

Aus der Abteilung für Neurologie
des Kreiskrankenhauses Westküstenklinikum Heide
Chefarzt: Priv. Doz. Dr. med. Johann Meinert Hagenah
und
aus der Klinik für Neurologie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. T. Münte

**Untersuchungen zur Hyperechogenität der Substantia nigra in der
transkraniellen Sonografie beim idiopathischem und monogenetischen
Parkinson-Syndromen**

Inaugural Dissertation

zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
-Aus der Sektion Medizin-

vorgelegt von
Björn Becker
aus Braunschweig, Deutschland

Lübeck 2014



Diese Arbeit ist meiner Mutter Frau Irmhild Becker gewidmet, ohne deren Unterstützung, Fürsorge und Liebe mir weder mein Studium, noch das Erstellen dieser Arbeit möglich gewesen wäre.

1. Berichterstatter

Priv. Doz. Dr. med. Johann Hagenah

2. Berichterstatterin / Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Martin Zwaan

Tag der mündlichen Prüfung:

09.10.2014

Zum Druck genehmigt.

Lübeck, den 09.10.2014

Promotionskommission der Sektion Medizin

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	1
1.1	Das Parkinson-Syndrom.....	1
1.1.1	Historie des Parkinson-Syndrom.....	1
1.1.2	Definition und Klassifikation des Parkinson-Syndrom	2
1.1.3	Epidemiologische Eckpunkte des Parkinson-Syndrom	4
1.1.4	Ätiologie des primären Parkinson-Syndrom.....	5
1.1.5	Pathoanatomie des primären Parkinson-Syndrom.....	6
1.1.6	Diagnosestellung des Parkinson-Syndrom	8
1.1.7	Monogenetische Formen des Parkinson-Syndrom	10
1.1.8	Mutation im <i>Parkin</i> -Gen - Locus PARK 2.....	12
1.2	Die Transkranielle Ultraschalluntersuchung	13
1.2.1	Physikalische und technische Grundlagen der Ultraschall Technik	13
1.2.2	Die Transkranielle Sonografie des Hirnparenchyms	15
1.2.3	Die Transkranielle Sonografie der Substantia nigra.....	17
1.3	Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit	18
2.	Patienten und Methoden.....	20
2.1	Patienten	20
2.1.1	Patienten Kohorte	20
2.1.1.1	Rekrutierung.....	20
2.1.1.2	Diagnosestellung.....	21
2.1.1.3	Genetische Untersuchung	21
2.1.1.4	Fluordesoxyglucose-PET Untersuchung	22
2.2	Methoden.....	22
2.2.1	Diagnostische Hilfsmittel- Klinische Skalen	22
2.2.1.1	UPDRS Skala.....	22
2.2.1.2	Hoehn & Yahr Skala.....	23
2.2.2	Mutations-Analyse	24
2.2.3	Methodik der Durchführung der Transkraniellen Sonographie.....	24
2.2.4	Datenanalyse	29
2.2.5	Statistische Methoden.....	30
3.	Ergebnisse.....	33
3.1	Allgemeine Ergebnisse	33
3.2	Genetische Ergebnisse.....	37
3.3	Ergebnisse der sonografischen Flächenausmessung der hyperechogenen Substantia nigra.....	38

3.4	Ergebnisse der Intensitätsmessung der sonografisch dargestellten hyperechogenen Substantia nigra	42
3.5	Korrelation der Fläche der Hyperechogenität (aSN) und den PET Befunden	43
4.	Diskussion	45
4.1	Diskussion methodischer Aspekte der Untersuchung	45
4.2	Diskussion der allgemeinen Ergebnisse	46
4.3	Diskussion der speziellen Zielsetzungen der Untersuchung.....	47
5.	Zusammenfassung	52
6.	Literaturverzeichnis.....	54
7.	Anhang	76
7.1	Modifizierte Hoehn & Yahr-Skala (Hoehn et Jahr 1967)	76
7.2	Unified Parkinson´s disease Rating Scale (UPDRS) - III. Motorik (Fahn et Elton 1987)	76
7.3	United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank Diagnostic Criteria for Parkinson´s Disease (Gibb et Lees 1988)	82
7.4	Ethikantrag	84
8.	Danksagung	85
9.	Lebenslauf	86

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abb. 1	Seite 1	Portrait Wilhelm von Humboldt (© Schering Bilderdienst)
Abb. 2	Seite 8	Stadien der progredienten Entwicklung der PS assoziierten Pathologie bezogen auf die betroffenen Hirnabschnitte.
Abb. 3	Seite 11	Tabellarische Übersicht der monogenetischen Formen des EOP
Abb. 4	Seite 14	Tabellarische Einteilung der Schallwellen nach ihrer Frequenz
Abb. 5	Seite 24	Das SONOS 5500 Phillips Ultraschallsystem
Abb. 6	Seite 26	Axiales transtemporales Übersichtbild mit dem typischen schmetterlingsförmigen zentral sichtbaren Hirnstamm und bilateraler Hyperechogenität der SN
Abb. 7	Seite 26	Zweifach vergrößertes axiales Bild des Hirnstammes
Abb. 8	Seite 27	Axial zweifach vergrößerte sonografische Darstellung des Hirnstammes mit sichtbarer Hyperechogenität der SN bei einem zweiten Patienten
Abb. 9	Seite 27	Markierter Hirnstamm mit deutlich sichtbarer Hyperechogenität der SN bds.
Abb. 10	Seite 28	Beidseits markierte hyperechogene SN
Abb. 11	Seite 28	Manuell markierte Darstellung der Hyperechogenität der SN im Bild mit den beiden Referenzbereichen für die folgende Auswertung
Abb. 12	Seite 33	Tabellarische Auflistung der Patientenkohorte nach Geschlecht
Abb. 13	Seite 33	Grafische Darstellung der Patientenkohorte nach Geschlecht
Abb. 14	Seite 35	Tabellarische Gegenüberstellung der Mutationsanzahl bezogen auf die Krankheitsdauer (in Jahren angegeben) der Patientenkohorte
Abb. 15	Seite 35	Grafische Darstellung der Gegenüberstellung der Mutationsanzahl bezogen auf die Krankheitsdauer in Jahren der Patientenkohorte

Abb. 16	Seite 36	Tabellarischer Vergleich der klinischen Ausprägung dargestellt als H&Y Score mit den der Anzahl der Mutationen des <i>Parkin</i> -Gen in der Patientenkohorte
Abb. 17	Seite 36	Grafischer Vergleich der klinischen Ausprägung dargestellt als H&Y Score mit den der Anzahl der Mutationen des <i>Parkin</i> -Gen in der Patientenkohorte
Abb. 18	Seite 37	Tabellarischer Vergleich der klinischen Schweregrade mit der Anzahl der Mutationen
Abb. 19	Seite 38	Grafischer Vergleich der Klinikausprägung mit der Anzahl an Mutationen
Abb. 20	Seite 40	Gegenüberstellung des klinischen Status und Anzahl der Mutationen gegenüber der Fläche der Hyperechogenität der SN
Abb. 21	Seite 42	Receiver Operation Kurve (ROC) zur Darstellung der Sensitivität und Spezifität der Diagnosestellung eines PS anhand der Flächenausdehnung der Hyperechogenität der SN
Abb. 22	Seite 43	Gegenüberstellung des klinischen Status und Anzahl der Mutationen gegenüber der Intensität der Hyperechogenität der SN
Abb. 23	Seite 44	Vergleich der Fläche der Hyperechogenität der SN (aSN) und des klinischen sowie dem genetischen Status mit den erhobenen PET Daten bei 11 <i>Parkin</i> -Mutationsträgern

