bzw. 0,15 cm²) umfassten (Berg et al. 1999a). Die obere Standardabweichung der Referenzwerte lag bei 0,19 cm² und wurde als Bezugspunkt für die Patientengruppierung definiert. Von 102 Patienten wiesen 94 nach dieser Klassifikation mindestens einseitig deutlich hyperechogene, d.h. mehr als 0,19 cm² große Substantia-nigra-Areale auf. Dieses Kollektiv mit deutlichen Hyperechogenitäten war im Vergleich zu den acht Patienten mit bis zu 0,19 cm² großen SN-Flächen zum Zeitpunkt der Untersuchung tendenziell jünger (62,5 [53,3; 70] Jahre gegenüber 75,5 [66,5; 77,5] Jahren; U-Test: p=0,034), aber nicht wesentlich früher erkrankt (Erkrankungsalter 54 [46,5; 63] Jahre in der ersten und 60 [58; 70] Jahre in der zweiten Gruppe; U-Test: p>0,05). Der Vergleich von Krankheitsdauer, Ausprägung der Symptomatik (CURS, Hoehn&Yahr-Skala) und Dosis der L-DOPA-Therapie als Marker für den Schweregrad der Erkrankung erbrachte keine signifikanten Unterschiede in beiden Untergruppen (U-Test: p>0,05 für jeden Parameter). Die sonstige medikamentöse Therapie war aufgrund der geringen Fallzahlen nur deskriptiv-statistisch auswertbar (s. Anhang 6.10). Zum Untersuchungszeitpunkt waren die meisten Patienten (n=74) medikamentös mit L-DOPA eingestellt (durchschnittliche Dosis 350 [200; 600] mg); zu den sonstigen häufig verwendeten Antiparkinson-

Therapeutika zählten Selegilin (n=25), Budipin (n=24), Bromocriptin (n=16) und Amantadin (n=10).

In beiden Kollektiven waren die verschiedenen Erkrankungsmuster (tremordominant, rigide-akinetisch, Äquivalenztyp) etwa gleich häufig vertreten; auch der Anteil der von Depression Betroffenen war mit 37,5% bzw. 40,4% nahezu identisch. Vegetative Beschwerden sowie Fluktuationen, Dyskinesien und Freezing traten in der Gruppe mit hyperechogenen Arealen über 0,19 cm² häufiger auf; diese motorischen Spätkomplikationen waren jedoch (bezogen auf die Krankheitsdauer) nicht signifikant früher als in der Gruppe mit geringerer Echogenität eingetreten.

3.1.4. Anamnestische Daten

Die Anamnese (s. Anhang 6.11) erfasste als neurologische Nebendiagnosen essentiellen Tremor in acht Fällen, Demenz bei drei Patienten, Schlaganfall bei zwei und Polyneuropathie bei einem Patienten. Eine frühere Neuroleptikaeinnahme wurde von einem Patienten angegeben. Infektionen mit systemischen oder zerebralen Auswirkungen (Borreliose, Meningitis, Malaria und virale Krankheiten) wurden von 31 Befragten erwähnt; 21 Patienten erinnerten sich an geschlossene Schädel-Hirn-Traumata unterschiedlicher Schweregrade. Als sonstige Vorerkrankungen wurden im Wesentlichen endokrine Störungen (Diabetes mellitus in fünf Fällen und Schilddrüsenerkrankungen bei 17 Patienten) genannt. 22 Patienten gaben Nikotinkonsum an (durchschnittlich 10 [5; 12,8] packyears; ein packyear entspricht der Anzahl der täglich gerauchten Zigarettenpäckchen multipliziert mit der Dauer des Konsums in Jahren); drei Patienten konsumierten mindestens zwei alkoholische Getränke pro Tag. Die Frage nach dem Ernährungsstil ergab keine wesentlichen Besonderheiten. Eine positive Familienanamnese fand sich für Parkinson-Symptomatik in 16 Fällen, für Essentiellen Tremor bei 28 Befragten und für Depression bzw. Demenz in zehn bzw. acht Fällen.

3.1.5. Epidemiologie

Epidemiologische Daten konnten bei 90 der 102 Patienten erhoben werden (s. Anhang 6.12). Die meisten (n=75) waren in Deutschland (überwiegend in Bayern und angrenzenden Bundesländern) geboren, zwölf Patienten stammten aus Osteuropa und einer aus China. Die Herkunft der Eltern der Patienten war im wesentlichen identisch

und wurde daher nicht in die Tabelle aufgenommen. Knapp zwei Drittel (n=59) der Personen hatten den Großteil ihres Lebens in ländlicher Umgebung verbracht; zehn Befragte hatten längere Zeit (mehr als zwei Monate) im Ausland gelebt, davon vier in außereuropäischen Ländern (Afrika, China, Uruguay, USA). Kriegsteilnahme und Hungerzeiten wurden von 16 bzw. 19 Patienten angegeben. Mehr als die Hälfte aller Patienten (n=52) hatten Umgang mit Toxinen, darunter 41 mit Substanzen aus der Gruppe der Pestizide, Herbizide und Holzschutzmittel; mit Lacken und Lösungsmitteln hatten 16 und mit Schwermetallen inklusive Quecksilber acht Patienten Kontakt.

Die anamnestisch erhobenen Daten wurden hinsichtlich möglicher Zusammenhänge mit Erkrankungsalter, CURS, Hoehn&Yahr-Skala sowie Substantia nigra-Echogenität untersucht. Dabei ergab sich kein Unterschied zwischen Patienten mit ländlichem und solchen mit städtischem Lebensumfeld; ebensowenig hatten Toxinexposition oder Nikotinkonsum Einfluss auf die obengenannten Parameter (U-Test: $p>0,05$). Ein Zusammenhang zwischen Vorerkrankungen oder positiver Familienanamnese für Parkinson oder Essentiellen Tremor und Krankheitsbeginn, -progression sowie sonographisch gemessenen Werten ließ sich ebenfalls nicht nachweisen (U-Test: $p>0,05$). Ebenso war keine Korrelation mit Persönlichkeitsmerkmalen erkennbar; die Ergebnisse des Freiburger Persönlichkeitsinventars sind im einzelnen im Anhang 6.13 aufgelistet.

3.2. Seniorenstudie

3.2.1. Demographische Daten

Insgesamt 93 ältere Personen erklärten sich zur Teilnahme an der Seniorenstudie bereit. Fünf Probanden entsprachen nach der Anamneseerhebung nicht den Einschlusskriterien (in vier Fällen aufgrund des Alters, in einem Fall wegen Verdacht auf ein Gilles-de-la-Tourette-Syndrom); weitere elf Personen mussten aufgrund eines für die transkraniale Sonographie undurchlässigen temporalen Schallfensters von der Studie ausgeschlossen werden. Die verbliebenen 77 Probanden, zwölf Männer und 65 Frauen, waren zwischen 62 und 95 Jahren alt (Median 77 Jahre; unteres / oberes Quartil 71 bzw. 83 Jahre).

3.2.2. Neurologischer und neuropsychologischer Befund

Anzeichen von Rigor, Tremor und Bradykinese als Kardinalsymptome des Parkinson-Syndroms lagen im Zentrum des Interesses der neurologischen Untersuchung. Bei annähernd einem Drittel der Probanden wurde ein diskret bis deutlich erhöhter Muskeltonus festgestellt, der in sieben Fällen das Armmitschwingen auf der betroffenen Seite sichtbar reduzierte und bei zwei Personen das Aufstehen aus dem Sitzen ohne Zuhilfenahme der Arme erschwerte. Die Symptomatik betraf in 14 Fällen die rechte, in acht Fällen die linke Körperhälfte; bei drei Probanden war keine Seitenbetonung nachzuweisen. Bradykinese und Ruhetremor waren bei jeweils einer Person linksbetont und Ruhe- sowie Haltetremor ohne Lateralisation bei einem bzw. zwei Probanden zu beobachten.

Auf den Skalen CURS und UPDRS wurden Werte zwischen 0 und 18 bzw. 21 erreicht; die Mediane und Quartile lagen jeweils bei 1 (0; 4) Punkten. Bei acht Probanden summierten sich die Werte auf beiden Skalen auf über 10 Punkte; dabei entsprach die Symptomatik in zwei Fällen den klinischen Kriterien einer Parkinson-Krankheit (UK Parkinson's disease brain bank criteria in: Hughes et al., 1992). Die CURS- und UPDRS-Scores standen in keiner Korrelation zum Alter der Probanden (Spearman-Rangkorrelation: $p > 0,05$). Unabhängig vom Alter war auch die Gehzeit von durchschnittlich 24 (21,8; 32,3) Sekunden für 30 Meter und die Anzahl der Wendeschritte (Median 3; unteres /oberes Quartil 2 bzw. 4 Schritte) (Spearman-Rangkorrelation jeweils $> 0,05$). Da die Wendeschrittzahl nur bei einem Teil der Probanden ($n=21$) dokumentiert werden konnte, kam sie für weiterführende statistische Berechnungen nicht in Betracht.

Die Frequenz der Fingertippbewegungen (Tapping) betrug rechts durchschnittlich 112 (95,5; 125), links 101 (89; 111) Kontakte in 32 Sekunden; beim Fußtapping wurden rechts 103 (92,5; 116) und links 102 (90; 116,5) Tippbewegungen registriert. Bei der Pegboard-Untersuchung betrug die Anzahl korrekt eingesetzter Stifte für die rechte Hand 12 (10; 13) und für die linke Hand 11 (10; 13). Alle Motoriktests zeigten eine signifikante Altersabhängigkeit mit negativen Korrelationskoeffizienten (Handtapping: $r = -0,25$; Fußtapping: $r = -0,21$; Pegboard: $r = -0,56$; $p < 0,01$).

Kognitive Funktionen wurden anhand von H/T-Test und Mini-Mental-Test untersucht. Im H/T-Test wurden in der ersten Minute 8 (6; 11) und in der zweiten Minute 5 (3; 7) Substantive korrekt generiert; der Mini-Mental-Test (MMT) wurde mit durchschnittlich

28 (27; 29) Punkten bewertet. In beiden Tests zeigten sich mit steigendem Alter signifikant abnehmende kognitive Leistungen (H-T-Test: $r = -0,43$; MMT: $r = -0,34$; $p < 0,01$); 13 Probanden wiesen mit 25 oder weniger Punkten im Mini-Mental-Test leichte bis mittelgradige ($n=2$) Beeinträchtigungen der mentalen Leistung auf.

Die neurologischen und neuropsychologischen Befunde sind gemeinsam mit den sonographisch bestimmten Werten zusammenfassend im Anhang 6.14 aufgeführt.

3.2.3. Transkranielle Sonographie

Bei 77 Senioren war der präaurikuläre Anteil des Os temporale ausreichend schalldurchlässig für eine Darstellung der mesenzephalen und supratentoriellen Gehirnstrukturen. Die Messung der Fläche hyperechogener Substantia nigra-Areale ergab rechts $0,14$ ($0,11$; $0,19$) cm^2 und linksseitig $0,15$ ($0,11$; $0,18$) cm^2 ; diese Werte standen in keiner Korrelation zum Alter der Probanden (Spearman-Rangkorrelation: $p > 0,05$). Um die Reliabilität der Messungen zu prüfen, wurden die Ultraschalluntersuchungen in 30 Fällen von einem unabhängigen, sonographisch erfahrenen Teammitglied wiederholt. Die Substantia nigra-Meßwerte beider Untersucher betrugen durchschnittlich $0,14$ ($0,11$; $0,19$) (Untersucher 1) und $0,15$ ($0,12$; $0,18$) cm^2 (Untersucher 2) und erwiesen sich angesichts der geringen Größe der zu messenden Struktur als ausreichend reproduzierbar (Korrelationskoeffizient von Bravais / Pearson $= 0,75$; $p < 0,01$).

Zehn Senioren (d.h. 13% des Probandenkollektivs) wiesen mindestens einseitig deutlich hyperechogene Substantia nigra-Flächen auf, wobei als Grenzwert für deutliche Hyperechogenität $0,25$ cm^2 , die 90. Perzentile der Messwerte der Normalbevölkerung (Berg et al., 1999), festgesetzt wurde. Diese Gruppe hatte im Vergleich zu den 67 Probanden ohne Substantia nigra-Auffälligkeiten signifikant höhere CURS- und UPDRS-Scores (U-Test: $p < 0,01$), jedoch keine wesentlich schlechteren Ergebnisse in den Motoriktests (Pegboard, Hand- und Fußtapping; U-Test: $p > 0,05$). Hinsichtlich des Alters ergab sich kein signifikanter Unterschied beider Untergruppen (U-Test: $p > 0,05$).

Bei der Untersuchung von Zusammenhängen zwischen Substantia nigra-Befunden und motorischen sowie neuropsychologischen Parametern ergab sich ein ähnliches Bild: Mit der Größe hyperechogener Areale positiv korreliert waren CURS und UPDRS (Spearman-Rangkorrelation: $r = 0,452$ bzw. $0,432$; $p < 0,01$) sowie die Gehzeit pro 30 Meter (Spearman-Rangkorrelation: $r = 0,313$; $p < 0,05$); zusätzlich ergab sich zwischen

Substantia nigra-Meßwerten und Handtapping eine negative Korrelation mit dem Signifikanzniveau 0,05 (Spearman-Rangkorrelation: $r = -0,168$). Fußtapping, Pegboard und neuropsychologische Tests erwiesen sich als unabhängig von der Substantia nigra-Echogenität.

Probanden mit klinischen Anzeichen einer Parkinson-Symptomatik hatten signifikant größere hyperechogene SN-Flächen als klinisch unauffällige Studienteilnehmer (U-Test: $p < 0,01$), ohne dass bei den Betroffenen ein signifikanter Unterschied zwischen dem Symptom ipsilateral bzw. kontralateral gelegener Substantia nigra nachweisbar war (U-Test: $p > 0,05$). Die statistische Aussagekraft dieser Daten ist jedoch angesichts der geringen Größe dieser Subgruppe ($n=2$) limitiert.

Während die Substantia nigra-Echogenität sich als unabhängig vom Alter der Probanden erwies, ließ sich für die ebenfalls sonographisch bestimmte Ventrikelweite (wie auch in der Patientenstudie) ein signifikant positiver Zusammenhang nachweisen (Spearman-Rangkorrelation: $r = 0,303$; $p < 0,01$). Für die Seitenventrikel ergaben sich durchschnittliche Werte von rechts 1,8 (1,55; 2) cm und links 1,8 (1,5; 1,9) cm sowie 0,6 (0,5; 0,8) cm für den Dritten Ventrikel. Mit zunehmender Ventrikelweite verschlechterten sich die in Mini-Mental-Test und H-/T-Test erfassten kognitiven Funktionen signifikant (Spearman-Rangkorrelation: $r = -0,4$ bzw. $-0,34$; p jeweils $< 0,01$). Bei etwa 17 % der Probanden wurden als Nebenbefund hyperechogene Basalganglien dokumentiert; dieser Befund war altersunabhängig (U-Test: $p > 0,05$).