1. Einleitung

1.1 Das Parkinson-Syndrom

1.1.1 Historie des Parkinson-Syndrom



„Anziehen, essen, einen Knopf zumachen, ein Schubfach zuschließen, eine Stelle in einem Buch aufschlagen, alles das dauert sechsmal so lange.“

„Vor meinen Spiegel stehend musste ich über die befremdliche Vorstellung lachen, eine so versteinerte Haltung und ein so schönes Gesicht einer Menge von 50 bis 60 Leuten zu zeigen.“

(W. v. Humboldt 1828)

Abb. 1 W. v. Humboldt (© Schering Bilderdienst)

Aus Selbstbeobachtungen beschrieb Wilhelm von Humboldt plastisch, präzise und selbstironisch die unterschiedlichen Manifestationen eines Krankheitsbild (Horowski 1995), welches wahrscheinlich schon zu Zeiten des griechischen Anatomen Erasistratos von Keos (304-250 v.Chr.) bekannt war. Dieser beschrieb eine Lähmungsform bei der die Erkrankten plötzlich zum Stehen kamen, daraufhin ihren Weg nicht fortsetzen konnten, doch sobald ein Moment vergangen war, ihre Bewegungen wieder einsetzten. Die Briefe Humboldts enthalten genaue Aufzeichnungen über Symptome wie die Akinese, den Ruhetremor, die Rigidität und die typische Körperhaltung, wie sie auch in dem Bildnis von ihm zu sehen sind. Weiterhin war er der Erste, der die Mikrographie in Bezug auf die Gesamtsymptomatik beschrieb. Seine Beobachtungen waren um einiges genauer und umfassender, als die von James Parkinson, dem in der gängigen medizinhistorischen Literatur genannten Erstbeschreiber der Paralysis agitans. Im

Jahre 1817 beschrieb der Londoner Arzt James Parkinson (1755-1824) in seiner wissenschaftlichen Veröffentlichung "An Essay on the shaking palsy" als erster aus Medizin-historischer Sichtweise ein Krankheitsbild bei dem Patienten unter unwillkürlichen Zitterbewegungen litten. Er vermittelte eine umfassende Sicht über die Symptomatik mit besonderem Focus auf den Tremor und die Akinese. Die Ätiologie der Erkrankung vermutete er in einer Lähmung im Bereich der Halswirbelsäule, woher auch der Name im Volksmund „shaking palsy“ (Schüttellähmung) oder „Paralysis agitans“ herrührt (Parkinson 1817).

Im Jahre 1884 wurde der Name der Erkrankung durch den französischen Neurologen Jean Marie Charcot nach Ihrem Erstbeschreiber benannt, seitdem ist sie unter dem Namen Parkinson-Syndrom (PS) oder Morbus Parkinson in der Nomenklatur verzeichnet (Charcot 1879, Charcot 1896). Brissaud zog im Jahre 1895 erste Rückschlüsse, dass die Erkrankung ihren Sitz im Hirnstamm haben müsse und mit Läsionen dort einhergehe (Brissaud 1895).

Greenfield und Bosanquet bewiesen später den selektiven Zelluntergang, die Depigmentierung und die damit verbundene Degeneration der Substantia nigra (SN) (Greenfield und Bosanquet 1953). In den 60er Jahren konnte schließlich der kausale Zusammenhang der Krankheit und dem Neurotransmitter Dopamin aufgeklärt werden (Barbeau 1962; Birkmayer und Hornykiewicz 1961; Cotzias et al. 1967).

1.1.2 Definition und Klassifikation des Parkinson-Syndrom

Das Parkinson-Syndrom (PS) ist klinisch definiert als ein motorisch hypokinetisch-hypertones Syndrom in unterschiedlicher Ausprägung. Als Leitsymptome finden sich häufig ein einseitig beginnender 4 -6 Hz Agonisten-Antagonisten Ruhetremor vor allem der Hände sowie des Unterkiefers bzw. des Kopfes, ein Rigor mit typischen Zahnradphänomen und eine Akinese. In Abhängigkeit der Symptome des Patienten

lassen sich drei klinische Subgruppen abgrenzen, wobei der Äquivalenztyp über die äquivalente Ausprägung aller drei Symptome definiert wird. Weiterhin unterscheidet man den Tremordominanz-Typ, wobei Akinese und der Rigor im Hintergrund der klinischen Präsentation stehen sowie den akinetisch-rigiden Typ mit gering ausgeprägtem Tremor. Ebenfalls lassen sich häufig akinetische Starthemmnungen, eine generalisierte Bradykinese sowie eine Bradydiadochokinese feststellen. Das Gangbild der Erkrankung ist geprägt von Kleinschrittigkeit, erhöhter Schrittzahl beim Wenden und fehlender Mitbewegungen der Arme beim Gehen sowie ein durch die Dysfunktion der Halte- und Stellreflexe bedingtes Pulsionsphänomen mit Fallneigung.

Im Verlauf der Erkrankung entwickeln 80% der Patienten eine Dysarthrophonie, eine monotone Mikrophonie und eine typische Mikrographie im Schriftbild. Der Gesichtsausdruck der Patienten präsentiert sich hypomim und durch begleitende vegetative Störungen, wie die Seborrhöe, zeigt sich ein so genanntes „Salbengesicht“. Im Rahmen der vegetativen Störungen prägen nächtliches Schwitzen, Temperaturstörungen, Pollakisurie, Harnverhalt, Opstipation, Hypersalivation und orthostatisch hypotone Zustände das klinische Bild.

Das PS stellt somit einen Oberbegriff dar, welche Erkrankungen, die mit den klinischen neurologischen Symptomen Akinese, Rigor, Ruhetremor und posturaler Instabilität einhergehen, unabhängig der Ätiologie zusammenfasst. Unterteilt wird das PS in (i) das im eigentlichen Sinne idiopathische (primäre) PS, (ii) die familiären Formen des PS, (iii) das primäre PS mit zusätzlichen neurologischen Zeichen („Parkinson-Plus-Syndrome“) und (iv) das sekundäre PS. Zur Gruppe der „Parkinson-Plus-Syndrome“ werden die Progressive Supranukleäre Paralyse (PSP), die Multisystematrophie (MSA) und die Kortikobasale Degeneration (CBD) gezählt. Bei

einer sekundären Genese ist das PS Ausdruck einer anderen zugrundeliegenden Erkrankung, wie z. B. einer subcorticalen arteriosklerotischen Encephalopathie (früher als M. Binswanger bezeichnet).

1.1.3 Epidemiologische Eckpunkte des Parkinson-Syndrom

Eine Studie zur Epidemiologie des PS aus dem Großraum Lübeck in Deutschland, konnte eine mittlere Prävalenz von 147-206/100000 Einwohner/a in Abhängigkeit vom jeweils untersuchtem Landkreis sowie eine Prävalenz von 188/100000 Einwohner/a innerstädtisch aufzeigen (Kleinhenz et al. 1990). Die Inzidenz wird in der gängigen Literatur mit circa 29 Neuerkrankungen pro Jahr und 100000 Einwohnern angegeben (Tanner und Ben Shlomo 1999). Weitere Studien konnten zeigen, dass die Erkrankung sich insbesondere ab einem Lebensalter von 50 Jahren manifestiert sowie etwa ein Prozent dieser Population betroffen ist (Kessler 1978) und dass die Prävalenz bei den Menschen über dem achten Dezennium auf über 1000-3000 Fälle pro Jahr und 100000 Einwohnern ansteigt (Tanner und Ben Shlomo 1999). Etwa 10% der Betroffenen erkranken unter 40 Jahren, wobei bei einem Erkrankungsbeginn unter 30 Jahren eine genetische Komponente evaluiert werden sollte.

Weiterhin konnte man zeigen das die Geschlechterpräferenz beim PS eine moderate Bevorzugung des männlichen Geschlechtes aufzeigt (Hoehn und Yahr 1967, Kessler 1978, Kuopio et al. 1999) sowie eine Akzentuierung in der kaukasischen gegenüber der afroamerikanischen und asiatischen Population auftritt. (Harada et al 1983, Cosnett und Bill 1988; Kleinhenz et al 1990, Wang et al. 1991, Zhang und Roman 1993, Woo et al 2004).

1.1.4 Ätiologie des primären Parkinson-Syndrom

In der Ätiologie des primären PS werden Umweltfaktoren, mitochondriale Dysfunktionen, oxidativer Stress und genetische Faktoren als gesicherte Risikofaktoren angesehen. In wie weit man von einer alleinigen Genese der genannten oder einer multifaktoriellen Genese ausgehen muss, ist immer noch unklar und wird weiterer intensiver Forschung benötigen.

Eine ausreichend belegte Kausalität für die Entstehung eines PS findet sich im Synthesenebenprodukt einer Droge, das 1-Methy-4 phenol-1,2,3,6 tetrahydropyridin (MPTP), ein Analoga zum Meperidin. Bei intravenöser Aufnahme in den Körper verursacht dieses toxische Produkt und seine Metaboliten schwere parkinsonähnliche Symptome (Langston et al 1983, Markey et al 1984, Chiba et al 1985, Javitsch et al 1985, Ramsey und Singer 1986, Chan et al 1991, Klaidmann et al 1993, Hasegawa et al 1997).

Die Langzeitexposition mit Herbiziden und Insektiziden wird als weiterer Umweltfaktor in der Ätiologie diskutiert. Herbizide, insbesondere das Paraquat und bei den Insektiziden das Rotenon welches auch den Komplex 1 der Atmungskette hemmt, erscheinen als mögliche Agenzien. Bislang konnte dies aber bei Parkinsonerkrankten nicht gesichert werden, und erscheint aufgrund der chemischen Eigenschaften auch eher unwahrscheinlich (Przedborski 2003).

Das Leben in ländlichen Arealen und Industrienationen wird neben dem Genuss von Nitraten und dem Arbeiten in der Holzverarbeitenden Industrie als weiterer umweltbedingter Risikofaktor diskutiert (Tanner et al 1989, Rajput 1993, Olanow und Tatton 1999, Pezzoli et al. 2000, Racette et al. 2000).

1.1.5 Pathoanatomie des primären Parkinson-Syndrom

Das neuropathologische Korrelat des PS liegt in einer chronisch progredienten Degeneration der pigmentierten melaninhaltigen und Tyrosinhydroxylase-positiven Dopamin synthetisierenden Neurone der Pars compacta der SN. Geringer ausgeprägt finden sich die Veränderungen in der Area retrorubralis und im ventralen Tegmentum sowie des Locus coeruleus. Assoziiert findet sich histologisch eine Astrozytose und Aktivierung von Microglia (Gibb und Poewe 1986, Mc Geer et al. 1998).

Der Zellverlust ist dominierend in den ventrolateralen Anteilen der SN, den so genannten A9 Neuronen, welche zum Striatum projizieren (Gibb und Lees 1991). Die A10 Neurone im medialen Anteil, mit Projektionen zum mesolimbischen System sind variabel betroffen und die dorsalen Neurone der Zona compacta werden vor allem im Alter betroffen (Fearnly und Lees 1991).

Histologisch zeigen sich homogene intrazytoplasmatisch liegende membranlose hyano- eosinophile granulofilamentöse Strukturen, die sogenannten Lewy-Körper. Bei den Lewy-Körpern handelt es sich um eine Anhäufung von radiär angeordneten Neurofilamenten als Randsaum und im Kern dicht angeordnetes Neurofilament zusammen mit Ubiquitin und aggregierten α - Synuclein. Der Pigmentverlust ist jedoch nicht pathognomonisch für das PS, in unterschiedlicher Ausprägung findet man ihn ab einem höheren Lebensalter ohne eine begleitende Erkrankung an einem PS. Wenn jedoch die Veränderungen mit der Erkrankung assoziiert sind, zeigt sich in vielen Fällen bereits bei der makroskopischen Untersuchung eine Abblassung bis zu völligen Pigmentverlust (Jellinger et al 1993).

Während die Lewy-Körper früher als pathologisches Charakteristikum für das PS angesehen wurden, ist dieses Dogma seit der Entdeckung der genetischen Early-onset PS Formen wie PARK2 und PARK7, welche nicht immer mit diesem Charakteristikum einhergehen, in der Diskussion (Hardy et al. 2003).

Weiterhin konnte man bei PS Patienten eine verminderte Aktivität der mitochondrialen Atmungskette insbesondere vom Komplex 1 in der SN sowie weiteren Zellen in Verbindung mit Deletionen der mitochondrialen DNA aufzeigen. Diese Veränderungen führen zu einer mitochondrialen Insuffizienz mit konsekutiven Aktivitätsverlust der oxidativen Phosphorylierung, konsekutiver Verminderung der ATP Synthese und vermehrter Aktivität von NMDA Rezeptoren welche dadurch eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber dem exzitatorisch wirkenden Neurotransmitter Glutamat aufweisen.

Bezüglich des zeitlichen Verlaufs des PS konnte man nachweisen, dass eine Affektion des olfactorischen Bulbus und der retikulären Anteile früh im Krankheitsverlauf betroffen sind, wohingegen die neokortikale Beteiligung erst im späteren Stadien auftritt. Dieses Befallsmuster erklärt warum eine Anosmie bei Auftreten eher am Beginn der Erkrankung und eine Demenz im Endstadium der Erkrankung zu finden ist (Braak et al 2003, 2004).

	Bereich der Läsion	Exakte Lokalisation der Schädigung
Stage 1	Medulla oblongata	Läsionen im dorsalen IX. und X. motorischen Nukleus und bzw. oder der intermediär retikulären Zone
Stage 2	Medulla oblongata Pontines Tegmentum	Zusätzlich Läsionen in den kaudalen Raphe Nuklei, dem grosszelligen retikulären Nukleus und den Coeruleus-sub coeruleus Komplex
Stage 3	Mittelhirn	Zusätzlich Mittelhirn Läsionen, vor allem der Pars compacta der Substantia nigra
Stage 4	Basales Proencephalon Mesokortex	Zusätzlich proencephale Läsionen, sowie im Bereich des temporalen Mesocortex (transentorhinal Region) und des Allocortex (CA2 Plexus)
Stage 5	Neokortex	Zusätzlich affektierte Bereiche des höher gradig sensorisch assoziierten Neokortex und des präfrontalen Kortex
Stage 6	Neokortex	Zusätzlich betroffene Areale des hochgradigen assoziierten sensorischen und der prämotorischen Areale, sowie vereinzelt leichte Veränderungen in den primären sensorischen Arealen sowie der primär motorsichen Areale

Abb. 2 Stadien der progredienten Entwicklung der PS assoziierten Pathologie bezogen auf die betroffenen Hirnabschnitte (aus Braak et al. 2003).

1.1.6 Diagnosestellung des Parkinson-Syndrom

Die Diagnose des PS ist vor allem initial nicht einfach zu stellen, da es an verlässlichen Diagnostika mit hoher Sensitivität und Spezifität fehlt. Man geht heute davon aus, dass es ab einen Neuronenverlust von 50-60% zu den typischen Symptomen der Erkrankung kommt, welche den Patienten zum Arzt führen oder den Arzt auf die Diagnose hinweisen (Bernheimer et al. 1973, Fearnley et Lees 1991, Jellinger und Mizuno 2003). Somit wird in der Regel die Diagnose erst gestellt, wenn bereits ein irreversibler ausgedehnter morphologischer Schaden der betroffenen Hirnareale vorhanden ist.