3.2.4. Epidemiologie und anamnestische Daten

Alle 77 Probanden machten anhand eines standardisierten Fragebogens Angaben zu Herkunft, Lebensumfeld, Toxinexposition, Vorerkrankungen und Familienanamnese (s. Anhang 6.15). Die Mehrheit der Befragten ($n=61$) war in Deutschland geboren; fünfzehn Personen stammten aus Osteuropa und ein Proband aus Brasilien. Mehr als die Hälfte ($n=38$) hatten ihr Leben überwiegend in städtischer Umgebung verbracht, 30 Personen entstammten einem ländlichen Umfeld; bei den restlichen neun Befragten war keine eindeutige Zuordnung möglich. Probanden aus ländlicher Umgebung hatten im Vergleich zu Personen aus urbanem Umfeld größere hyperechogene Substantia nigra-Flächen und niedrigere Tippfrequenzen beim Handtapping (U-Test: $p = 0,02$ bzw. $0,01$); signifikante Unterschiede hinsichtlich der übrigen neurologischen und motorischen

Parameter (CURS, UPDRS, Pegboard, Fußtapping, Gehzeit) sowie hinsichtlich des Alters ließen sich nicht nachweisen.

Umgang mit Pflanzenschutzmitteln und Lösungsmitteln wurde von insgesamt fünf Befragten zu Protokoll gegeben, die alle der Gruppe ohne auffällige Substantia nigra-Echogenität zuzuordnen waren. Ein statistischer Zusammenhang mit Ultraschallbefund sowie klinischen Parametern war nicht herstellbar. Der Anteil der ehemaligen oder noch aktiven Raucher lag im Gesamtkollektiv bei etwa 20%, in der Gruppe mit deutlicher Hyperechogenität bei 10%. Der Nikotinkonsum hatte mit Ausnahme einer höheren Handtapping-Frequenz (U-Test: $p < 0,01$) ebenfalls keinen Einfluß auf die Skalen- und Messwerte.

Anamnestisch erfasst wurden Erkrankungen des ZNS, insbesondere cerebrovaskuläre Ereignisse, frühere Schädel-Hirn-Traumata und psychiatrische Erkrankungen, bei 18% der Probanden, endokrinologische Krankheiten bei ca. einem Drittel und kardiovaskuläre Probleme bei 60% der Befragten. Vier Personen, die Hälfte davon aus der Gruppe mit hyperechogener Substantia nigra, hatten Angehörige mit Parkinson-Erkrankung; acht Probanden (alle ohne auffälligen Ultraschallbefund) wiesen eine positive Familienanamnese hinsichtlich Essentiellem Tremor auf. Weder Vorerkrankungen noch Familienanamnese ließen sich in einen statistischen Zusammenhang mit CURS, UPDRS, Motoriktests oder Substantia nigra-Echogenität bringen.

4. Diskussion

4.1. Patientenstudie

In der vorliegenden Studie konnten mit Hilfe der transkraniellen Sonographie quantitative Aussagen über die Echogenität der Substantia nigra bei insgesamt 102 Patienten mit klinisch gesichertem Morbus Parkinson erhoben werden. Mit einer durchschnittlichen Fläche hyperechogener Areale von $0,24 \text{ cm}^2$ lagen die Substantia nigra-Messwerte der Patienten deutlich über dem Median der altersangepassten gesunden Kontrollgruppe ($0,12 \text{ cm}^2$); 92% der Patienten hatten einen oberhalb der Standardabweichung der Kontrollgruppe liegenden Messwert. Diese Ergebnisse bestätigen eindrücklich die in einer früheren Fall-Kontroll-Studie beschriebene Beobachtung, dass strukturelle Veränderungen der Substantia nigra bei Parkinson-Patienten als Anhebung der Echogenität im transkraniellen Ultraschall sichtbar gemacht werden können (Becker et al. 1995). Der Anteil an Patienten mit hyperechogener Substantia nigra lag in letztgenannter Studie bei 40% (im Vergleich zu 6% in der Kontrollgruppe); die Sonographie erwies sich damals als hoch spezifisch, aber gering sensitiv hinsichtlich der Darstellung von Substantia nigra-Veränderungen. Das verbesserte Auflösungsvermögen moderner Ultraschallgeräte und die damit verbundene Möglichkeit, anstelle der früher verwendeten semiquantitativen Bestimmung von Signalintensitätsstufen durch Messung der Fläche hyperechogener Areale quantitative Aussagen treffen zu können, hat zu der hier beschriebenen Detektion eines wesentlich höheren Prozentsatzes an Auffälligkeiten der Substantia nigra beigetragen.

Eine Korrelation der sonographischen Befunde mit Schwere (quantifiziert durch Medikamentendosis, CURS, Hoehn&Yahr-Skala) oder Dauer der Erkrankung lässt sich im Gegensatz zu früheren Ergebnissen (Becker et al. 1995) nicht reproduzieren; darüber hinaus sind keine wesentlichen Unterschiede im Vergleich klinischer Subtypen (Äquivalenztyp, tremordominanter und rigide-akinetischer Typ) festzustellen. Signifikant ist hingegen der Unterschied zwischen den ipsi- und kontralateral zur klinisch stärker betroffenen Körperhälfte gelegenen Substantia nigra-Messwerten im Sinne von kontralateral größeren echogenen Arealen; die Lateralisation der Symptomatik hat demzufolge ein sonographisch nachweisbares Korrelat in der dazugehörigen Hirnstammhälfte.

Im Vergleich zwischen Patienten mit hyperechogener Substantia nigra und Patienten mit unauffälligem Sonographie-Befund zeigt sich kein signifikanter Unterschied

hinsichtlich Erkrankungsalter, Krankheitsdauer oder Zeitraum bis zum Eintritt von motorischen Spätkomplikationen. Ebenso wenig sind Unterschiede in der Ausprägung der Symptomatik oder ein Überwiegen einzelner klinischer Subtypen in den Untergruppen nachweisbar. Eine definitive Aussage zu diesen Fragestellungen ist allerdings aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit unauffälligem Ultraschallbefund (n=8) nicht möglich.

Eine tendenzielle Ungleichverteilung wird beim Vergleich der beiden Patientenkollektive bezüglich vegetativer Beschwerden und Fluktuationen, Dyskinesien und Freezing deutlich: Der Prozentsatz der betroffenen Personen ist, bei gleichzeitig jüngeren Alter, in der Gruppe mit hyperechogener Substantia nigra höher als im Vergleichskollektiv. Dieser Befund kann als Ausdruck verstärkter Alteration des nigrostriatalen Systems interpretiert werden, was sich u.a. in einem früheren Erkrankungsbeginn und längeren Verlauf manifestieren kann, wobei die Aussagekraft wiederum limitiert ist durch den geringen Umfang der Vergleichsgruppe.

Zusammengefasst lassen die vorliegenden Daten keinen Zusammenhang zwischen Ultraschallbefund und Verlaufsparemern der Parkinson-Erkrankung erkennen, bestätigen jedoch die grundsätzliche Korrelation zwischen funktioneller Störung und Hyperechogenität der Substantia nigra. Als Ursache für die angehobene Signalintensität kommen sowohl Veränderungen der Gewebsstruktur (Montine et al. 1995) als auch eine Akkumulation von Spurenelementen im Rahmen von Degenerationsprozessen in Frage: Eine zentrale Rolle nimmt hierbei nach neueren Forschungsergebnissen die Einlagerung von Eisen ein. Tierexperimentell wurde eine dosisabhängige Echogenitätssteigerung durch stereotaktische Injektion von Eisen in die Substantia nigra von Ratten nachgewiesen (Berg et al. 1999b) und die positive Korrelation von Eisengehalt und Hyperechogenität in humanen Autopsiepräparaten (Berg et al. 2002) bestätigt.

Unter pathophysiologischen Gesichtspunkten ist es plausibel, dass die Eisenakkumulation wahrscheinlich eine Schlüsselposition bei der Erklärung des Zusammenhanges zwischen Hyperechogenität und erhöhter Vulnerabilität der Substantia nigra einnimmt, da Eisenionen als potentieller Katalysator bei der Formation von Freien Radikalen (Sofic et al. 1988; Youdim et al. 1989, Jenner et al. 1992) einen entscheidenden Faktor für oxidativen Stress darstellen. Darüber hinaus tragen weitere Besonderheiten des Katecholaminstoffwechsels zum erhöhten zelltoxischen Potential innerhalb der Substantia nigra bei: Dopamin wird normalerweise über die

Monoaminoxidase B (MAO-B) abgebaut, wobei als Zwischenprodukt u.a. Wasserstoffperoxid entsteht, und weist daneben die Tendenz zur Autooxidation auf. Zusätzlich wirkt das in der Substantia nigra vorhandene Neuromelanin, selbst ein Polymer aus Abbauprodukten des Katecholaminstoffwechsels, aufgrund seiner Chelatoreigenschaften einerseits neuroprotektiv, ist andererseits jedoch möglicherweise als Ort der Interaktion zwischen freien Radikalen und Eisenionen an der Bildung weiterer freier Radikaler (insbesondere hochreaktiver Hydroxyl-Ionen durch die Fenton-Reaktion, vgl. S. 2) und damit einer Zunahme des oxidativen Potentials beteiligt (Ben-Shachar et al. 1993; Gerlach et al. 1994). Durch Lipidperoxidation von Zellmembranen, Störung mitochondrialer Transportprozesse, Aktivierung von Proteasen sowie Modifikation von Proteinen und Nukleinsäuren setzen hochreaktive Sauerstoffradikale Prozesse in Gang, die eine Störung der Zellintegrität und letztlich den Zelltod zur Folge haben (Youdim et al. 1993).

Ungeklärt ist bisher, welche Mechanismen der für den oxidativen Stress bedeutsamen Eisenakkumulation zugrunde liegen. Möglicherweise sind Störungen der Eisenhomöostase mit daraus resultierender Entstehung freier (reaktiver) Eisenionen auf verschiedenen Ebenen des Zellstoffwechsels (Aufnahme, Speicherung, Metabolisierung, Freisetzung) ursächlich beteiligt (Übersicht bei Berg et al. 2001). Rezente Forschungsergebnisse sprechen für eine genetische Komponente, da für einige am Eisenstoffwechsel beteiligten Proteine eine Assoziation von bestimmten Genpolymorphismen und Parkinson-Krankheit nachgewiesen werden konnte (Borie et al. 2002; Hochstrasser et al. 2004; Thomas et al. 2004).

Neben einem erhöhten oxidativen Potential sind für die Entstehung des selektiven Zellunterganges in der Substantia nigra wahrscheinlich weitere Faktoren notwendig, zumal unter physiologischen Bedingungen der Bildung von freien Radikalen ausreichende enzymatische Kompensationsmöglichkeiten gegenüberstehen. Eine Überlastung von Detoxifikationsmechanismen durch exogene oder endogene Toxine oder ein genetisch determinierter Defekt der Entgiftungskapazität könnten hier eine entscheidende Rolle spielen. Impulse für die Entwicklung der Theorie exogen bedingter Schäden der Substantia nigra gingen von der Entdeckung aus, dass der Konsum von MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin), einer Verunreinigung in einem synthetischen Morphinpräparat, bei Drogenabhängigen zu Parkinson-ähnlichen Symptomen führte (Langston et al. 1983). Es konnte gezeigt werden, dass MPTP über

die MAO-B zu einem neurotoxischen Metaboliten oxidiert und durch einen spezifischen Transporter in dopaminerge Neuronen aufgenommen wird, wo es über die Hemmung der mitochondrialen NADH-Dehydrogenase zum Zelltod führen kann (Hellenbrand et al. 1993). Zahlreiche potentielle Neurotoxine wurden seither auf einen möglichen Zusammenhang mit der Pathogenese der Parkinson-Krankheit untersucht.

Möglicherweise besteht bei Parkinson-Patienten eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber exogenen oder endogenen Toxinen aufgrund genetisch determinierter mangelhafter Entgiftungskapazität. Molekulargenetische Untersuchungen konnten bei einigen Patienten Mutationen in verschiedenen Enzymsystemen, unter anderem einen Defekt der Debrisoquin-Hydroxylation (eine Funktion des hepatischen Cytochrom-P450-Detoxifikationssystems / Barbeau et al. 1987) sowie eine MAO-B-Variante (Kurth et al. 1993) nachweisen. Der Befund einer signifikanten Verminderung von reduziertem Glutathion (GSH) in der Substantia nigra von Parkinson-Patienten (Riederer et al. 1989) kann ebenfalls als Ausdruck einer Störung von Detoxifikationsmechanismen interpretiert werden, da die Elimination von H_2O_2 im Gehirn im wesentlichen über die Glutathion-Peroxidase mit GSH als geschwindigkeitsbestimmendem Substrat erfolgt.

Vor der Einführung molekulargenetischer Methoden wurde die Rolle genetischer Einflüsse auf die Entstehung der Parkinson-Krankheit anhand zahlreicher Familien- und Zwillingsstudien sowie epidemiologischer Erhebungen untersucht (Übersicht bei Hellenbrand et al. 1993; Ben-Shlomo et al. 1995). Es existieren Fallberichte familiärer Häufung mit Anhaltspunkten für autosomal-dominante Vererbung mit unvollständiger Penetranz (Golbe et al. 1990; Lazzarini et al. 1994); andere Autoren beschrieben Stammbäume mit rezessiver Transmission (Roy et al. 1983). Während einige Studien keine erhöhte Prävalenz von Sekundärfällen in der Verwandtschaft von Betroffenen im Vergleich zur Normalbevölkerung nachweisen konnten (Martin et al. 1973; Alonso et al. 1986), belegen rezente Daten einer großen Familienstudie ein relatives Erkrankungsrisiko von 1,71 für die Angehörigen von Parkinson-Patienten (Rocca et al. 2004). Da eine Häufung von Sekundärfällen innerhalb der Familie insbesondere bei Patienten, die vor dem 40. Lebensjahr erkrankt waren, festgestellt wurde (Ludin et al. 1989), ist nicht auszuschließen, dass es sich bei dieser Subgruppe (sog. Early-onset-Fälle) um eine eigene Entität handelt. Angesichts der oft widersprüchlichen Resultate der aufgeführten Familien- und Zwillingsstudien ist kritisch anzumerken, dass die

Vergleichbarkeit der Daten aufgrund von methodischen Unterschieden, beispielsweise divergierenden diagnostischen Kriterien, erschwert ist und Verzerrung durch Selektion nicht auszuschließen ist (Hellenbrand et al. 1993).

Die Erforschung von Zusammenhängen zwischen Parkinson-Krankheit und positiver Familienanamnese für andere neurologische Störungen erbrachte Hinweise auf eine Assoziation mit familiärem essentiellen Tremor (Viergge et al. 1994); andere Autoren argumentieren mit neuropathologischen Befunden gegen diese Theorie (Pahwa et al. 1995). Widersprüchlich war zunächst auch die Datenlage bei Zwillingsstudien: Beim Vergleich homozygoter und heterozygoter Zwillingsgeschwister von Parkinson-Patienten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der klinischen Konkordanz (Ward et al. 1983; Viergge et al. 1992); mit Hilfe der PET konnte jedoch bei asymptomatischen Zwillingsgeschwistern von Betroffenen eine erhöhte Inzidenz subklinischer Anomalien der Substantia nigra sichtbar gemacht werden (Burn et al. 1992). In einer neueren Studie wurde mittels PET eine mindestens subklinische Dysfunktion des dopaminergen Systems bei 75% der eineiigen und 22% der zweieiigen Zwillingsgeschwister von Parkinson-Patienten nachgewiesen, was die Theorie einer starken genetischen Komponente untermauert (Piccini et al. 1999).