Die Darstellung des Hirnparenchyms in der kranialen Computertomographie (CCT) erlaubt keine Aussage über den Zustand des nigrostrialen Systems bei PS Patienten und kann so bei der Diagnosestellung des PS vor allem als Differentialdiagnostikum eingesetzt werden. Insbesondere wird sie eingesetzt, um andere Erkrankungen auszuschließen, die eine Symptomatik aufweisen, die dem PS ähneln wie z.B.

Multisystematrophien, Normaldruckhydrozephalus oder dem M. Binswanger (Perlmutter 1990, Savoiardo et al. 1994, Lang und Lozano 1998, Csoti et al. 2004). Die Untersuchung mit der Magnetresonanztomographie (MRT/MRI) bei Patienten mit PS hingegen stellt Veränderungen im Bereich des nigrostrialen Systems dar, insbesondere zeigt sich hier eine reduzierte Signalintensität im Bereich der Substantia nigra in T2 gewichteten Aufnahmesequenzen, welches auf eine erhöhte Eisenakkumulation zurückgeführt wird (Drayer et al. 1986, Antonini et al. 1993, Gorell et al. 1995, Ye et al. 1996). Die Befunde in der CCT oder MRT Diagnostik erlauben jedoch bis jetzt keinen Rückschluss auf die Prognose, Ausprägung oder die Klinik des Patienten.

Im Rahmen der Entwicklung von nuklearmedizinischen bildgebenden Untersuchungsmethoden wie die PET (Positronen Emissions Tomographie) oder die SPECT (Single-Photonen-Emissions-Computer-Tomographie) wurde es gestützt auf Radionukleotid-markierte Substanzen möglich, den pathologischen Metabolismus im nigrostrialen System beim PS bildgebend darzustellen. Zur Darstellung des Metabolismus beim PS kommen Levodopa-Analoga wie [18F]-6-Fluoro-Levodopa ([18F]-Dopa), welches durch die neuronalen Endigungen der nigrostrialen Neuronen aufgenommen wird und in den Perikaryen zu [18F]-Dopamin metabolisiert wird, zur Anwendung. PS Patienten weisen eine signifikante Reduktion des Uptake von [18F]-Dopa im Vergleich zu gesunden Kontrollen auf. Bis zur Manifestation von Symptomen der Erkrankung zeigt sich eine Reduktion des Uptake um bis zu 35% womit die PET schon im präklinischen Bereich zur Anwendung kommen kann (Brooks et al. 1990, Leenders et al. 1990, Innis et al. 1993, Piccini et al. 1995, Ishikawa et al. 1996, Morrish et al. 1996).

In den frühen 90er Jahren des letzten Jahrhunderts wurde die Transkranielle Doppler- und Duplexsonographie, ein heute allgemein akzeptiertes Diagnostikum zur Diagnosestellung von vaskulären Veränderungen wie Stenosen und vaskuläre Gefäßmalformationen, eingeführt (Schöning et al. 1989, Bogdahn et al. 1990). Mitte der neunziger Jahre des letzten Jahrhunderts konnte Georg Becker und Kollegen durch die Transcranielle Sonographie (TCS) bei PS erkrankten Patienten eine Hyperechogenität der SN bildgebend darstellen (Becker et al 1995, Becker 1998). Diese Hyperechogenität findet sich in nur circa 10%, der zum Untersuchungszeitpunkt, motorisch gesunden Kontrollpersonen. In den folgenden Jahren wurden vermehrt Studien zur TCS bei Bewegungsstörungen veröffentlicht und die Thematik ist essentieller Bestandteil dieser Arbeit.

1.1.7 Monogenetische Formen des Parkinson-Syndrom

Erste Berichte in der Literatur über den so genannten EOP (Early onset Parkinson) finden sich bereits zu Beginn des 20. Jahrhunderts (Willige 1911). Verschiedene Zwillingsstudien konnten zunächst keine sichere Evidenz für eine genetische Komponente in der Pathogenese des PS finden, so dass bis vor wenigen Jahren vor allem verschiedenen Umweltfaktoren als Ursache des PS als Hauptfaktoren angesehen wurden (Duvoisin 1998).

Folgende Studien konnten jedoch zeigen, dass circa 20% der Patienten mit einem PS eine positive Familienanamnese aufwiesen. Daraufhin wurden Familien mit mehreren Betroffenen mit genetischen Kopplungsanalysen untersucht und verschiedene Gene identifiziert die ein monogenes Vererbungsmuster aufweisen. Aus diesen Ergebnissen resultierte die Erkenntnis, dass beim PS eine genetische Beteiligung als wahrscheinlich angenommen werden kann (Duvoisin 1998).

Die folgende Tabelle zeigt schematisch die bisher untersuchten Formen.

Locus	Genlokalisierung	Gen	Vererbungsmodus	Lewy-Körper
Park1	4q21-23	a-Synuclein	autosomal-dominat	Ja
Park2	6q25.2-27	Parkin	autosomal-rezessiv	Nein
Park3	2p13	Unbekannt	autosomal-dominat	Ja
Park4	4p15	a-Synuclein	autosomal-dominat	Ja
Park5	4p14	UCH-L1	autosomal-dominat	Unbekannt
Park6	1p35- 1p36	PINK1	autosomal-rezessiv	Unbekannt
Park7	1p36	DJ1	autosomal-rezessiv	Unbekannt
Park8	12p11- q13.1	Unbekannt	autosomal-dominat	Unbekannt
Park9	1p36	Unbekannt	autosomal-rezessiv	Unbekannt
Park10	1p12	Unbekannt	autosomal-dominat	Unbekannt
Park11	1q36-37	Unbekannt	autosomal-dominat	Unbekannt

Abb. 3 Tabellarische Übersicht der monogenetischen Formen des EOP

Epidemiologische Unterschiede und klinische Besonderheiten berechtigen den EOP als getrennte Entität gegenüber dem primären PS zu betrachten. Die klinischen Charakteristika der Erkrankung sind oft identisch, dennoch findet man beim EOP zusätzliche Symptome, wie z.B. die fokale Dystonien als Erstsymptom (Quinn et al. 1987, Gibb et al. 1988, Ludin und Ludin 1989, Gershanik und Nygaard 1990).

Der EOP präsentiert sich relativ konstant mit einer Hypereflexie sowie einer Besserung der Symptome nach dem Schlaf. Diese Unterschiede zum primären PS sind bei den Europäern genauso nachweisbar wie bei den asiatischen Patientenkollektiven jedoch in geringerer Ausprägung (Yamamura et al. 1973, Quinn et al. 1987, Ishikawa und Takahashi 1998). Der EOP zeigt in der Therapie ein ähnlich gutes Ansprechverhalten auf einen L-Dopa Versuch wie das primäre PS, wobei aber

vor allem L- Dopa induzierte Dyskinesien und Fluktuationen als typische Nebenwirkungen schneller und häufiger auftreten als beim primären PS. Im Rahmen von diversen PET Studien konnte man zeigen, dass der Verlauf beim EOP von einer langsameren Progredienz gegenüber dem primären PS geprägt ist. (Yamamura et al. 1973, Schrag et al. 1998, Khan et al. 2002). Weiterhin konnte man feststellen, dass das niedrige Erkrankungsalter einen potentiellen protektiven Aspekt hinsichtlich der Genese einer Parkinson assoziierten Demenz sowie auch im Allgemeinen der Progredienz der Erkrankung darstellt (Quinn et al. 1987, Goetz et al. 1988, Schrag et al. 1998).

1.1.8 Mutation im *Parkin*-Gen - Locus PARK 2

Die vorliegende Arbeit untersucht Träger einer Mutation im *Parkin*-Gen, dementsprechend wird diese Mutation im folgendem detailliert vorgestellt. Einer Arbeitsgruppe aus Japan gelang es bei einer Familie mit EOP und angenommenen autosomal rezessiven Erbgang erstmals die Kopplung zu einem Locus auf dem langen Arm des Chromosoms 6 nachzuweisen (Matsumine et al 1998). Der Locus konnte von 17 centi- Morgan (cM) dann weiter auf eine 13 cM große Region auf dem Chromosom 6q25.2-27 eingeschränkt werden. Weitere Arbeitsgruppen konnten diese Ergebnisse mit Ihren eigenen Patienten verifizieren und die Region auf ein 1 cM großes Areal eingrenzen, jedoch ohne ein bestimmtes Gen als Ursache herauszufinden (Jones et al 1998, Tassin et al 1998). Kitado und seiner Arbeitsgruppe gelang es dann erstmals das ursächliche Gen zu isolieren. Hierbei handelt es sich um ein 1 Megabasen großes Gen mit zwölf Exons, welche zusammen für ein Protein aus 465 Aminosäuren kodieren, wohingegen die intronischen Abschnitte des Genes verschiedene Mikrosatelliten Marker enthalten (Kitada et al 1998). Im n-terminalen Ende findet sich eine 76 Aminosäuren

umfassende Domäne die dem Ubiquitin von der Sequenz ähnelt. Man kann daraus schließen, dass eine Interaktion dieses Proteins mit dem Ubiquitin-Proteasom-System zum Proteinabbau wahrscheinlich ist. Auch am C-terminalen Ende finden sich Domänen wie die RING (really interesting new gene) und einer IBR (in between ring) Domäne, die eine Beziehung zum Ubiquitin-Proteasom-System aufweisen (Kitada et al 1998, Joazeiro et Weismann 2000). Durch seine Beschaffenheit weist es eine Ähnlichkeit mit dem Alpha- Synuclein auf. Erst kürzlich konnte durch West und seiner Arbeitsgruppe eine weitere Besonderheit des Genes entschlüsselt werden, das Gen zeigt eine so genannte Bidirektionalität, das heißt es kontrolliert neben dem *Parkin*-Gen auch noch das so genannte „Parkin Co-Regulated Gene“ (PARCG), welches ein Protein codiert das mit den Hitzeschockproteinen Hsp 70 sowie Hsp 90 einen Chaperon Komplex bildet (Imai 2002, West et al 2003).

1.2 Die Transkranielle Ultraschalluntersuchung

1.2.1 Physikalische und technische Grundlagen der Ultraschall Technik

Den Grundstein für die Entwicklung der Ultraschalluntersuchung legten J. und P. Curie in dem sie im Jahre 1880 den Piezoeffekt bei Ihren Forschungen entdeckten. Im Jahre 1949 wurde aus militärischen Restbeständen von D. H. Howry und W. R. Bliss ein erstes Impuls-Echosystem hergestellt (Howry und Bliss 1952, Howry et al. 1954). Dieses Vorläufermodell der modernen Ultraschalluntersuchungstechnologie wurde dann durch die Pionierleistungen von I. Donald und T. Brown im Jahre 1956 weiterentwickelt.

Die Transkranielle Sonografie (TCS) stellt ein nicht invasives bildgebendes Verfahren, zur Erstellung von Querschnittbildern aufgrund von Streuung und Reflexionen von Schallwellen dar. Im Gegensatz zu anderen bildgebenden Verfahren

wie konventionelles Röntgen, CT, SPEC etc. muss im diagnostischen Frequenzbereich kaum mit biologischen Nebenwirkungen gerechnet werden. Dieser Aspekt und die weite Verfügbarkeit, Schnelligkeit der Untersuchung sowie Kosteneffizienz stellt den entscheidenden Vorteil des Verfahrens dar. Schallwellen werden physikalisch durch die Schwingungsphase der Materieteilchen, die so genannte Periode und ihre Frequenz also die Anzahl der Perioden pro Zeiteinheit charakterisiert. Ultraschallwellen werden durch ihre Frequenz von über 20 kHz klassifiziert und sind somit akustisch außerhalb des Auflösungsvermögens des menschlichen Gehöres.

Infraschall	≤ 16 Hz
Akustisch wahrnehmbarer Schall	16-20 kHz
Ultraschall	≥ 20 kHz
Hyperschall	≥ 10 GHz

Abb. 4 Tabellarische Einteilung der Schallwellen nach ihrer Frequenz

Der diagnostische Ultraschall definiert sich über Frequenzen aus dem Spektrum von 1 bis 15 MHz. In unserer Studie haben wir uns für den Frequenzausschnitt von 2 - 2.5 MHz entschieden, welcher entscheidende Vorteile für die Untersuchung bietet, auf die später genauer eingegangen wird.

Die physikalische Grundlage der Untersuchungstechnik ist eine elastische Welle mechanischer Energie welche durch Transformation von elektrischer in mechanische Schwingung entsteht, wenn ein hochfrequentes Wechselfeld an eine polykristaline Substanz wie einen piezoelektrischen Kristall angelegt wird. Hierbei kommt es zu einer Ausdehnung oder Kompression mit konsekutiver Emission von Schallwellen in den Raum, deren Ausbreitung an Materie gebunden ist. Diese Schallwellen werden durch direkten Kontakt des Emitters auf der Haut des Patienten in den Körper weitergeleitet und breiten sich gemäß den physikalischen Gesetzen nun periodisch

im Körper aus. Die durch eine Ultraschallwelle angeregten Teilchen geben nun ihrerseits die Energie an benachbarten Teilchen in ihrer Ausbreitungsrichtung weiter. Die resultierende Welle wird in Ihren Verlauf an den Grenzschichten der unterschiedlichen Geweben bedingt durch ihre unterschiedliche Dichte reflektiert, gestreut, modifiziert und absorbiert. Der reflektierte Anteil, oder auch das Echo wird von dem Empfänger, welcher ebenfalls im Schallkopf integriert ist registriert und elektrisch aufgearbeitet. Wenn die Schallwellengeschwindigkeit bekannt ist, kann computergestützt entsprechend der Laufzeit nach Entfernung in axialer Richtung und der Schallrichtung in lateraler Richtung ein Schnittbild erstellt werden (Becker G und Griewing B 1998, Kauffmann et al 2001).

1.2.2 Die Transkranielle Sonografie des Hirnparenchyms

Zur Durchführung der TCS des Hirnparenchyms, wie dem Hirnstamm mit der SN, werden geeignete Zugangsstellen am Schädelknochen benötigt. Diese Zugangsstellen müssen sich durch eine Knochendichte- und Struktur auszeichnen, die eine ausgeprägte physikalisch bedingte Abnahme der Ultraschallamplitude- und Intensität durch den Schädelknochen infolge der oben aufgeführten Reflexion und Absorption der Ultraschallwellen gering hält und somit eine ausreichende Beurteilbarkeit erreicht. Die physikalische Barriere Schädelknochen entspricht nur an wenigen Stellen den geforderten Kriterien, den so genannten akustischen Knochenfenstern. Das temporale Knochenfensters der Squama temporales, das transorbitale und das transnuchale Knochenfenster qualifizieren sich für die Untersuchung. Für unsere Messungen war das so genannte temporale Schallfenster am besten geeignet, da es eine ausreichende Penetranz für die Ultraschalluntersuchung bietet und eine gute Einstellung des mesencephalen Hirnstammes ermöglicht. Weiterhin wurde das temporale Schallfenster bereits in

mehreren Studien als beste Lokalisation für die Untersuchung ermittelt (Kaito 1980, Jarquin et al 2004, Kollar et al 2004). Die Studien zeigten das in den meisten Fällen die vertikale Länge mehr als 20mm und die horizontale Länge mehr als 28mm aufwies, und somit die Voraussetzungen für die TCS gegeben waren. Eine weitere Studie bestätigte diese Werte als optimale Voraussetzungen für die TCS am Hirnparenchym (Furuhata 1998). Makroskopisch liegt dieses Knochenfenster im Bereich der Squama temporales, als Begrenzung dient kranial die Linea temporales inferior sowie als kaudale Begrenzung das Os zygomaticum. Die transtemporale Dopplersonografie der basalen Hirnarterien wurde von Aaslid und Mitarbeitern eingeführt welche hiermit eine entscheidende Vorarbeit zu unserer Arbeit geleistet haben (Aaslid et al. 1982).