Für die vorliegende Studie wurde bei insgesamt 90 Parkinson-Patienten die Familienanamnese erfasst und auf mögliche Zusammenhänge mit Sonographiebefund oder Parametern des Krankheitsverlaufes untersucht. Von den Befragten hatten 18% mindestens ein von der Parkinson-Krankheit betroffenes Familienmitglied und 31% eine positive Familienanamnese für essentiellen Tremor, wobei im Vergleich mit Patienten ohne positive Familienanamnese keine Unterschiede hinsichtlich Substantia nigra-Echogenität, Schwere und Dauer der Erkrankung nachweisbar waren. Da die Daten rein anamnestisch erhoben wurden und nicht durch Untersuchung der angegebenen Verwandten verifiziert werden konnten, ist mit Fehlbewertungen, insbesondere bei der Angabe von essentiellen Tremor, zu rechnen. Unter Einbeziehung dieser Relativierung bestätigen die vorliegenden Ergebnisse die aus Fall-Kontroll-Studien bekannte, im Vergleich zur Normalbevölkerung zwei- bis vierfach erhöhte Wahrscheinlichkeit eines Parkinson-Patienten, einen ebenfalls von dieser Krankheit betroffenen Verwandten zu haben (Übersicht bei Rybicki et al. 1999) und untermauern die Hypothese einer genetischen Komponente bei der Pathogenese der Parkinson-Erkrankung.

Mittlerweile haben Methoden der Molekulargenetik neue Erkenntnisse hinsichtlich der erblichen Determinierung der Parkinson-Krankheit gebracht. Bei Familien mit monogenetisch vererbter Parkinson-Erkrankung konnten fünf verschiedene Gene (α -Synuclein, Parkin, PINK1, DJ-1, LRRK2) identifiziert werden, die in kausalem Zusammenhang mit der Erkrankung stehen (Abou-Sleiman et al. 2004; Zimprich et al. 2004). Durch genomweites Screening in Linkage-Studien und Sib-Pair-Analysen wurde die Entdeckung weiterer, möglicherweise in der Pathogenese bedeutsamer Genloci ermöglicht (Pankratz et al. 2003; Hicks et al. 2002; Scott et al. 2001). Weitere Forschung wird nötig sein, um den Anteil der genetischen Determinierung an der Entstehung der idiopathischen Parkinson-Krankheit einzuschätzen; bislang wird von einem multifaktoriellen Modell mit Interaktion von Genetik und Umwelteinflüssen, ausgegangen (Johnson et al. 1990; Semchuk et al. 1993).

Aussagen über den Einfluss von Umweltfaktoren sind zum einen von der geographischen Verteilung der Inzidenz und Prävalenz, zum anderen von anamnestischen Daten über die Exposition gegenüber potentiellen Neurotoxinen zu erwarten. Beim Vergleich internationaler epidemiologischer Daten steht man erneut vor dem Problem methodischer Unterschiede - von Einschlusskriterien über Erhebungsmethoden bis zu abweichenden Altersstrukturen - welche die regional deutlich differierenden Prävalenzraten (von 31/100.000 in Libyen bis zu 328/100.000 bei der Bevölkerungsgruppe der Parsen in Bombay; Daten zitiert bei Tanner et al. 1996) zumindest teilweise relativieren. Höhere Prävalenzraten in Industrienationen (Übersicht bei Hellenbrand et al. 1993) und Resultate von Migrantenstudien (zitiert bei Ben-Shlomo et al. 1995) lassen dennoch einen Zusammenhang zwischen Parkinson-Krankheit und Industrialisierung (mit daraus möglicherweise resultierender erhöhter Toxinbelastung) plausibel erscheinen. Auch die zeitliche Koinzidenz der Erstbeschreibung durch James Parkinson mit der industriellen Revolution legt einen solchen Zusammenhang nahe; diese Hypothese wird jedoch relativiert durch die aus z.T. weitaus älteren historischen Quellen (u.a. bei Galen) bekannten Beschreibungen von Parkinson-typischen Symptomen (Stern 1989). Weiterhin ist kritisch anzumerken, dass seit der Industrialisierung mit dem Anstieg der Lebenserwartung auch die Inzidenz von „Alterskrankheiten“ gestiegen ist.

Mit der Theorie einer Belastung durch Industrietoxine auf den ersten Blick unvereinbar ist auch die Beobachtung, dass die Prävalenzen in ländlichen Gegenden höher sind als

in urbanem Umfeld (Barbeau et al. 1987; Rajput et al. 1987; Butterfield et al. 1993). Als Ursache hierfür kommen eine erhöhte Exposition gegenüber Pestiziden und Herbiziden (Barbeau et al. 1987) oder der Konsum von Brunnenwasser als Vektor für landwirtschaftlich genutzte Chemikalien, Schwermetalle oder infektiöse Noxen in Frage. In diesem Zusammenhang ist erwähnenswert, dass die selektiv auf die Substantia nigra toxisch wirkende Substanz MPTP (vgl. Seite 28) strukturelle Ähnlichkeit mit Paraquat, einer als Pestizid gebräuchlichen Substanz, besitzt (Langston 1995). Der kausale Zusammenhang zwischen ländlichem Lebensumfeld, Brunnenwasserkonsum, Pestizidexposition und erhöhtem Risiko für eine Parkinson-Erkrankung ist jedoch nicht abschließend geklärt und in einigen Studien nicht nachweisbar (Tanner et al. 1989; Seidler et al. 1996).

Neben den in der Landwirtschaft genutzten Chemikalien wurden Schwermetalle als mögliche Verursacher nigrostriataler Schäden bereits angesprochen. Es gilt als gesichert, dass sekundäre extrapyramidalmotorische Störungen und neuronale Degeneration als Folge einer Exposition gegenüber unterschiedlichen Schwermetallen (insbesondere Mangan und Quecksilber) auftreten können (Übersicht bei Spencer et al. 1995; Gorell et al. 1999). Aufgrund der weiter oben erläuterten Stoffwechself Besonderheiten könnte die Substantia nigra durch das neurotoxische Potential von Schwermetallen, aber auch von zahlreichen anderen in der Industrie verwendeten Substanzen (Lösungsmittel, Kohlenmonoxid, Schwefelkohlenstoff u.a.) besonders gefährdet sein. Nach über 300 Studien (Butterfield et al. 1993) über mögliche Beziehungen zwischen exogenen Chemikalien und idiopathischer Parkinson-Krankheit ist die Datenlage nicht eindeutig, was u.a. durch die Schwierigkeiten einer retrospektiven Erfassung von Expositionen zu erklären ist. Verzerrungen durch Erinnerungslücken oder Überbewertung der Betroffenen, unbekannte Faktoren wie Latenzperiode oder Dosis-Wirkungs-Beziehung und mögliche Fehlinterpretation sekundärer Parkinson-Syndrome stellen denkbare Fehlerquellen dar (Hellenbrand et al. 1993).

Zu den Umwelteinflüssen können neben potentiell neurotoxischen Substanzen auch infektiöse Agenzien gerechnet werden; die Hypothese einer viral bedingten Schädigung der Substantia nigra begründet sich insbesondere auf dem in den 60er Jahren beobachteten sekundären Parkinson-Syndrom als Folge der Enzephalitis-lethargica-Epidemie der Jahre 1918-1926 (Poskanzer et al. 1963). Obwohl die damals diskutierte

Theorie, dass es sich bei „idiopathischen“ Parkinson-Erkrankungen um das Resultat subklinischer Enzephalitis-lethargica-Infektionen handeln könnte, durch die über Jahrzehnte konstant bleibende Inzidenzrate widerlegt wurde, ist grundsätzlich denkbar, dass eine (möglicherweise subklinische oder pränatale) Infektion durch Schädigung der Substantia nigra oder Störung der Blut-Hirn-Schranke die Grundlage für spätere degenerative Prozesse bildet (Elizan et al. 1983; Theorie der pränatalen Influenza-Infektion: Mattock et al. 1988).

Als infektiöses Agens kommen eine Reihe neurotroper Viren in Frage, darunter Masern-, Varizella-, Herpes simplex-, Polio-, Coxsackie-, Influenza- und diverse Enzephalitis-Erreger (Hellenbrand et al. 1993; Pahwa et al. 1995); Serum- und Liquortiterbestimmungen erbrachten hier allerdings keine signifikanten Unterschiede im Vergleich von Parkinson-Patienten und Gesunden (Übersicht bei Tanner et al. 1996). Der Nachweis erhöhter Coronavirus- bzw. Nocardia-Antikörpertiter bei Parkinson-Patienten (Fazzini et al. 1990; Kohbata et al. 1993) – in beiden Fällen handelt es sich um Erreger mit Affinität zu Basalganglien bei bestimmten Tierarten – ist aufgrund geringer Fallzahlen mit Zurückhaltung zu bewerten, stellt aber möglicherweise ein Bindeglied zum ländlichen Lebensumfeld dar.

Ein weiterer kontrovers diskutierter, im weitesten Sinne den Umwelteinflüssen zuzuordnender Faktor ist das Schädeltrauma als mögliche Ursache nigrostriataler Schädigung. Die Daten retrospektiv erhobener Fall-Kontroll-Studien (Stern et al. 1991; Bower et al. 2003) weisen eine positive Assoziation nach, welche in prospektiven Studien (Williams et al. 1991) allerdings nicht bestätigt werden konnte. Es liegt die Vermutung nahe, dass subjektive Erklärungsversuche hinsichtlich der Ursache der eigenen Erkrankung bei Betroffenen zu Verzerrungen in der Rückschau („recall bias“) führen (Tanner et al. 1996). Darüber hinaus ist kritisch anzumerken, dass die Entstehung einer umschriebenen Läsion der Substantia nigra durch ein unspezifisches Trauma nur schwer vorstellbar ist (Ben-Shlomo et al. 1995).

In der vorliegenden Studie wurde die mögliche Assoziation von Umwelteinflüssen und Parkinson-Krankheit anhand eines offen formulierten Fragebogens untersucht. Im einzelnen wurden die Herkunft von Patient und Eltern, Lebensumfeld, Beruf, Hobbies und Toxinexposition (Pestizide, Herbizide, Schwermetalle) sowie Vorerkrankungen und Schädeltraumata bei insgesamt 90 Patienten anamnestisch erfasst und auf mögliche Korrelationen mit Sonographiebefund und Klinik (Erkrankungsalter, CURS,

Hoehn&Yahr-Skala) getestet. Es ließ sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachweisen, wobei aufgrund von retrospektiver Datenerhebung und relativ kleiner untersuchter Fallzahl mit Ungenauigkeiten und Verzerrungen zu rechnen ist. Darüber hinaus ist die Methodik durch weitere Faktoren in ihrer Aussagekraft limitiert: Aus einer unübersehbaren Fülle von Umwelteinflüssen und Lebensstil-bedingten Faktoren kann nur ein sehr begrenztes Spektrum erfasst werden; fehlende Quantifizierbarkeit, Subjektivität der Erinnerung und Interpretationsspielraum, beispielsweise hinsichtlich der Einordnung in städtisches / ländliches Lebensumfeld, erschweren zusätzlich eine exakte Auswertung.

Neben der Erforschung von an der Pathogenese der Parkinson-Krankheit kausal beteiligten exogenen Einflüssen hat die Suche nach Protektivfaktoren in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Da nach heutigem Stand der Forschung oxidativer Stress bei der Zellschädigung des nigrostriatalen Systems eine Schlüsselposition einnimmt, sind über die Nahrung aufgenommene Antioxidantien potentiell geeignet, Beginn oder Progression der Erkrankung hinauszuzögern. Insbesondere die antioxidativ wirksamen Vitamine C und E wurden in zahlreichen Studien untersucht, und es konnte eine negative Assoziation zwischen Vitamin-E-reicher Ernährung und Parkinson-Risiko (Golbe et al. 1988) sowie eine Verzögerung des Krankheitsverlaufes (gemessen am L-DOPA-Bedarf) durch hohe Dosen von Vitamin C und E (Fahn 1988) nachgewiesen werden. Weitere retrospektiv erhobene Daten lieferten ebenfalls Hinweise auf eine dosis-abhängige negative Korrelation zwischen Vitamin-C- bzw. Vitamin-E-Konsum und Erkrankungsrisiko (Cerhan et al. 1994; de Rijk et al. 1997), während andere Autoren keinen Unterschied zwischen Patienten und Kontrollgruppe hinsichtlich des Konsums von Antioxidantien (Tanner et al. 1989) bzw. keine Verzögerung der Krankheitsprogression durch die Vitamin-E-Komponente Tocopherol (DATATOP-Studie, Parkinson Study Group 1993) belegen konnten. Im Gegensatz zu in vitro nachweisbaren neuroprotektiven Effekten war die Wirksamkeit von Vitamin C und E im Tiermodell nicht reproduzierbar (Übersicht bei Gerlach et al. 1996).

Weitere Substanzen mit antioxidativem Potential, beispielsweise Betacarotin, wurden hinsichtlich ihrer Auswirkung auf Erkrankungsrisiko oder -verlauf untersucht, ohne dass ein signifikanter Effekt nachgewiesen werden konnte (Logroscino et al. 1996; Hellenbrand et al. 1996). Hierzu ist kritisch anzumerken, dass retrospektiv erfasste

Daten zur Ernährung i.d.R. schwierig quantifizierbar sind und andererseits die bisherigen prospektiven Studien einen (in Relation zu dem wahrscheinlich protrahierten Nervenzellverlust) zu kurzen Zeitraum erfassen. Denkbar ist, dass ein ausreichend hoher Konsum an Antioxidantien, insbesondere Vitamin E, bei prädisponierten Personen hauptsächlich in der präklinischen Phase als Protektivfaktor wirken könnte.

Zum Thema Neuroprotektion soll an dieser Stelle noch die medikamentöse Therapie Erwähnung finden, obgleich sie in diesem Sinne nicht Gegenstand der vorliegenden Studie war. Wie bereits dargestellt wurde, spielt das Enzym MAO-B eine entscheidende Rolle bei der Entstehung zelltoxischer freier Radikaler im Rahmen des Dopaminmetabolismus. Durch den selektiven MAO-B-Inhibitor Selegilin konnte tierexperimentell eine MPTP-induzierte neuronale Degeneration blockiert werden (Jenner et al. 1986); bei Parkinson-Patienten war unter der Kombinationstherapie mit Selegilin und L-DOPA ebenfalls eine Verzögerung des Zellverlustes in der Substantia nigra nachweisbar (Rinne et al. 1991). Der Einwand, dass dieser Effekt alleine auf einer Einsparung von Levodopa beruhen könnte, wurde widerlegt durch die Beobachtung, dass im Frühstadium der Erkrankung unter Selegilin-Monotherapie eine signifikante Verzögerung der Krankheitsprogression zu erzielen war (DATATOP-Studie, Parkinson Study Group 1993). Aktuell befindet sich ein weiterer MAO-Inhibitor, Rasagilin, in klinischer Erprobung, für den in vitro und im Tiermodell neuroprotektive Eigenschaften nachgewiesen werden konnten (Youdim et al. 2005). Zahlreiche weitere Kandidaten für neuroprotektive Strategien, insbesondere neurotrophe Faktoren und anti-exzitotoxisch wirkende Substanzen (u.a. Dopaminagonisten, Glutamat-Rezeptorantagonisten), sind gegenwärtig Gegenstand intensiver Forschung (Dunnett et al. 1999).