Da wir eine bilaterale Untersuchung vorgenommen haben, bleibt zu erwähnen dass die intra individuellen Unterschiede zwischen der rechten und linken Seite gering sind, sie liegen im Mittel bei 2-8%. Die mittlere Dicke des temporalen Schallfensters beträgt in der Norm 2 mm (Grolismund 1986). Verdickungen finden sich vor allem bei älteren Menschen und hier dominierend bei dem weiblichen Geschlecht. Anzumerken ist weiterhin, dass in der Literatur Angaben von 5- 50% für ein insuffizientes Schallfenster angegeben werden, welches die Untersuchung einschränkt und eine Limitation der Untersuchungstechnik darstellt (Kaps 1992, Bogdahn et al 1990, Seidel G. et al 1995, Kaps et al 1995, Otis et al. 1995, Murphey et al 1997, Postert et al 1997, Kollar et al 2004). Knochen weist im Gegensatz zu Haut, Muskel, Nervengewebe andere akustische Eigenschaften auf. Für die Ultraschalluntersuchung ist im wesentlichen die Impedanz interessant. Bei der TCS herrscht ein großer Impedanzsprung vom Weichteilgewebe auf das Knochengewebe, so dass man von einer mittleren Transmissionsrate von 10-20% ausgehen kann. Dieser Intensitätsverlust lässt sich auf die Reflexion an den Grenzschichten

Kopfhaut-Kalottenschädel sowie Kalottenschädel-Hirnparenchym sowie auf die Absorptionseigenschaften des Kalottenschädels an sich zurückführen. Georg Becker führt in seinem Buch folgende Anteile auf (Becker 1998).

Reflexion	43%
Absorption	50%
Reflexion	43%

So dass wie oben angegeben bei einer 100%igen Emission von einem Ultraschallkopf nur eine mittlere Transmission von etwa 10-20% in das darunterliegende Hirnparenchym erreicht werden kann.

1.2.3 Die Transkranielle Sonografie der Substantia nigra

Im Rahmen der TCS bei Patienten mit primären PS kann man eine Hyperechogenität der SN in bis zu 90 % der untersuchten Fälle nachweisen (Becker et al 1995, Berg et al 2001a & b, Walter et al. 2002). Diese Veränderung ist jedoch keineswegs beweisend für eine Erkrankung, da sie auch bei gesunden Menschen ohne begleitende extrapyramidale Symptomatik mit einer Häufigkeit von bis zu 8,6 % vorkommt (Berg et al 1999a). In wie weit eine vorhandene Hyperechogenität der SN ohne begleitende extrapyramidale Symptomatik für eine spätere Manifestation eines PS prädisponiert, kann derzeit durch die Studienlage nicht abschließend beantwortet werden. Studien konnten mit [18F]-Dopa PET nachweisen, dass bei den klinisch gesunden Probanden mit einer sonografisch nachweisbaren Hyperechogenität, in 60 % der Fälle eine Assoziation mit einem funktionellen Defizit im nigrostrialen System vergesellschaftet ist (Berg et al. 1999, 2002).

Patienten mit einem atypischen PS, wie z. B. einer Multisystematrophie oder PSP, zeigen seltener eine Hyperechogenität der SN, dafür aber eine Hyperechogenität des

Linsenkernes (Walter et al. 2003, Behnke et al. 2005). Weiterhin konnte man nachweisen, dass Patienten mit einer isolierten Hyperechogenität der SN eher motorische Defizite haben auch wenn noch gar kein manifestes PS besteht. (Berg et al 2001a & b, Jabs et al. 2003). Die Ursache bzw. die Grundlage der Hyperechogenität wird unter anderem in einer verstärkten Eisenakkumulation sowie einer erhöhten Ferritinkonzentration im Rahmen der Neurodegeneration gesehen. Diese These stützt sich durch Studien mit Tierversuchen und postmortem Analysen (Dexter et al 1986, Sofic et al 1988, Riederer et al. 1992, Youdim et al. 1993, Gerlach et al. 1994, Jellinger 1999, Berg et al. 1999, Berg et al. 2002). Eine aktuellere Studie konnte zudem aufzeigen, dass eine Abnahme des Neuromelanins in den entsprechenden Arealen zu finden ist, welches zur Hyperechogenität der SN beitragen könnte (Zecca et al 2005).

Diese Erkenntnisse legen nahe, dass die sonografische Hyperechogenität der SN einen wichtigen Serogatmarker darstellen könnte, um schon frühzeitig eine erhöhte Vulnerabilität des nigrostrialen Systems aufzudecken.

1.3 Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit

Studien welche sich bisher mit der Thematik der Hyperechogenität der SN im Rahmen des PS befasst haben, charakterisierten die sonografisch erfasste Hyperechogenität der SN ausschließlich anhand ihrer zweidimensionalen Ausdehnung. Die maximale Fläche bzw. die Ausdehnung der Hyperechogenität innerhalb der SN wurde manuell markiert und computergestützt vermessen. Diese Methode ist methodisch angreifbar, da es zu untersucherabhängigen Fehlern kommen kann. Wir versuchten in der vorliegenden Studie nun die Hyperechogenität der SN anhand der Unterschiede in der Grauwerttextur der SN zu dem umliegenden Hirngewebe als zweiten Marker neben der bereits etablierten Flächenausdehnung

der SN einzuführen. Das Ziel war die Untersuchung bezüglich der Sensitivität und Spezifität zu optimieren sowie untersucherabhängige Verzerrungen zu minimieren. Eine weitere Zielsetzung der Arbeit ist es die Echogenität der SN bei einer monogenetischen Form des PS, nämlich Patienten und Familienangehörige mit einer Mutation im *Parkin*-Gen zu untersuchen und mit den Ergebnissen aus der Gruppe der Patienten mit einem PS ohne bekanntem genetischen Hintergrund zu vergleichen. Im Speziellen werden folgende Fragen im Rahmen der Arbeit behandelt:

- 1: Wie verhält sich die **Fläche** der Hyperechogenität der SN bei Probanden ohne, mit einer oder zwei Mutationen des *Parkin*-Gens sowie bei Patienten mit primären PS und gesunden Kontrollpersonen.
- 2: Wie verhält sich **Intensität** der Hyperechogenität der SN bei Probanden ohne, mit einer oder zwei Mutationen des *Parkin*-Gens sowie bei Patienten mit primären PS und gesunden Kontrollen.
- 3: Besteht eine Korrelation der Fläche der Hyperechogenität der SN mit pathologischen Befunden der cerebralen PET-Untersuchung?

Ein langfristiges Ziel dieser Arbeit stellt die Gewinnung sowie Lieferung von Ergebnissen und Daten zur Erstellung eines Computerprogramms dar, welches in Kooperation mit dem Institut für Signal- und Prozessrechentchnik der Universität Lübeck erstellt wird. Dieses Programm soll die Bildanalyse untersucherunabhängig und computergestützt ermöglichen und eine objektive quantitative Erfassung der Fläche sowie der Dichte bzw. Echotextur der SN ohne untersucherabhängige Fehler zu ermöglichen.

2. Patienten und Methoden

2.1 Patienten

2.1.1 Patienten Kohorte

2.1.1.1 Rekrutierung

Der Stand der wissenschaftlichen Forschung bezüglich der *Parkin*-Mutation und der TCS beruhen bisher fast ausschließlich auf Studien aus Spezialkliniken, die als Einschluss-kriterien Patienten unter 40 Jahren sowie eine positive Familienanamnese berücksichtigten (Hattori et al. 1998, Lücking et al. 2000, Maruyama et al. 2000, Rawal et al. 2003). Das Einschlusskriterium negative Familienanamnese sowie den nicht familiären Aspekt bei Gendosisveränderungen beinhalten nur zwei Studien (Lücking et al 2000, Periquet 2003).

Durch diese enge Selektion könnte es zu einer Verzerrung der Ergebnisse gekommen sein.

Vor diesem Hintergrund nahmen an unserer Studie 58 freiwillige Probanden aus Deutschland und Italien teil. Der Pool der Patienten mit einem EOP wurde durch die Initiative der Neurologischen Klinik der Universität zu Lübeck, über Selbsthilfeorganisationen, niedergelassene Neurologen und Hausärzte ermittelt. Weiterhin wurden seitens Prof. Dr. med. Pramstaller im Allgemeinen Regionalkrankenhaus Bozen in Italien ebenfalls EOP-Patienten rekrutiert, welche aus einem genetischen isolierten Areal in der Region Südtirols stammen.

Nach der Zustimmung zur Teilnahme, wurden die Patienten in das Studienzentrum nach Lübeck eingeladen. Sie wurden von einem Arzt aus der Arbeitsgruppe für Bewegungsstörungen der Neurologie des UKSH Campus Lübeck einer detaillierten neurologischen Untersuchung unterzogen und die Symptomausprägung anhand der

Unified Parkinson`s Disease Rating Scale (UPDRS) (Fahn et al. 1987) und der Hoehn-Yahr Skala (Hoehn M.M. und Yahr M.D. 1967) graduiert. Weiterhin wurden noch weitere Skalen wie der Mini Mental State Examination (MMSE) Test (Folstein et al 1975) zur Abschätzung kognitiver Defizite, und den Schwab and England Activities of Daily Living Score (Schwab und England 1969) zur Einschätzung der Beeinträchtigung im täglichen Leben erhoben, die aber im Rahmen dieser Arbeit keine weitere Rolle spielten, so dass auf eine weitere Erwähnung verzichtet wird und diese nur im Anhang zur Vollständigkeit aufgelistet werden.

2.1.1.2 Diagnosestellung

Die Diagnose PS wurde bei den Testpersonen, falls diese erkrankt waren, anhand der United Kingdom Parkinson`s Disease Brain Bank Kriterien (Gibb und Lees 1988) gestellt, mit der einzigen Ausnahme, dass eine positive Familienanamnese bezüglich eines PS nicht als Ausschluss Kriterium gewertet wurde. Dreizehn Probanden hatten schon vor dieser Studie an einer Studie mit Verwendung der TCS teilgenommen und es wurden die Daten hierzu publiziert (Walter et al. 2004).

2.1.1.3 Genetische Untersuchung

Allen Probanden wurde nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung eine Blutprobe abgenommen und auf eine Mutation im *Parkin*-Gen untersucht. Die Ergebnisse der Untersuchung wurden erst nach Beendigung des praktischen Teils der Studie, im Rahmen der Datenanalyse bekannt gegeben. Die molekulargenetische Untersuchungen erfolgten in dem neurogenetischen Labor an dem Institut für Humangenetik unter der Leitung von Frau Prof. Dr. med. Christine Klein. Der *Parkin*-Mutation Status von 23 Probanden unserer Studie wurde schon in einer vorausgegangenen Studie publiziert (Klein et al.2000; Hedrich et al. 2001; Kann et al. 2002). Weiterhin wurden 21 weitere Individuen, nach dem bereits etablierten

Protokoll welches ausführlich in der folgend genannten Publikationen veröffentlicht wurde, auf die *Parkin*-Mutation untersucht. Hierbei wurde die gesamte codierende Region sowie die Exon und Intron Begrenzungen des *Parkin*-Gen sowohl für kleine Sequenzveränderungen als auch Deletionen und Duplikaturen des gesamten Exons untersucht (Hedrich et al. 2001). 14 weitere Probanden aus einer einzigen Großfamilie wurden nur auf die zwei bekannten Mutationen des *Parkin*-Gen in Ihrer Familie untersucht (Ex7del and 1072del in Exon 9) welche in Ihrer Familie vorkommen (Klein et al. 2000).

2.1.1.4 Fluordesoxyglucose-PET Untersuchung

Eine Fluordesoxyglucose-PET Untersuchung des Gehirns wurde bei einem Teil unserer Probanden schon im Vorfeld, unter ärztlicher Leitung von Herrn Prof. Dr. med. R. Hilker, durchgeführt und Ergebnisse hiervon in der obengenannten Voruntersuchung publiziert (Walter et al. 2004). Da diese Untersuchung nicht Teil der vorliegenden Arbeit war, wird auf eine detaillierte methodische Beschreibung verzichtet.

2.2 Methoden

2.2.1 Diagnostische Hilfsmittel- Klinische Skalen

2.2.1.1 UPDRS Skala

Um den Schweregrad eines PS einzuteilen sowie den Verlauf oder Progression darzustellen bedient man sich verschiedener klinischer Skalen. Eine weltweit anerkannte und benutzte Skala ist die Unified Parkinson`s Disease Rating Scale (UPDRS), welche auch in unserer Studie zur Anwendung kam (Fahn und Elton 1987, Fahn et al 1987). Hierbei handelt es sich um eine Skala, die anhand eines strukturierten Interviews und einer klinischen Untersuchung vor allem die motorischen Aspekte der Erkrankung abdeckt und als Ergebnis mit einem Punktwert

belegt wird. Sie wird in der Regel von erfahrenen Neurologen durchgeführt, wobei sie jedoch auch von entsprechend geschultem Pflegepersonal durchgeführt werden kann. Der Test wird in vier Sektionen durchgeführt, die erste Sektion umfasst vor allem die Gemütslage, Verhalten, Depression, Denkstörungen, Motivation, intellektueller Verlust und die geistige Beweglichkeit. Der zweite Abschnitt überprüft durch eine Abfrage von alltäglichen Situationen die Aktivitäten des täglichen Lebens wie Sprache, Speichelproduktion, Schluckfähigkeit, Handschrift, Essenzubereitung und Benutzung von Essbesteck, Anziehen, Körperpflege, Gangstörung, Tremor und sensorischen Störungen. Dem dritten Abschnitt liegt eine klinische Untersuchung der Motorik zugrunde. Der vierte und letzte Abschnitt befragt nach Spätkomplikationen der Therapie und der Krankheit wie z. B. Dyskinesien. Hohe Punktwerte im UPDRS zeigen einen schweren Verlauf der Erkrankung an.