Nachdem in zahlreichen Studien eine negative Korrelation zwischen Rauchen und Parkinson-Erkrankung nachgewiesen werden konnte (Übersicht bei Tanner et al. 1996; Ben-Shlomo 1997), wird der Nikotinkonsum als potentieller Protektivfaktor kontrovers diskutiert. Gegner dieser Hypothese erklären den scheinbaren Zusammenhang mit statistischen Ungenauigkeiten (Beeinflussung durch andere Risikofaktoren) oder mit der Theorie der selektiven Mortalität, d.h. mehr Nichtraucher als Raucher würden das höhere Lebensalter erreichen, in dem die Inzidenz der Parkinson-Krankheit zunimmt (Semchuk et al. 1993). Diese Theorie wird relativiert durch Daten einer follow-up-Studie (Morens et al. 1996), die eine konstant erniedrigte Parkinson-Inzidenz unter Rauchern sämtlicher Altersstufen konstatiert, sowie durch Nachweis von negativer

Assoziation zwischen Zigarettenkonsum und Erkrankung bei „early-onset“-Fällen (Butterfield et al. 1993). Zwillingsstudien weisen unter Patienten weniger Raucher als in der Kontrollgruppe der nicht betroffenen Geschwister nach (Ward et al. 1983), und prospektiv erhobene Daten (Grandinetti et al. 1994; Alves et al. 2004; Metaanalyse bei Allam 2004) beschreiben ebenfalls einen protektiven Effekt des Rauchens, zum Teil mit Dosis-Wirkungs-Beziehung. Tierexperimentell konnte durch Nikotin ein Schutz nigrostriataler Neurone vor MPTP-induzierter Schädigung erzielt werden (Janson et al. 1992), und aktuelle Daten belegen, dass Komponenten des Tabakrauches als MAO-Inhibitoren fungieren und somit neuroprotektive Eigenschaften besitzen (Castagnoli et al. 2004). Eine weitere Theorie erklärt das Überwiegen von Nichtrauchern unter Parkinson-Patienten mit einem besonderen prämorbidem Persönlichkeitsprofil, d.h. einer durch hohes Verantwortungsgefühl, Perfektionismus und Introversion geprägten, „rigiden“ Primärpersönlichkeit (Kondo 1984). Untermuert wird diese Hypothese durch den Nachweis von entsprechenden Persönlichkeitsunterschieden im Vergleich von Patienten mit ihren gesunden Zwillingsgeschwistern (Ward et al. 1983).

Die Erfassung des Persönlichkeitsprofils erfolgte für die vorliegende Studie anhand des Freiburger Persönlichkeitsinventares (FPI-R) nach insgesamt 10 Kriterien (u.a. Lebenszufriedenheit, Leistungsorientierung, Gehemmtheit) und zwei Zusatzskalen (Extraversion, Emotionalität); als potentielle Protektivfaktoren wurden Nikotinkonsum (in packyears) sowie Ernährungsgewohnheiten per Fragebogen dokumentiert. Eine Dominanz bestimmter Charaktereigenschaften oder eine Korrelation von Persönlichkeitsmerkmalen mit Erkrankungsalter, CURS, Hoehn&Yahr-Skala sowie Substantia nigra-Echogenität ist im untersuchten Patientenkollektiv nicht nachweisbar. Ebenso wenig ist ein Zusammenhang zwischen Rauchen und obengenannten klinischen Parametern oder Ultraschallbefund erkennbar; der Anteil der Raucher unter den Patienten entspricht mit 26,5% in etwa dem Prozentsatz an Rauchern in der Gesamtbevölkerung (27,4% laut Mikrozensus des statistischen Bundesamtes 2003; Quelle: <http://www.destatis.de>, Recherche vom 15.7.2004). Da die Frage nach dem Ernährungsstil keine quantifizierbaren Daten erbrachte, ist in dieser Arbeit keine Aussage über mögliche Einflüsse auf Krankheitsbeginn, -ausprägung oder -verlauf möglich. Ebenso wie bei den epidemiologischen Parametern ist die Aussagekraft der vorliegenden Daten wiederum limitiert durch das mit der retrospektiven Erfassung verbundene Risiko des „recall bias“ sowie die vergleichsweise kleine Fallzahl.

4.2. Seniorenstudie

Der genaue Stellenwert von genetischer Prädisposition, Risikofaktoren und protektiven Einflüssen bzw. deren möglicherweise individuelle Interaktion bei der Entstehung der Parkinson-Krankheit konnte bis heute nicht befriedigend geklärt werden; als gesichert gilt jedoch der Zusammenhang zwischen neuronaler Degeneration und Alterungsprozessen bei der Ätiologie der Erkrankung (Calne et al. 1986). Im zweiten Teil der Studie wurde daher ein Kollektiv untersucht, bei dem ein gewisser Verlust an Neuronen durch natürliche Alterung unterstellt werden kann, um der Frage nachzugehen, ob sonographisch darstellbare Auffälligkeiten der Substantia nigra im Alter klinisch manifest werden.

Bei 13% der 77 Probanden (Senioren mit einem Mindestalter von 60 Jahren ohne vorbestehende extrapyramidalmotorische Störungen) war die Substantia nigra im transkraniellen Ultraschall mindestens einseitig deutlich hyperechogen; dieser Prozentsatz liegt weit oberhalb der für diese Altersgruppe zu erwartende Parkinson-Prävalenz von ca. 1,6% (0,6 bis 3,5% für 65-69jährige bzw. 85-89jährige; EUROPARKINSON-Studie, de Rijk et al. 1997). Zu einem ähnlichen Ergebnis waren Berg et al. (1999a) in einer Studie an 330 gesunden Probanden gekommen: Die Prävalenz auffälliger Substantia nigra-Befunde lag hier bei 8,6%, bezogen auf alle Altersstufen, bzw. 9,3% in der Altersgruppe von 60 bis 79 Jahren. In derselben Arbeit wird auf die Übereinstimmung dieser Daten mit der Prävalenz von inzidentellen Lewy Bodies (vgl. S.2) hingewiesen, die in Autopsiebefunden der Substantia nigra bei 3,7 bis 12,5% der asymptomatischen Bevölkerung (von der 5. Lebensdekade an zunehmend) nachweisbar waren (Fearnley et al. 1991). Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass es sich in diesen Fällen um ein präsymptomatisches Parkinson-Stadium handeln könnte, das bei ausreichend langer Lebenszeit klinisch manifest geworden wäre (Gibb et al. 1988).

Ein weiteres Argument für eine solche Interpretation der Sonographiebefunde liefert eine rezente PET-Studie (Berg et al. 2002), die bei klinisch unauffälligen Probanden mit hyperechogener Substantia nigra eine signifikant erniedrigte ¹⁸F-DOPA-Aufnahme im Putamen als Ausdruck einer funktionellen Beeinträchtigung nachweist. Da der Prozentsatz an klinisch unauffälligen Individuen, die eine hyperechogene Substantia nigra aufweisen, mit zunehmendem Lebensalter nur geringfügig steigt (auch in der vorliegenden Studie standen die sonographisch gemessenen Werte in keiner Korrelation

zum Alter der Probanden), spricht vieles dafür, dass die Hyperechogenität der Substantia nigra eine konstitutionell erhöhte Vulnerabilität des nigrostriatalen Systems reflektiert, die, möglicherweise unter dem Einfluss zusätzlicher exogener Faktoren, einen beschleunigten Nervenzelluntergang mit dem Resultat funktioneller Störungen zur Folge haben kann.

In der vorliegenden Studie ist eine Assoziation zwischen funktionellen Beeinträchtigungen der Extrapyramidalmotorik und Substantia nigra-Hyperechogenität bei den untersuchten Senioren in der Tat nachweisbar: Die Scores der Parkinson-Skalen CURS und UPDRS sowie die Gehzeit pro 30 Meter sind altersunabhängig mit der Größe hyperechogener Areale positiv korreliert, und es zeigt sich eine inverse Assoziation zwischen Substantia nigra-Meßwerten und Handtappingfrequenz. Das Spektrum der motorischen Symptome reicht in der Gruppe mit auffälligem Substantia nigra-Befund von subtilen Veränderungen bis zu deutlichen Anzeichen von Rigor, Tremor oder Bradykinese. Möglicherweise handelt es sich hier um motorische Defizite im Sinne von präklinischen Parkinson-Erkrankungen, die bisher als normale Symptome des Alterns fehlinterpretiert wurden.

Bei der Differenzierung zwischen Anzeichen „normaler“ Alterung und Symptomen neurodegenerativer Erkrankungen steht man vor dem Problem, dass in vielen Fällen eine eindeutige Zuordnung nicht möglich sein wird, da ein gewisser Nervenzellverlust und damit verbundene funktionelle Einschränkungen mit dem physiologischen Alterungsprozess assoziiert sind. In der vorliegenden Studie wurden mit steigendem Alter signifikant schlechtere Leistungen in allen Motoriktests sowie in den neuropsychologischen Testverfahren erzielt, wahrscheinlich Anzeichen einer allgemeinen (und unspezifischen) zerebralen Atrophie, als deren morphologisches Korrelat die altersabhängig zunehmende Ventrikelweite interpretiert werden kann.

Wie bereits erwähnt, ist die Hyperechogenität der Substantia nigra selbst sowie die Korrelation von Sonographiebefund und klinischen Symptomen altersunabhängig. Auch ein Vergleich der Untergruppen mit bzw. ohne Substantia nigra-Auffälligkeiten bestätigt signifikant höhere CURS- und UPDRS-Scores in der Gruppe mit Hyperechogenität ohne wesentlichen Unterschied hinsichtlich des Alters. Es ist zu vermuten, dass die Beurteilung nach Parkinson-typischen Diagnosekriterien (CURS, UPDRS) spezifischer ist als die verwendeten Motoriktests und infolgedessen der

Sonographiebefund tatsächlich eine funktionell bedeutsame Alteration des nigrostriatalen Systems repräsentiert.

Die heute verbreitete Hypothese einer multifaktoriellen Genese der Parkinson-Erkrankung postuliert neben einer Prädisposition den Einfluss von exogenen Faktoren. Da Senioren im Laufe ihres Lebens über lange Zeiträume hinweg einer Vielzahl von Umweltfaktoren ausgesetzt waren, ist von der Registrierung entsprechender Daten möglicherweise Aufschluss über potentielle Risiko- oder Protektivfaktoren zu erwarten. Für die vorliegende Arbeit wurden daher Herkunft, Lebensumfeld, Toxinexposition, Vorerkrankungen und Familienanamnese erfasst und auf statistische Zusammenhänge mit Substantia nigra-Echogenität und klinischen Auffälligkeiten untersucht. Abgesehen vom Befund größerer hyperechogener Substantia nigra-Flächen bei Probanden aus ländlicher Umgebung ist keine Korrelation von epidemiologischen Parametern mit Ultraschallbefund oder motorischen Defiziten nachweisbar; auch im Vergleich zwischen den Subgruppen mit bzw. ohne Hyperechogenität lässt sich kein signifikanter Unterschied feststellen. Die Rolle des ländlichen Lebensumfeldes kann anhand der vorliegenden Daten nicht eindeutig bewertet werden, zumal der Kontakt mit Pflanzenschutz- und Lösungsmitteln (ein möglicher Ansatz zur Erklärung des Zusammenhanges zwischen ländlichem Lebensumfeld und erhöhter Parkinson-Inzidenz, vgl. Seite 32) im hier untersuchten Kollektiv ausschließlich in der Gruppe mit unauffälligem Sonographiebefund berichtet wurde.

Angesichts der Existenz einer unübersehbaren Fülle exogener Einflüsse ist der Aussagekraft dieser Studie Grenzen gesetzt, da nur ein kleines Spektrum potentieller Protektiv- oder Risikofaktoren untersucht werden konnte. Darüber hinaus sind retrospektiv erfasste Informationen schwierig zu quantifizieren und können durch Erinnerung verzerrt sein. Letztlich lässt sich anhand der hier erhobenen Daten keine Aussage darüber treffen, welche Einflüsse bei vorbestehender Vulnerabilität des nigrostriatalen Systems zu einer Manifestation der Parkinson-Krankheit führen. Die Diskrepanz zwischen dem Prozentsatz an Senioren mit auffälliger Substantia nigra (13%) und der Prävalenz der Parkinson-Erkrankung in dieser Altersgruppe (0,6 bis 3,5%; de Rijk et al. 1997) lässt viele Fragen offen. Neben möglicherweise nicht erfassten Risiko- oder Protektivfaktoren könnte sie auch auf eine bisher unzureichende Detektion subklinischer Beeinträchtigungen zurückzuführen sein. Es ist denkbar, dass bei Probanden mit hyperechogener Substantia nigra –unter der Voraussetzung einer

ausreichend langen Lebenszeit– längerfristig weitere klinische Symptome bis zum Vollbild der Parkinson-Erkrankung manifest werden könnten.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Die Substantia nigra (SN) von Parkinson-Patienten ist im transkranialen Ultraschallbild charakteristischerweise als hyperechogene Struktur visualisierbar. Auch bei einem Teil der gesunden Population wurde eine Hyperechogenität der SN beobachtet; in dieser Subgruppe konnten mit Hilfe von PET-Untersuchungen funktionelle Beeinträchtigungen des nigrostriatalen Systems nachgewiesen werden. Daraus wurde die Theorie abgeleitet, dass die Hyperechogenität als morphologisches Korrelat einer subklinischen Störung der SN interpretierbar ist.

Ziel der vorliegenden Studie war die Untersuchung potentieller Zusammenhänge zwischen transkranialen Ultraschallbefund und klinischer Manifestation bei Parkinson-Patienten. Darüber hinaus wurden gesunde Senioren in die Studie einbezogen mit der Fragestellung, ob Personen mit hyperechogener SN in fortgeschrittenem Alter funktionelle Störungen der Motorik im Sinne einer Parkinson-Symptomatik entwickeln. Neben der Beurteilung der Aussagekraft transkranialer Sonographiebefunde sollte der Einfluss von Umweltfaktoren auf die Entstehung der Parkinson-Erkrankung analysiert werden, da die Diskrepanz zwischen dem vergleichsweise hohen Prozentsatz auffälliger SN-Befunde und der geringen Prävalenz der manifesten Parkinson-Erkrankung in der Bevölkerung ein zusätzliches Einwirken exogener Faktoren nahelegt.

Insgesamt 102 Patienten mit klinisch gesichertem Morbus Parkinson sowie 77 Senioren (Mindestalter 60 Jahre) ohne extrapyramidalmotorische Vorerkrankung wurden in die Studie einbezogen. Die Untersuchungsmethodik umfasste neben der transkranialen Sonographie mit Ausmessung der hyperechogenen SN-Flächen eine neurologische Befunderhebung mit Klassifizierung nach den Parkinson-Skalen CURS und UPDRS, die Beurteilung der Krankheitsausprägung (Patienten) bzw. quantitative Motoriktests (Senioren), die Erfassung von Familienanamnese und Umweltfaktoren sowie neuropsychologische Tests mit unterschiedlichen Schwerpunkten (Patienten: FPI, Senioren: MMST, Wortgenerationstest).

Bei 92% der untersuchten Parkinson-Patienten wurden überdurchschnittliche, d.h. oberhalb der Standardabweichung der Kontrollgruppe gelegene SN-Meßwerte ermittelt. Die der stärker betroffenen Körperhälfte zugehörige kontralaterale

Hirnstammregion wies hierbei signifikant größere hyperechogene Areale im Vergleich zur ipsilateralen Seite auf. Für die übrigen untersuchten Parameter (Patientenalter, Erkrankungsalter und -dauer, Subtyp, Ausprägung, Verlauf und Komplikationen) ließ sich hingegen keine Korrelation mit dem Sonographiebefund herstellen.

Der Zusammenhang zwischen sonographisch nachweisbaren Veränderungen der SN und funktionellen Beeinträchtigungen bestätigte sich in der Seniorenstudie: Die Größe hyperechogener Areale war positiv mit den Parkinson-Skalenwerten und negativ mit der Frequenz repetitiver Fingertippbewegungen korreliert. Probanden mit deutlich hyperechogenen SN-Befunden hatten bei der neurologischen Untersuchung signifikant häufiger subklinische Parkinson-Symptome; zwischen Alter und SN-Messwerten ließ sich dabei kein Zusammenhang nachweisen.

Zur Diskussion um den Einfluss schädigender oder protektiver Umweltfaktoren auf die Pathogenese der Parkinson-Erkrankung konnte anhand der vorliegenden Daten kein neuer Beitrag geleistet werden, da keine Korrelation zwischen anamnestisch erhobenen Daten und sonographischen oder klinischen Parametern herstellbar war.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die sonographisch nachweisbare Hyperechogenität der Substantia nigra in beiden untersuchten Kollektiven ein funktionelles Korrelat im Sinne einer unterschiedlich ausgeprägten Störung der Extrapiramidalmotorik hatte. Da die Ultraschallbefunde sich als unabhängig von Alter und Verlauf erwiesen, kann vermutet werden, dass die Hyperechogenität der Substantia nigra eher einen konstitutionellen Vulnerabilitätsfaktor als einen Degenerationsprozess reflektiert und lange vor klinisch erfassbaren Beeinträchtigungen existiert. Daher wird postuliert, dass die transkranielle Sonographie zur Identifikation eines Kollektivs mit erhöhtem Risiko für nigrale Schädigung geeignet ist. Eine solche nicht-invasive und vergleichsweise kostengünstige Methode zur Früherkennung ist insbesondere hinsichtlich zukünftiger neuroprotektiver Strategien interessant; allerdings wird weitere Forschung zur genaueren Eingrenzung der Risikogruppe nötig sein, da noch immer ungeklärt ist, welche zusätzlichen Faktoren bei vorbestehender Vulnerabilität zur Manifestation der Parkinson-Erkrankung führen.

6. Anhang

6.1. Columbia University Rating Scale (CURS)

Gesichtsausdruck

0 = normal

1 = geringe Hypomimie

2 = leichte, aber definitive Veränderung des Gesichtsausdruckes

3 = mäßige Hypomimie

4 = maskenhaftes oder fixiertes Gesicht mit schwerem oder komplettem Ausdrucksverlust

Seborrhö

0 = normal

1 = fettige Stirn, keine Dermatitis

2 = leichte Dermatitis, Erythem und Schuppenbildung

3 = mäßige Dermatitis

4 = schwere Dermatitis

Sialorrhö

0 = nicht vorhanden

1 = leichter, aber definitiver Speichelfluß; Patient könnte davon nichts bemerkt haben

2 = mäßig starker Speichelfluß

3 = deutlicher Speichelfluß

4 = deutlicher Speichelausfluß, besondere Maßnahmen erforderlich

Sprachstörungen

0 = keine

1 = leichter Ausdrucksverlust in Diktion und/oder Volumen

2 = monoton; undeutlich, aber verständlich

3 = deutlich beeinträchtigt; schwer zu verstehen

4 = unverständlich

Tremor (rechter Arm, linker Arm, Gesicht und Lippen, rechtes Bein, linkes Bein)

0 = nicht vorhanden

1 = leicht und selten vorhanden

2 = mäßig in Amplitude, aber nur vorübergehend vorhanden

3 = mäßig und die meiste Zeit vorhanden

4 = deutlich in Amplitude und die meiste Zeit vorhanden

Rigor (rechter Arm, linker Arm, Nacken, rechtes Bein, linkes Bein)

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

0 = nicht vorhanden

1 = leicht oder nur erkennbar, wenn aktiviert oder Bewegungen anderer Art auftreten

2 = leicht bis mäßig

3 = deutlich, aber der gesamte Bewegungsablauf leicht beherrschbar

4 = schwer, Bewegungsablauf nur schwer beherrschbar

Fingergeschicklichkeit (rechts, links)

(Patient tippt mit Daumen gegen Zeigefinger, darauf mit jedem Finger in schneller Folge)

0 = normal

1 = etwas langsam

2 = langsam

3 = sehr langsam

4 = unfähig

Sukzessive Bewegungen (rechts, links)

(Patient klopft mit der Handfläche oder dem Handrücken auf das Knie)

0 = normal

1 = etwas langsam

2 = langsam

3 = sehr langsam

4 = unfähig

Fußbewegung (rechts, links)

(Unter Benutzung der Ferse als Stütze klopft der Patient mit dem Fußballen so schnell wie möglich auf den Fußboden)

0 = normal

1 = etwas langsam

2 = langsam

3 = sehr langsam

4 = unfähig

Aufstehen vom Stuhl

(Holz- oder Metallstuhl mit gerader Rückenlehne)

0 = normal

1 = langsam

2 = Patient stößt sich von Armlehnen oder Sitz ab

3 = Patient neigt zum Zurückfallen und könnte es mehrmals versucht haben, steht aber ohne Hilfe auf

4 = unfähig, ohne Hilfe aufzustehen

Körperhaltung

0 = normal

1 = nicht gerade aufgerichtet, leicht gebeugte Haltung, könnte für ältere Personen normal sein

2 = mäßig gebeugte Haltung, definitiv abnormal

3 = deutlich gebeugte Haltung mit Kyphose

4 = schwere Beugung mit extrem abnormaler Haltung

Lagestabilität (Wenn „Romberg“ normal ist, Beurteilung der Reaktion auf plötzliche rückwärtige Lageänderung durch Stoß gegen das Sternum)

0 = normal

1 = Retropulsion, aber Normalisierung ohne Hilfe

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

3 = sehr instabil, neigt zum spontanen Hinfallen beim Romberg-Test

4 = unfähig, ohne Hilfe zu stehen

Gangstörung

0 = frei beweglich, gutes Gehen; Patient dreht sich gewandt um

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

2 = Patient geht unter großen Schwierigkeiten mit kurzen Schritten, „Freezing“ und Pulsion, benötigt aber wenig oder keine Hilfe

3 = schwere Gangstörung, bei der häufig Hilfe benötigt wird

4 = Patient kann überhaupt nicht gehen, auch nicht mit Hilfe

Bradykinese

0 = normal

1 = geringe Verlangsamung der Bewegung, kann bei einigen Personen noch als normal angesehen werden

2 = leichte Bewegungsverlangsamung und Bewegungsarmut, definitiv abnormal

3 = mäßige Schwerfälligkeit mit Verzögerung des Bewegungsbeginns und Verlangsamung der Bewegung

4 = deutliche Verlangsamung und Bewegungsarmut mit häufigem „Freezing“ und länger dauernder Verzögerung des Bewegungsbeginns

6.2. Modifizierte Hoehn & Yahr-Skala

Stadium 0 keine Krankheitszeichen

Stadium 1 einseitige Symptomatik

Stadium 1,5 einseitige und axiale Symptomatik

Stadium 2 bilaterale Symptomatik ohne Störung der Lagestabilität

Stadium 2,5 leichte bilaterale Symptomatik; Patient kann Pulsionsversuch 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 gehen oder stehen

Stadium 5 Patient ist ohne Hilfe rollstuhlpflichtig oder bettlägerig

6.3. Unified Parkinson´s disease Rating Scale (UPDRS) - III. Motorik

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 verminderte Amplitude

3 = mäßige Schwerfälligkeit und Bewegungsarmut, alternativ kleine Bewegungsamplitude

4 = deutliche Verlangsamung und Bewegungsarmut oder kleine Bewegungsamplitude

6.4. Erhebungsbogen epidemiologischer Daten bei Patienten mit Morbus

Parkinson

Persönliche Daten und Familienanamnese

- Name
- Geburtsdatum
- Geburtsort
- Familienstand
- Wohnorte bis heute
- Haben Sie (abgesehen von Urlaubsaufenthalten) längere Zeit im Ausland gelebt (Wenn ja: wo?)
- Herkunft der Eltern und Großeltern
- Gibt es in Ihrer Familie Angehörige, die ebenfalls von der Parkinson-Erkrankung betroffen waren / sind? (bitte jeweils Verwandtschaftsgrad angeben, z.B. „Großmutter väterlicherseits“)
- Gibt es in Ihrer Familie Angehörige, die unter Zittern der Hände oder Kopfwackeln (sog. „essentieller Tremor“) litten / leiden?
- Gibt es in Ihrer Familie Angehörige, die unter Depression litten / leiden?
- Gibt es in Ihrer Familie Angehörige, die unter starkem geistigem Abbau (Demenz) litten / leiden?

Krankheitsgeschichte, Umweltfaktoren

- Wann (in welchem Jahr) haben Sie erste Symptome der Parkinson-Erkrankung bemerkt?
- Mit welchen Symptomen begann Ihre Erkrankung?
- Litten Sie zu Beginn der Erkrankung unter folgenden Beschwerden (Zutreffendes bitte unterstreichen): Verminderte Geruchs- oder Geschmackswahrnehmung / Verstopfung / vermehrtes Schwitzen / vermehrte Talgproduktion der Haut / vermehrte Speichelproduktion / Schwindel beim Aufstehen aus dem Liegen / Depression bzw. gedrückte Stimmung?
- Welches sind heute Ihre Hauptbeschwerden?
- Leiden Sie derzeit unter verminderter Geruchs- oder Geschmackswahrnehmung / Verstopfung / vermehrtem Schwitzen / vermehrter Talgproduktion der Haut / vermehrter Speichelproduktion / Schwindel beim Aufstehen aus dem Liegen / Depression bzw. gedrückter Stimmung? (Zutreffendes bitte unterstreichen)
- Hatten Sie in Ihrer Kindheit (abgesehen von den „normalen“ Kinderkrankheiten) schwere Erkrankungen, insbesondere Erkrankungen mit Bewusstseins-einschränkungen, Unfälle, Enzephalitis (Gehirn-/ Hirnhautentzündung) oder schwere Grippe (Influenza)?
- Hatten Sie als Kind einschneidende Ereignisse zu verkraften (beispielsweise Verlust, Vertreibung, Wohnortwechsel)?
- Haben Sie am Krieg teilgenommen? (Wenn ja: an welchem Ort / welchen Orten?)
- Mussten Sie Hungerperioden erleben? (Wenn ja: wie lange?)
- Hatten Sie Umgang mit biologischen Kampfstoffen?

- Hatten oder haben Sie im Erwachsenenalter folgende Erkrankungen? Zutreffendes bitte unterstreichen: Schwere Infektionen, insbesondere Herpes, Influenza, Enzephalitis (Gehirn-/Hirnhautentzündung) / Unfall mit Kopfverletzung / andere Unfälle / Diabetes / Schilddrüsenerkrankung / psychosomatische Störungen / Depression
- Sonstige Erkrankungen?
- Welche Medikamente nehmen Sie derzeit ein?
- Haben Sie früher folgende Medikamente eingenommen? (Zutreffendes bitte unterstreichen und, falls möglich, bitte den Namen des Präparates angeben) Medikamente gegen Bluthochdruck / gegen innere Unruhe, Angst- oder Spannungszustände / gegen gedrückte Stimmung bzw. Depression

Lebensstil

- Wie gestalten Sie Ihre Ernährung (z.B. Anteil an Fleisch / Fisch, Rohkost, vegetarische Ernährung...)?
- Haben Sie verschimmelte Nahrung zu sich genommen (z.B. während des Krieges)?
- Wie hoch ist Ihr Alkoholkonsum? (Bitte ungefähre Tagesmenge angeben)
- Rauchen Sie oder haben Sie geraucht? (Bitte ungefähre Dauer in Jahren und durchschnittliche Zigarettenmenge pro Tag angeben)
- Nahmen oder nehmen Sie Drogen?
- Welchen Schulabschluss haben Sie?
- Welchen Beruf haben Sie erlernt?
- Welchen Beruf / welche Berufe haben Sie ausgeübt oder üben Sie aus?
- Womit beschäftigen Sie sich in der Freizeit?
- Haben / hatten Sie beruflich oder in der Freizeit Umgang mit folgenden Substanzen (Zutreffendes bitte unterstreichen): Holz / Holzschutzmittel / Schimmelpilze / Pflanzenschutzmittel / Unkrautvernichtungsmittel / Lacke und Lösungsmittel / Quecksilber / Mangan / Kohlenmonoxid
- Hatten Sie Umgang mit sonstigen potentiell gesundheitsschädigenden Substanzen?

6.5. Erhebungsbogen epidemiologischer Daten (Senioren-Studie)

Name / Geburtsdatum / Geburtsort

Herkunft der Eltern/Großeltern

Gibt es in Ihrer Familie (Großeltern, Eltern, Geschwister) jemanden, der unter einer der folgenden Erkrankungen litt oder leidet? (Zutreffendes bitte ankreuzen)

- Parkinson-Krankheit
- Depression
- Zittern

Wo haben Sie die meiste Zeit Ihres Lebens gelebt? Auf dem Land In der Stadt

Haben Sie längere Zeit im Ausland gelebt? Ja (wenn ja: in welchem Land?) Nein

Welchen Beruf / welche Berufe haben Sie ausgeübt?

Hatten Sie beruflich (auch während des Krieges) oder in der Freizeit Umgang mit folgenden Substanzen:

- Pflanzenschutzmittel
- Organische Lösungsmittel (z.B. in Farben, Lacken, Klebemitteln)
- Quecksilber
- Blei
- Mangan
- Kohlenmonoxid
- Schwefelkohlenstoff
- Mineralöle

Haben oder hatten Sie in Ihrem Leben folgende Erkrankungen/Beschwerden:

- Schwere Virusgrippe
- Diabetes
- Schilddrüsenerkrankung (wenn ja: welche?)
- Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwür
- Schädel-Hirn-Verletzung
- Schlaganfall
- Erkrankung mit Störung des Bewusstseins (wenn ja: welche?)
- Arterienverkalkung / Herzkranzgefäßerkrankung

Welche der folgenden Medikamente nehmen oder nahmen Sie ein?

- Medikament gegen Bluthochdruck (Name des Medikamentes?)
- Präparat gegen Übelkeit, z.B. im Rahmen einer Strahlen- oder Zytostatikatherapie
- Medikament (sog. Neuroleptikum) zur Therapie einer psychischen Erkrankung (Name des Medikamentes?)

Sind Sie Raucher oder haben Sie geraucht? Ja Nein

(wenn ja: Anzahl der Jahre, Anzahl der Zigaretten/Päckchen pro Tag)

Wie hoch ist/war Ihr durchschnittlicher Alkoholkonsum?

etwa 2 Gläser Wein / 2 Flaschen Bier täglich weniger mehr

6.6. Beschreibung der Skalen des Freiburger Persönlichkeitsinventars (FPI-R)

Die Standardwerte 1 und 9 entsprechen den Extrempositionen des jeweiligen Persönlichkeitsmerkmals; entsprechend der Normalverteilung des Referenzkollektivs ist diesen Stanine-Werten ein Prozentsatz zugeordnet.

Standardwert	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Stanine
Normstichprobe	4	7	12	17	20	17	12	7	4	Prozent

1. Lebenszufriedenheit

unzufrieden, bedrückt, negative Lebenseinstellung

lebenszufrieden, gute Laune, zuversichtlich

2. Soziale Orientierung

Eigenverantwortung in Notlagen betonend, selbstbezogen, unsolidarisch

sozial verantwortlich, hilfsbereit, mitmenschlich

3. Leistungsorientierung

wenig leistungsorientiert oder energisch, wenig ehrgeizig-konkurrierend

leistungsorientiert, aktiv, schnellhandelnd, ehrgeizig-konkurrierend

4. Gehemmtheit

ungezwungen, selbstsicher, kontaktbereit

gehemmt, unsicher, kontaktscheu

5. Erregbarkeit

ruhig, gelassen, selbstbeherrscht

erregbar, empfindlich, unbeherrscht

6. Aggressivität

wenig aggressiv, kontrolliert, zurückhaltend

aggressives Verhalten, spontan und reaktiv, sich durchsetzend

7. Beanspruchung

wenig beansprucht, nicht überfordert, belastbar

angespannt, überfordert, sich oft „im Stress“ fühlend

8. Körperliche Beschwerden

wenige Beschwerden, psychosomatisch nicht gestört

viele Beschwerden, psychosomatisch gestört

9. Gesundheitssorgen

wenig Gesundheitssorgen, gesundheitlich unbekümmert, robust

Furcht vor Erkrankungen, gesundheitsbewusst, sich schonend

10. Offenheit

an Umgangsformen orientiert, auf guten Eindruck bedacht, mangelnde Selbstkritik, verschlossen

offenes Zugeben kleiner Schwächen und alltäglicher Normverletzungen, ungeniert, unkonventionell

E. Extraversion

introvertiert, zurückhaltend, überlegt, ernst

extravertiert, gesellig, impulsiv, unternehmungslustig

N. Emotionalität

emotional stabil, gelassen, selbstvertrauend, lebenszufrieden

emotional labil, empfindlich, ängstlich, viele Probleme und körperliche Beschwerden

6.7. Mini Mental Status Test (MMST)

Der MMST wurde zur Erfassung von Demenzen entwickelt. Bei insgesamt 30 erreichbaren Punkten erfolgt die Beurteilung wie folgt:

30-26: normal; 25-21: leicht/fraglich dement; 20-16: mittelgradig; <15: schwer dement

Orientierung (*je richtiger Antwort 1 Punkt*):

Jahr, Monat, Jahreszeit, Wochentag, Datum, Land, Bundesland, Stadt, Praxis (bzw. Klinik), Stockwerk

Merkfähigkeit (*1x langsam alle 3 Worte vorsagen, je gemerktem Wort 1 Punkt*):

Katze, Apfel, Dach

Aufmerksamkeit: *Von 100 in 7er-Schritten bis 65 rückwärts zählen lassen, je richtiger Antwort 1 Punkt*

alternativ: Wort LAMPE rückwärts buchstabieren lassen

Erinnerung: *Drei Wörter von oben abfragen, je erinnertem Wort 1 Punkt*

Sprache (*Gegenstände benennen lassen. Je richtigem Gegenstand 1 Punkt*):

Armbanduhr, Kugelschreiber

Nachsprechen lassen (1 Punkt, wenn nach 1 Versuch korrekt nachgesprochen): „Er holt sie vom Bahnhof ab“

Kommandos befolgen lassen (3 Punkte): „Blatt Papier in die rechte Hand nehmen,...in der Mitte falten...und auf den Boden legen.“

Lesen (*nachfolgende Anweisung vorlesen und befolgen lassen*): „Bitte schließen Sie die Augen.“

Schreiben: *Einen ganzen (beliebigen) Satz schreiben lassen (nicht diktieren)*

Zeichnen: *Eine vorgegebene Figur aus zwei sich überlappenden Pentagrammen nachzeichnen lassen*

6.8. Methodenvergleich Patienten-/ Seniorenstudie

	Patientenstudie	Seniorenstudie
Einschlusskriterien	M. Parkinson klinisch gesichert	Alter mind. 60 Jahre keine vordiagnostizierte extra- pyramidalmotor. Erkrankung
Neurologische Untersuchung		
Skalen	CURS	CURS UPDRS, Teil III
Klinik	Hoehn&Yahr Klassifizierung tremordominant / rigide-akinetisch / Äquivalenztyp Seitenbetonung vegetative Symptome Depression Erkrankungsalter Krankheitsdauer Spätkomplikationen	Vorhandensein von Bradykinese / Rigor / Tremor Seitenbetonung Gehzeit Wendeschritte
Motoriktests		Finger-/ Fußtapping Pegboard
Epidemiologie	Herkunft Lebensumfeld Kriegsteilnahme Hungerzeiten Beruf Toxinexposition Ernährung Nikotin-/ Alkoholkonsum Vorerkrankungen Medikamente Familienanamnese	Herkunft Lebensumfeld Beruf Toxinexposition Nikotin-/ Alkoholkonsum Vorerkrankungen Medikamente Familienanamnese
Neuropsychologische Tests	FPI	MMST H-T-Test
Transkranielle Sonographie	Fläche hyperechogener Substantia nigra-Anteile Ventrikelweite Auffälligkeiten der Basalganglien	Fläche hyperechogener Substantia nigra-Anteile Ventrikelweite Auffälligkeiten der Basalganglien

6.9. Klinische Patientendaten, gruppiert nach Sonographiebefund der Substantia nigra (SN)

Werte: Median mit unterem und oberem Quartil bzw. Anzahl (Prozentsatz) der Patienten

	Gesamtkollektiv (n=102; m:w=60:42)	SN beidseits ≤0,19 cm² (n=8)	SN mind. einseitig >0,19cm² (n=94)	p-Wert (U-Test)
Alter (Jahre)	64 (54,3; 71)	75,5 (66,5; 77,5)	63,5 (53,3; 70)	p=0,034
Erkrankungsalter	55 (47; 63)	60 (58; 70)	54 (46,5; 63)	p>0,05
Krankheitsdauer	6 (3; 10,5)	5 (3,8; 8)	6 (3; 11,3)	p>0,05
CURS	16 (12; 21)	21,5 (14,3; 23,5)	15 (12; 20,5)	p>0,05
H&Y	2 (2; 2,5)	2,25 (2; 2,5)	2 (2; 2,5)	p>0,05
vegetative Symptomatik				
gestörtes Geruchsempfinden	24	2 (25%)	22 (23,4%)	
Seborrhoe	16		16 (17%)	
Sialorrhoe	19		19 (20,2%)	
Obstipation	27	1 (12,5%)	26 (27,7%)	
Hyperhidrosis	25	1 (12,5%)	24 (25,5%)	
Orthostase	6		6 (6,4%)	
Lateralisation				
rechts	43	5 (62,5%)	38 (40,4%)	
links	49	2 (25%)	47 (50%)	
ohne Lateralisation	10	1 (12,5%)	9 (9,6%)	
Klassifikation				
tremordominant	23	1 (12,5%)	22 (23,4%)	
rigide-akinetisch	31	4 (50%)	27 (28,7%)	
Äquivalenztyp	48	3 (37,5%)	45 (47,9%)	
Depression	41	3 (37,5%)	38 (40,4%)	
Spätkomplikationen				
Fluktuationen	23	1 (12,5%)	22 (23,4%)	
Dyskinesien	20	1 (12,5%)	19 (20,2%)	
Freezing	5		5 (5,3%)	
Zeitspanne bis zum Erstauftreten der Spätkomplikationen				
Fluktuationen (Jahre)	7 (5,5; 10,5)	7	7,5 (5,3; 10,8)	p>0,05
Dyskinesien (Jahre)	7,5 (5,8; 11,3)	7	8 (5,5; 11,5)	p>0,05
Freezing (Jahre)	13 (8; 13)		13 (8; 13)	p>0,05

	Gesamtkollektiv	SN beidseits ≤0,19 cm ²	SN mind. einseitig >0,19cm ²
Sonographie			
Substantia nigra (cm ²)	0,24 (0,21; 0,28)	0,16 (0,14; 0,17)	0,25 (0,22; 0,28)
Seitenventrikel (cm)	1,74 (1,54; 2)		
III. Ventrikel (cm)	0,6 (0,41;0,7)		
hyperechogene Basalganglien (Betroffene)	11		11 (11,7%)

6.10. Medikamente

n=Anzahl der mit der jeweiligen Substanz behandelten Patienten; Dosis: Median (unteres/oberes Quartil)

Medikamente (Dosis in mg)	Gesamtkollektiv (n=102)	SN beidseits ≤0,19 cm ² (n=8)	SN mind. einseit. >0,19cm ² (n=94)	p-Wert (U-Test)
L-DOPA	n=74 350 (200; 600)	n=5 350 (150; 350)	n=69 400 (200; 600)	p>0,05
DOPA-Agonisten				
Bromocriptin	n=16 7,5 (6,9; 15)	n=1 5	n=15 7,5 (7,5; 15)	
Cabergolin	n=3		n=3 2 (2; 5)	
Dihydroergocriptin	n=7		n=7 40 (30; 60)	
Lisurid	n=3 0,6 (0,4; 0,9)	n=1 0,2	n=2 0,9	
Pergolid	n=11		n=11 3 (3; 3,4)	
Pramipexol	n=3 2,1 (1,3; 2,1)	n=1 2,1	n=2 1,3	
Ropinirol	n=18		n=18 4,25 (3; 5,6)	
COMT-Hemmer				
Entacapon	n=8 1000 (600; 1000)	n=1	n=7 1000 (600; 1000)	
Tolcapon	n=3		n=3 200 (200; 250)	
Amantadin	n=10		n=10 300 (300; 375)	
Budipin	n=24 60 (37,5; 60)	n=1 60	n=23 60 (35; 60)	
Selegilin	n=25 10 (10; 10)	n=2 7,5	n=23 10 (10; 10)	

Medikamente (Dosis in mg)	Gesamtkollektiv (n=102)	SN beidseits ≤0,19 cm ² (n=8)	SN mind. einseit. >0,19cm ² (n=94)	p-Wert (U-Test)
Anticholinergika				
Metixen	n=1		n=1 10	
Trihexiphenidyl	n=2		n=2 4	

6.11. Anamnestische Daten (Patienten)

n=Anzahl Betroffener

	Gesamtkollektiv (n=90)	SN beidseits ≤0,19 cm ² (n=7)	SN mind. einseitig >0,19cm ² (n=83)
Vorerkrankungen			
neurologische Nebendiagnose			
Essentieller Tremor	8 (8,9%)	1 (14,3%)	7 (8,4%)
Apoplex	2 (2,2%)	1 (14,3%)	1 (1,2%)
Demenz	3 (3,3%)		3 (3,6%)
Polyneuropathie	1 (1,1%)		1 (1,2%)
frühere Einnahme von Neuroleptika	1 (1,1%)		1 (1,2%)
Z.n. Schädel-Hirn-Trauma (incl. Commotio)	21 (23,3%)	1 (14,3%)	20 (24%)
schwere Infektionen im Kindesalter	22 (24,4%)	1 (Influenza) 1 (Pocken)	2 (Influenza) 3 (Hepatitis) 6 (Masern) 1 (Meningitis)
Infektionskrankheiten im Erwachsenenalter	9 (10%)	2 (Borreliose)	1 (Borreliose) 3 (Influenza) 2 (Malaria) 1 (Masern)
endokrine Erkrankungen			
Schilddrüsenerkrankung	17 (18,9%)	1 (14,3%)	16 (19,3%)
Diabetes mellitus	5 (5,6%)	1 (14,3%)	4 (4,8%)
positive Familienanamnese (Mehrfachnennungen möglich)			
Parkinson	16 (17,8%)	1 (14,3%)	15 (18%)
essentieller Tremor	28 (31,1%)	2 (28,6%)	26 (31,3%)
Depression	10 (11,1%)	1 (14,3%)	9 (10,8%)
Demenz	8 (8,9%)	1 (14,3%)	7 (8,4%)

	Gesamtkollektiv (n=90)	SN beidseits $\leq 0,19 \text{ cm}^2$ (n=7)	SN mind. einseitig $> 0,19 \text{ cm}^2$ (n=83)
Nikotinkonsum py=packyears Passivraucher	22 (24,4%) 4	2	22 (26,5%) 10 (5; 12,8) py 2
Alkoholkonsum moderat mind.2 Bier/d	54 (60%) 3 (3,3%)	3 (42,8%)	51 (61,4%) 3 (3,6%)

6.12. Epidemiologische Daten (Patienten)

Epidemiologie (keine Angaben: n=12)	Gesamtkollektiv (n=90)	SN beidseits $\leq 0,19 \text{ cm}^2$ (n=7)	SN mind. einseitig $> 0,19 \text{ cm}^2$ (n=83)
Herkunft			
Deutschland	75 (83,3%)	6 (85,7%)	69 (83,1%)
Baden-Württemberg	5		5
Bayern	57	6	51
Brandenburg	2		2
Hessen	6		6
Niedersachsen	1		1
Sachsen	1		1
Schleswig-Holstein	1		1
Thüringen	2		2
Osteuropa	12		12 (14,5%)
sonstige	1	1 (14,3%)	
keine Angaben	2		2
Lebensumfeld			
städtische Umgebung	30 (33,3%)	3 (42,9%)	27 (32,5%)
ländliche Umgebung	59 (65,6%)	4 (57,1%)	55 (66,3%)
keine Zuordnung	1		1
Auslandsaufenthalt von mind. 2 Monaten	10 (11,1%)		
Mittel- und Westeuropa	2		2
Osteuropa	4		4
außereuropäische Länder	4	1	3
Kriegsteilnahme	16 (17,8%)	2 (28,6%)	14 (16,9%)

Epidemiologie (keine Angaben: n=12)	Gesamtkollektiv (n=90)	SN beidseits ≤0,19 cm² (n=7)	SN mind. einseitig >0,19cm² (n=83)
Hungerzeiten	19 (21,1%)	1 (14,3%)	18 (21,7%)
Toxinexposition (Mehrfachnennungen möglich)	52 (57,8%)		
Pestizide	25 (27,8%)	2 (28,6%)	23 (27,7%)
Herbizide	24 (26,7%)	2 (28,6%)	22 (26,5%)
Holzschutzmittel	21 (23,3%)	2 (28,6%)	19 (22,9%)
mind. eine der vorgenannten Substanzen	41 (45,6%)	5 (71,4%)	36 (43,4%)
Lösungsmittel	16 (17,8%)	1 (14,3%)	15 (18%)
Schwermetalle	8 (8,9%)		8 (9,6%)

6.13. Ergebnisse Freiburger Persönlichkeitsinventar (FPI-R)

Werte als Median mit unterem / oberem Quartil (n=90)

	Skalenwerte
Lebenszufriedenheit	5 (4;6)
Soziale Orientierung	5 (4;6)
Leistungsorientierung	4 (3;6)
Gehemmtheit	6 (4;7)
Erregbarkeit	5 (3;7)
Aggressivität	4 (3;6)
Beanspruchung	5 (4;7)
körperliche Beschwerden	5 (4;6)
Gesundheitssorgen	5 (4;7)
Offenheit	5 (3;6)
Extraversion	4 (3;5)
Emotionalität	6 (4;7)

6.14. Neurologische, neuropsychologische und sonographische Befunde (Senioren)

Werte: Median mit unterem und oberem Quartil bzw. Anzahl (Prozentsatz) der Probanden

	Probandenkollektiv (n=77; m:w=12:65)	SN beidseits ≤ 0,25 cm² (n=67)	SN mind. einseitig >0,25 cm² (n=10)	p-Wert (U-Test)
Alter (Jahre)	77 (71; 83)	77 (70,5; 83)	77,5 (72; 84,5)	p>0,05
extrapyramidalmotor. Symptomatik				
Rigor	25 (32,5%)	19 (28,4%)	6 (60%)	
Tremor	2 (2,6%)	1 (1,5%)	1 (10%)	
Haltetremor	2 (2,6%)	2 (3%)		
Bradykinese	1 (1,3%)	1 (1,5%)		
Lateralisation				
rechts	14	12	2	
links	10	7	3	
ohne Lateralisation	6	4	2	
Skalen und Meßwerte				
CURS	1 (0; 4)	1 (0; 3,5)	9,5 (5; 13,5)	p<0,01
UPDRS	1 (0; 4)	1 (0; 4)	9,5 (6; 14)	p<0,01
Gehzeit (sec)	24 (21,8; 32,3)			
Wendeschritte	3 (2; 4)			
Pegboard	11,5 (10; 13)	11,5 (10; 13)	10 (9; 12)	p>0,05
Handtapping	106 (90; 118)	107 (93; 119)	99 (82; 112)	p>0,05
Fußtapping	102 (91; 116)	102 (92; 116)	94 (86; 109)	p>0,05
H/T-Test (1. Minute)	8 (6; 11)	9 (6; 11)	7 (5; 11)	p>0,05
H/T-Test (2. Minute)	5 (3; 7)	5 (3; 7)	4 (2; 5)	p>0,05
Mini-Mental-Test	28 (27; 29)	29 (27; 29)	27 (25; 29)	p>0,05
Sonographie				
Substantia nigra (cm ²)	0,14 (0,11; 0,19)	0,14 (0,1; 0,17)	0,27 (0,24 ; 0,29)	
Seitenventrikel (cm)	1,8 (1,5; 1,9)	1,8 (1,5; 1,95)	1,7 (1,6; 1,9)	
III. Ventrikel (cm)	0,6 (0,5; 0,8)	0,6 (0,5; 0,8)	0,65 (0,6; 0,9)	
hyperechogene Basalganglien (Betroffene)	13 (16,9%)	10 (14,9%)	3 (30%)	

6.15. Anamnestische und epidemiologische Daten (Senioren)

	Probandenkollektiv (n=77; m:w=12:65)	SN beidseits ≤0,25 cm ² (n=67)	SN mind. einseitig >0,25 cm ² (n=10)
Vorerkrankungen			
ZNS			
cerebrovaskuläre Ereignisse (TIA)	5 (6,5%)	5 (7,5%)	
Schädel-Hirn-Trauma	3 (3,9%)	3 (4,5%)	
Meningitis	1 (1,3%)	1 (1,5%)	
Essentieller Tremor	1 (1,3%)	1 (1,5%)	
Depression	3 (3,9%)	3 (4,5%)	
bipolare Psychose	1 (1,3%)	1 (1,5%)	
kardiovaskuläres System			
Hypertonie	22 (28,6%)	19 (28,4%)	3 (3%)
KHK	18 (23,4%)	17 (25,4%)	1 (10%)
Arrhythmien	5 (6,5%)	4 (6%)	1 (10%)
pAVK	1 (1,3%)		1 (10%)
Endokrinologie			
Schilddrüsenerkrankungen	18 (23,4%)	16 (23,9%)	2 (20%)
Diabetes mellitus	6 (7,8%)	5 (7,5%)	1 (10%)
Infektionskrankheiten			
	2 (2,6%)	2 (3%)	
positive Familienanamnese			
Parkinson	4 (5,2%)	2 (3%)	2 (20%)
Essentieller Tremor	8 (10,4%)	8 (12%)	
Depression	6 (7,8%)	3 (4,5%)	3 (30%)
Medikamentenanamnese			
Antidepressiva	8 (10,4%)	7 (10,4%)	1 (10%)
Dopaminantagonisten	3 (3,4%)	3 (4,5%)	
Nikotinkonsum			
py=packyears	16 (20,8%)	15 (22,4%)	1 (10%)
	13,5 (4,8;20) py	12 (4,5;20)py	18 py
Alkoholkonsum			
moderat	76	66	10
mind. 2 Bier /d	1	1	
Toxinexposition			
Pflanzenschutzmittel	3 (3,4%)	3 (4,5%)	
Lösungsmittel	2 (2,6%)	2 (3%)	
Lebensumfeld			
städtische Umgebung	38 (49,4%)	35 (52,2%)	3 (30%)
ländliche Umgebung	30 (39%)	24 (35,8%)	6 (60%)
längerer Auslandsaufenthalt			
Mittel- und Westeuropa	4	4	
Osteuropa	6	6	
außereuropäische Länder	4	3	1

7. Literaturverzeichnis

- Abou-Sleiman PM, Healy DG, Wood NW. Causes of Parkinson's disease: genetics of DJ-1. *Cell and tissue research* 2004; 318 (1): 185-188
- Allam MF, Campbell MJ, Hofman A et al. Smoking and Parkinson's disease: systematic review of prospective studies. *Movement disorders* 2004; 19 (6): 614-621
- Alves G, Kurz M, Lie SA et al. Cigarette smoking in Parkinson's disease: influence on disease progression. *Movement disorders* 2004; 19 (9): 1087-1092
- Alonso ME, Otero E, D'Regules R et al. Parkinson's disease: a genetic study. *Can J Neurol Sci* 1986; 13: 248-251
- Antonini A, Leenders KL, Meier D et al.: T2 relaxation time in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1993; 43: 697-700
- Barbeau A. Parkinson's disease: clinical features and etiopathology. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL: *Handbook of Clinical Neurology*, Vol.5 (49): Extraparamidal disorders. Elsevier Science Publishers B.V. 1986; 87-152
- Barbeau A, Roy M, Bernier G et al. Ecogenetics of Parkinson's disease: Prevalence and environmental aspects in Rural areas. *Can. J. Neurol. Sci.* 1987; 14: 36-41
- Becker G, Bogdahn U: Transcranial color-coded real-time sonography. In: Babikian VL, Wechsler LR, eds.: *Transcranial Doppler ultrasonography*. St Louis: Mosby Year Book 1993: 51-66
- Becker G, Krone A, Koulis D et al. Reliability of transcranial color-coded real-time sonography in assessment of brain tumours: correlation of ultrasound, computed tomography and biopsy findings. *Neuroradiology* 1994; 36 (8): 585-590
- Becker G, Seufert J, Bogdahn U et al. Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography. *Neurology* 1995; 45: 182-184
- Ben-Shachar D, Youdim MBH: Iron, melanin and dopamine interaction: relevance to Parkinson's disease. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat* 1993; 17 (1): 139-150
- Ben-Shlomo Y, Sieradzan K. Idiopathic parkinsons disease : epidemiology, diagnosis and management. *British Journal of General Practice* 1995; 45: 261-268
- Ben-Shlomo Y. The epidemiology of Parkinson's disease. In: *Baillères Clinical Neurology*, Vol.6, 1997. 55-68
- Berg D, Becker G, Zeiler B et al.: Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound. *Neurology* 1999a; 53 (5): 1026-1031
- Berg D, Gerlach M, Youdim MB et al. Brain iron pathways and their relevance to Parkinson's disease. *Journal of neurochemistry* 2001; 79 (2): 225-236
- Berg D, Grote C, Rausch WD et al. Iron accumulation in the substantia nigra in rats visualized by ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1999b; 25: 901-904
- Berg D, Roggendorf W, Schröder U et al.: Echogenicity of the substantia nigra: association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury. *Arch neurol* 2002; 59 (6): 999-1005

- Bogdahn U, Becker G, Winkler J et al. Transcranial color-coded real-time sonography in adults. *Stroke* 1990; 21: 1680-1688
- Borie C, Gasparini F, Verpillat P et al. Association study between iron-related genes polymorphisms and Parkinson's disease. *Journal of neurology* 2002; 249 (7): 801-804
- Bower JH, Maraganore DM, Peterson BJ et al. Head trauma preceding PD: a case-control study. *Neurology* 2003; 60 (10): 1610-1615
- Braak H, Del Tredici K, Rüb U et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of aging* 2003; 24 (2); 197-211
- Brooks DJ, Ibanez V, Sawle GV et al. Differing patterns of striatal [¹⁸F]-DOPA uptake in Parkinson's disease, multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 1990; 28: 647-655
- Burn DJ, Mark MH, Playford ED et al. Parkinson's disease in twins studied with 18F-dopa and positron emission tomography. *Neurology* 1992; 42: 1894-1900
- Butterfield PG, Valanis BG, Spencer PS et al. Environmental antecedents of young-onset Parkinson's disease. *Neurology* 1993; 43: 1150-1158
- Calne DB, Eisen A, McGeer E et al. Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and motoneuron disease: abiotrophic interaction between ageing and environment? *Lancet* 1986; 2: 1067-1070
- Castagnoli K, Murugesan T. Tobacco leaf, smoke and smoking, MAO inhibitors, Parkinson's disease and neuroprotection; are there links? *Neurotoxicology* 2004; 25 (1-2): 279-291
- Cerhan JR, Wallace RB, Folsom AR. Antioxidant intake and risk of Parkinson's disease in older women. *Am J Epidemiol* 1994; 139: S65
- Chase TN, Mouradian MM, Fabbrini G et al.: Pathogenetic studies of motor fluctuations in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 1988; 27 (Suppl): 3-10
- Csoti I, Warmuth-Metz M, Solymosi L et al. Differenzierung atypischer Parkinson-Syndrome und ihre Abgrenzung vom idiopathischen Parkinson-Syndrom mit Hilfe der Routine-Magnetresonanztomographie. *Der Nervenarzt* 2004 ; 75 (2) : 128-134
- de Rijk MC, Tzourio C, Breteler MMB et al. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON collaborative study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1997; 62: 10-15
- de Rijk MC, Breteler MMB, den Breeijen JH et al. Dietary Antioxidants and Parkinson's disease. The Rotterdam Study. *Arch Neurol.* 1997; 54: 762-765
- Drayer BP, Burger P, Darwin R et al. Magnetic resonance imaging of brain iron. *Am J Neuroradiol* 1986; 7: 373-380
- Dunnett SB, Bjöklund A. Prospects for new restorative and neuroprotective treatments in Parkinson's disease. *Nature* 1999; 339 (suppl): A32-A39
- Elizan TS, Casals J. The viral hypothesis in parkinsonism. *J Neural Transm Suppl* 1983; 19: 75-88
- Fabbrini G, Mouradian MM, Juncos JL et al.: Motor fluctuations in Parkinson's disease: central pathophysiological mechanisms, part I. *Ann Neurol* 1988; 24 (3): 366-371

- Fahn S. High dose antioxidants in early Parkinson's disease (abstract). *Arch Neurol* 1988; 45: 810
- Fahn S, Elton RL, Members of the UPDRS Development Committee: Unified Parkinson's disease rating scale. IN: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M et al. (eds). *Recent developments in Parkinson's disease II*. New York, NY: Macmillan 1987; 153-163
- Fahrenberg J, Hampel R, Selg H: *Das Freiburger Persönlichkeitsinventar FPI; revidierte Fassung FPI-R und teilweise geänderte Fassung FPI-A1*. 6., erg. Auflage. Göttingen: Hogrefe 1994
- Fazzini E, Fleming J, Fahn S. Cerebrospinal fluid antibodies to coronaviruses in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1990; 40 (Suppl 1): 169
- Fearnley JM, Lees A. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991; 114: 2283-301
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. „Mini-Mental-State“: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-198
- Gerlach M, Ben-Shachar D, Riederer P et al. Altered brain metabolism of iron as a cause of neurodegenerative diseases? *J Neurochem* 1994; 63: 793-807
- Gerlach M, Double K, Riederer P et al. Iron in the Parkinsonian Substantia nigra. *Mov disord* 1997; 12: 258-260
- Gibb WRG, Lees AT. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 745-752
- Golbe LI, Di Iorio G, Bonavita V et al. A large kindred with autosomal dominant Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1990; 27: 276-282
- Golbe LI, Farrell TM, Davis PH. Case-control study of early-life dietary factors in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1988; 45: 1350-1353
- Gorell JM, Ordridge RJ, Brown GG et al. Increased iron-related MRI contrast in the substantia nigra in Parkinson's disease. *Neurology* 1995; 45: 493-498
- Gorell JM, Rybicki BA, Cole Johnson C et al. Occupational metal exposures and the risk of Parkinson's disease. *Neuroepidemiology* 1999; 18: 303-308
- Grandinetti a, Morens DM, Reed D et al. Prospective study of cigarette smoking and the risk of developing Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 1129-1138
- Hellenbrand W, Seidler A, Boeing H et al. Diet and Parkinson's disease, II: a possible role for the past intake of specific nutrients – results from a self-administered food-frequency questionnaire in a case-control study. *Neurology* 1996; 47: 644-650
- Hellenbrand W, Vieregge P, Robra BP et al. Die Ätiologie des Morbus Parkinson. Eine epidemiologische Perspektive mit möglichen Implikationen für die Prävention. *Nervenarzt* 1993; 64: 770-786
- Hicks AA, Pétursson H, Jónsson T et al. A susceptibility gene for late-onset idiopathic Parkinson's disease. *Annals of neurology* 2002 ; 52 (5) : 549-555
- Hietanen M, Teravainen H, Tsui JK et al. The pegboard as a measurement of Parkinsonian motor deficits. *Neurology* 1987; 37 (suppl 1): 266 (Abstract)

- Hochstrasser H, Bauer P, Walter U et al. Ceruloplasmin gene variations and substantia nigra hyperechogenicity in Parkinson's disease. *Neurology* 2004; 63 (10): 1912-1917
- Hoehn MM, Yahr MD: Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology (Minn.)* 17 (1967) 427-442
- Hornykiewicz O, Kish SJ. Biochemical pathophysiology of Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1986; 45: 19-34
- Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE et al. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology* 1992; 42: 1142-1146
- Irwin I, Langston JW: Endogenous Toxins as Potential Etiologic Agents in Parkinson's disease. In: Ellenberg JH, Koller WC, Langston JW (eds). *Etiology of Parkinson's disease*. New York: Marcel Dekker Inc. 1995; 319-366
- Janson AM, Fuxe K, Goldstein M. Differential effects of acute and chronic nicotine treatment on MPTP induced degeneration of nigrostriatal dopamine neurons in the black mouse. *Clin Investig* 1992; 70: 232-238
- Jenner P, Dexter DT, Sian J et al. Oxidative stress as a cause of nigral cell death in Parkinson's disease and incidental Lewy body disease. *Ann Neurol* 1992; 32: S82-S87
- Jenner P, Marsden CD. The actions of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine in animals as a model of Parkinson's disease. *J Neural Transm* 1986 (suppl XX): 11-39
- Johnson WG, Hodge SE, Duvoisin R. Twin studies and the genetics of Parkinson's disease – a reappraisal. *Movement disorders* 1990; 5: 187-194
- Kohbata S, Shimokawa K. Circulating antibody to Nocardia in the serum of patients with Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1993; 60: 355-357
- Koller WC. When does Parkinson's disease begin? *Neurology* 1992; 42 (suppl 4): 27-31
- Kondo K. Epidemiological clues for the etiology of Parkinson's disease. In: *Advances in Neurology*, Volume 40, edited by R.G. Hassler and J.F. Christ. Raven Press, New York 1984
- Kurth JH, Kurth M, Poduslo SE et al. Association of a monoamine oxidase B allele with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1993; 33: 368-372
- Lange KW, Paul GM, Naumann M et al.: Dopaminergic effects on cognitive performance in patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 1995; 46: 423-432
- Langston JW, Ballard P. Chronic Parkinsonism due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science* 1983; 219: 979-980
- Langston JW: MPTP as it relates to the etiology of Parkinson's disease. In: Ellenberg JH, Koller WC, Langston JW (eds). *Etiology of Parkinson's disease*. New York: Marcel Dekker Inc. 1995; 319-366
- Langston JW. Predicting Parkinson's disease. *Neurology* 1990; 40 (suppl 3): 70-74
- Lazzarini AM, Myers RH, Zimmermann TR et al. A clinical genetic study of Parkinson's disease: evidence for dominant transmission. *Neurology* 1994; 44: 499-506

- Lezak MD. Neuropsychological assessment. 3rd ed. New York: Oxford University Press, 1995
- Logroscino G, Marder K, Cote L et al. Dietary lipids and antioxidants in Parkinson's disease: a population-based case-control study. *Ann Neurol* 1996; 39: 89-94
- Ludin SM, Ludin HP. Is Parkinson's disease of early onset a separate disease entity? *J Neurol* 1989; 236: 203-207
- Mann, Thomas: Buddenbrooks. Gesammelte Werke, Band I. Frankfurt a. M. : S. Fischer Verlag 1974; 291, 404, 442, 450
- Martin WE, Young WI, Anderson VE. Parkinson's disease. A genetic study. *Brain* 1973; 96: 495-506
- Mattock C, Marmot M, Stern G. Could Parkinson's disease follow intra-uterine influenza? A speculative hypothesis. *J Neurol Neurosurg Psych* 1988; 51: 753-756
- Metzer WS, Newton JEO, Steele RW et al. HLA antigens in drug-induced Parkinsonism. *Movement disorders* 1989; 4: 121-128
- Montgomery GK, Reynolds NC, Warren MR: Quantitative assessment of Parkinson's disease: study of reliability and data reduction with an abbreviated Columbia scale. *Clin Neuropharmacol* 1985; 8: 83-92
- Montine TJ, Farris DB, Graham DG. Covalent crosslinking of neurofilament proteins by oxidized catechols as a potential mechanism of Lewy body formation. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995; 54: 311-319
- Morens DM, Grandinetti A, Davis JW et al. Evidence against the operation of selective mortality in explaining the association between cigarette smoking and reduced occurrence of idiopathic Parkinson disease. *Am J Epidemiol* 1996; 144 (4): 400-404
- Müller T, Schäfer S, Kuhn W et al.: Correlation between tapping and inserting of pegs in Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 2000; 27: 311-315
- Pahwa R, Koller WC. Defining Parkinson's disease and Parkinsonism. In: Ellenberg JH, Koller WC, Langston JW: *Etiology of Parkinson's disease*. New York: Dekker 1995; 1-37
- Pankratz N, Nichols WC, Uniacke SK et al. Genome-wide linkage analysis and evidence of gene-by-gene interactions in a sample of 362 multiplex Parkinson disease families. *Human molecular genetics* 2003; 12 (20): 2599-2608
- Parkinson Study Group. Effect of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1993; 328: 176-183
- Perlmutter JS. Neuroimaging in Parkinson's disease. In: Koller WC, Paulson G (eds.): *Therapy for Parkinson's disease*. New York: Marcel-Dekker 1990: 95-120
- Piccini P, Burn DJ, Ceravolo R et al. The role of inheritance in sporadic Parkinson's disease: evidence from a longitudinal study of dopaminergic function in twins. *Ann neurol* 1999; 45 (5): 577-582
- Piccini P, Turjanski N, Brooks DJ. PET studies of the striatal dopaminergic system in Parkinson's disease. *J Neural transm Suppl* 1995; 45: 123-131

- Poskanzer DC, Schwab RS. Cohort analysis of Parkinson's syndrome. Evidence for a single etiology related to subclinical infection about 1920. *J Chronic dis* 1963 ; 16 : 961-973
- Rajput AH, Uitti RJ, Stern W et al.. Geography, drinking water chemistry, pesticides and herbicides and the etiology of Parkinson's disease. *Can J Neurol sci* 1987; 14: 414-418
- Riederer P, Sofic E, Rausch WD et al. Transition metals, ferritin, glutathione and ascorbic acid in parkinsonian brains. *J Neurochem* 1989; 52: 515-520
- Rinne JO, Roytta M, Paljarvi L et al. Selegiline (deprenyl) treatment and death of nigral neurons in Parkinson's disease. *Neurology* 1991; 41: 859-61
- Roy M, Boyer L, Barbeau A. A prospective Study of 50 cases of familial Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 1983; 10: 37-42
- Rybicki BA, Johnson C, Peterson E et al. A family history of Parkinson's disease and its effects on other PD risk factors. *Neuroepidemiology* 1999; 18: 270-278
- Sachs L: *Angewandte Statistik: Anwendung statistischer Methoden*. Berlin, Heidelberg: Springer 1999
- Savoirdo M, Girotti F, Strada L et al.: Magnetic resonance imaging in progressive supranuclear palsy and other parkinsonian disorders. *J Neural Transm* 1994; 42 (Suppl): 93-110
- Schöning M, Grunert D, Stier B. Transkranielle Duplexsonographie durch den intakten Knochen: ein neues diagnostisches Verfahren. *Ultraschall Med* 1989; 10: 66-71
- Scott WK, Nance MA, Watts RL et al. Complete genomic screen in Parkinson's disease: evidence for multiple genes. *JAMA* 2001; 286 (18): 2239-2244
- Seidler A, Hellenbrand W, Robra BP et al. Possible environmental, occupational and other etiologic factors for Parkinson's disease: a case control study in Germany. *Neurology* 1996; 46: 1275-1284
- Semchuk KM, Love EJ, Lee RG. Parkinson's disease: A test of the multifactorial etiologic hypothesis. *Neurology* 1993; 43: 1173-1180
- Shoulson I. Preventive therapies for Parkinson's disease. In: Koller WC, Paulson G, eds. *Therapy for Parkinson's disease*. New York: Marcel-Dekker, 1990:357-368
- Sofic E, Riederer P, Heinsen H et al.: Increased iron (III) and total iron content in post mortem substantia nigra of parkinsonian brain. *J Neural Transm* 1988; 74: 199-205
- Spencer PS, Butterfield PG. Environmental agents and Parkinson's disease. In: Ellenberg JH, Koller WC, Langston JW (eds). *Etiology of Parkinson's disease*. New York: Marcel Dekker Inc. 1995; 319-366
- Spencer PS, Nunn PB, Hugon J et al. Guam amyotrophic lateral sclerosis-Parkinsonism-dementia linked to a plant excitant neurotoxin. *Science* 1987; 237: 517-522
- Stern G. Did Parkinsonism occur before 1817? *J Neurosurg Psychiatry* 1989 (suppl): 11-12
- Stern M, Dulaney E, Gruber SB et al. The epidemiology of Parkinson's disease: a case-control-study of young-onset and old-onset patients. *Arch Neurol* 1991; 48: 903-907

- Tanner CM, Chen B, Cohen JA et al. Dietary antioxidant vitamins and the risk of developing Parkinson's disease. *Neurology* 1989; 39 (suppl.): 181
- Tanner CM, Chen B, Wang W et al. Environmental factors and Parkinson's disease: A case-control study in China. *Neurology* 1989; 39: 660-664
- Tanner CM, Goldman SM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Neurologic clinics (Neuroepidemiology)* 1996; 14 (2): 317-335
- Thomas M, Jankovic J. Neurodegenerative disease and iron storage in the brain. *Current opinion in neurology* 2004; 17 (4): 437-442
- Vierregge P, Friedrich HJ, Röhl A et al. Zur multifaktoriellen Ätiologie der idiopathischen Parkinson-Krankheit. *Nervenarzt* 1994; 65: 390-395
- Vierregge P, Schiffke KA, Friedrich HJ et al. Parkinson's disease in twins. *Neurology* 1992; 42: 1453-1461
- Vingerhoets FJ, Schulzer M, Calne DB et al.: Which clinical sign of Parkinson's disease best reflects the nigrostriatal lesion? *Ann Neurol* 1997; 41: 58-64
- Ward CD, Duvoisin RC, Ince SE et al. Parkinson's disease in 65 pairs of twins and in a set of quadruplets. *Neurology* 1983; 33: 815-824
- Williams DB, Annegers JF, Kokmen E et al. Brain injury and neurologic sequelae. *Neurology* 1991; 41: 1554-1557
- World Medical Association: WMA Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *Bull World Health Organ* 2001; 79 (4): 373-374
- Youdim MB, Bar Am O, Yogev-Falach M et al. Rasagiline: neurodegeneration, neuroprotection, and mitochondrial permeability transition. *J neurosci res* 2005; 79 (1-2): 172-179
- Youdim MB, Ben-Shachar D, Riederer P. Is Parkinson's disease a progressive siderosis of substantia nigra resulting in iron and melanin induced neurodegeneration? *Acta neurol scand* 1989; 126 (Suppl): 47-54
- Youdim MB, Ben-Shachar D, Riederer P: The possible role of iron in the etiopathology of Parkinson's disease. *Movement disorders* 1993; 8; 1: 1-12
- Zimprich A, Biskup S, Leitner P et al. Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron* 2004; 44 (4): 601-607

Danksagung

Zum Abschluss dieser Dissertation haben zahlreiche Menschen beigetragen, denen ich zutiefst dankbar bin; nicht alle können hier namentlich erwähnt werden.

Mein Dank gebührt in erster Linie Frau Privatdozentin Dr. Daniela Berg, die mir von Anfang an als immer erreichbare Ansprechpartnerin zur Seite stand und nach dem Verlust meines Doktorvaters Professor Dr. Georg Becker die Betreuung der Dissertation übernahm. Ich verdanke ihr neben einer fundierten Einführung in die Thematik insbesondere zahlreiche konstruktive Anregungen im Verlauf der Arbeit.

Bei der praktischen Durchführung der Untersuchungen wurde ich besonders von Frau Mira Schließer unterstützt, der ich für ihre geduldige Hilfe am Sonographiegerät herzlich danken möchte. Mein Dank gilt außerdem Frau Dr. Petra Ruprecht-Dörfler, die mir bei der Durchführung der psychologischen Tests im Rahmen der Seniorenstudie behilflich war. Die zahlreichen mit den Senioren im Ultraschall-Labor verbrachten Nachmittage werden für mich unvergesslich bleiben.

Den Patienten der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg und den Mitgliedern der Seniorenkreise des ökumenischen Zentrums Lengfeld und der St. Jakobus-Gemeinde Versbach sowie den Bewohnern des Bürgerspital-Seniorenstiftes Sanderau danke ich für ihre Bereitschaft, als Probanden an der Studie teilzunehmen.

Für die Hilfe bei der graphischen Aufbereitung der Abbildungen möchte ich meinem Ehemann Ulf Siefker herzlich danken.

Nicht zuletzt gilt mein Dank allen Menschen, die mich auf dem langen Weg zum „Dr. med.“ immer wieder ermutigt haben, insbesondere meinen Eltern.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Christiane Elisabeth Siefker, geb. Meuß
Geburtsdatum, -ort: 21.09.1973, Kulmbach

Schulbildung

09/1979 – 07/1983 Grundschule Kulmbach-Burghaig
09/1983 – 07/1992 Markgraf-Georg-Friedrich-Gymnasium Kulmbach

Freiwilliges Soziales Jahr

10/1992 – 09/1993 Krankenpflegedienst im Evangelischen Krankenhaus
Regensburg

Hochschulstudium

10/1993 – 09/1995 Vorklinischer Studienabschnitt an der Universität
Regensburg
09/1995 Ärztliche Vorprüfung
10/1995 – 05/2001 Klinischer Studienabschnitt an der Universität Würzburg
08/1996 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
09/1997 – 06/1998 Auslandsstudium an der Université de Caen, Frankreich
09/1999 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04/2000 – 08/2000 PJ Neurologie (Neurologische Universitätsklinik
Würzburg)
08/2000 – 12/2000 PJ Chirurgie (Hôpital Régional de Martigny, Schweiz)
12/2000 – 03/2001 PJ Innere Medizin (Med. Poliklinik der Universität
Würzburg)
29.05.2001 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Berufliche Tätigkeit

07/2001 – 01/2003 Ärztin im Praktikum, Missionsärztliche Klinik Würzburg,
Abteilung für Anästhesie
seit 03/2003 Assistenzärztin im Juliusspital Würzburg, Abteilung für
Anästhesie, Intensivmedizin und Palliativmedizin