2.2.1.2 Hoehn & Yahr Skala

In der Bewertung des Schweregrades des PS nach der „Hoehn and Yahr Staging of Parkinson`s Disease Scale“ (Hoehn und Yahr 1967) werden praktische Fähigkeiten, die posturale Stabilität und Eigenständigkeit berücksichtigt. Es werden Grade von eins bis fünf vergeben. Grad I bezeichnet eine unilaterale Beteiligung mit nur geringfügigen Defiziten, Grad II wird vergeben wenn der Patient bereits eine bilaterale Beteiligung ohne Störungen der posturalen Stabilität aufweist. Bei der Feststellung eines Grad III findet man erste Zeichen eines beeinträchtigten Stell-Reflexes, die oft mit Einschränkungen in der Aktivität und Unfähigkeiten des Patienten einhergehen, wobei die Eigenständigkeit in Aktivitäten des täglichen Lebens in der Regel erhalten ist. Beim Grad IV hingegen besteht eine erhebliche Beeinträchtigung im täglichen Leben, das Stehen und Gehen ohne Hilfe ist noch möglich. Bei dem Grad V besteht eine totale Bett- oder Stuhlgebundenheit.

2.2.2 Mutations-Analyse

Im folgendem gebe ich einen kurzen Exkurs über die Gewinnung der genetischen Daten ohne auf die genauen Protokolle, Mengenangaben und Hersteller etc. einzugehen, da dieser Teil nicht von mir selber durchgeführt wurde, sondern in Kooperation mit dem Neurogenetischen Labor der Universität zu Lübeck unter Leitung von Frau Prof. Dr. med. Klein.

2.2.3 Methodik der Durchführung der Transkraniellen Sonographie



Abb. 5 Das SONOS 5500 Phillips
Ultraschallsystem

Zur TCS der SN wurde das SONOS 5500 Ultraschallsystem von Phillips (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) in Verbindung mit einen 2.0 – 2.5 MHz Schallkopf (S4, Philips) verwendet. Das Gerät ist in Abbildung Nummer 5 ersichtlich. Wie schon eingehend erwähnt, bietet dieser Schallkopf mit seinen Frequenzbereich die beste Penetration und geringsten Verlust an Bildqualität bei der Ultraschalluntersuchung durch das temporale Knochenfenster. Der Patient lag für die Untersuchung auf einer Liege mit einer Oberkörperhochlagerung von 45 Grad, wobei der Untersucher seitlich hinter dem Kopfende des Patienten saß. Der Schallkopf

wurde an der Squama temporales präauriculär angesetzt, um die beste Penetranz durch das temporale Knochenfenster zu ermitteln. Nach Auffinden dieser, führten wir die Untersuchung in einen beidseitig standardisierten axialen mesencephalen angelegten Strahlengang mit einer maximalen Untersuchungstiefe von 12 cm durch.

Im Übersichtsbild zeigt sich der Hirnstamm mit seiner hyperechogenen Schmetterlingsfigur umgeben von den echogenen basalen Zisternen, dieses ist verdeutlicht in Abb. 9. Als Leitstrukturen dienen das Aquädukt sowie die typische schmetterlingsartige Konfiguration des Hirnstammes. Die Hyperechogenität der SN kann, wenn überhaupt vorhanden, rostral als leichte bandförmige Anhebung der Echogenität im Hirnparenchym der Pedunculi cerebri identifiziert werden. Dieses ist in Abbildung Nummer 10 verdeutlicht.

Nach Lokalisation der maximalen Ausprägung der Hyperechogenität der SN im Übersichtsbild, wurde das jeweils ipsilaterale Bild digital gerätegestützt zweifach vergrößert und standardisiert Einzelbilder sowie komplette Bildschleifen auf einen magnetooptischen Laufwerk (MOD) digital gespeichert, um die nachfolgende computergestützte Auswertung zu ermöglichen. Da das akustische Schallfenster intraindividuell rechts und linksseitig unterschiedliche Schalldurchlässigkeitsqualitäten aufweisen kann wurden die Geräteeinstellung individuell adjustiert und auf das Referenzgewebe normiert. Bei den Einzelbildern fertigten wir jeweils drei Bilder in unterschiedlicher Schnitthöhe für die darauf folgende Auswertung an, um Artefakte in einer der drei Ebenen der SN zu umgehen sowie ein qualitativ bestmögliches Bild zu erhalten und somit eine fehlerfreie Datenerhebung zu ermöglichen. Wie erwähnt haben wir zusätzlich komplette Bildschleifen registriert, d.h. der Hirnstamm wurde in kranio-kaudaler Richtung in einer zügigen Bewegung abgefahren. Begonnen wurde hiermit knapp kaudal der unteren Begrenzung der SN bis knapp oberhalb der oberen Begrenzung der SN. Dieses ermöglichte uns die gesamte Ausdehnung der SN zu erfassen und in einen Arbeitsschritt mehr als 50 Bilder zu erfassen, die der späteren Auswertung zur Verfügung standen.

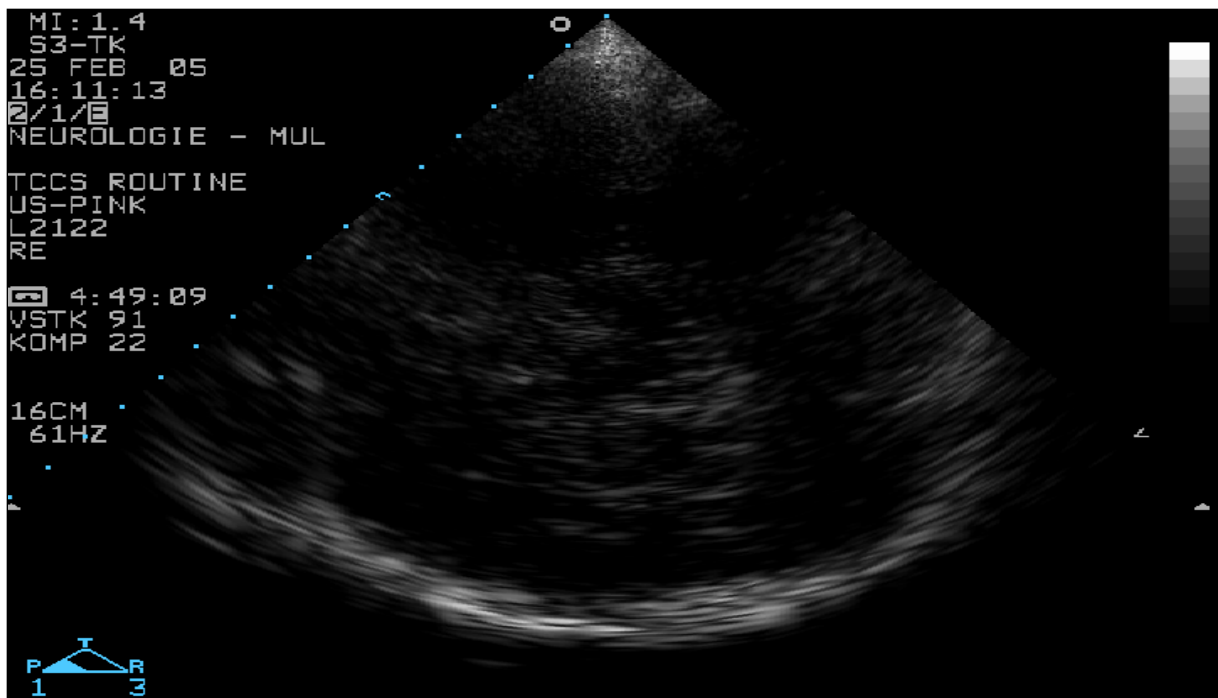


Abb. 6 Axiales transtemporales Übersichtsbild mit dem typischen schmetterlingsförmigen zentral sichtbaren Hirnstamm und bilateraler Hyperechogenität der SN

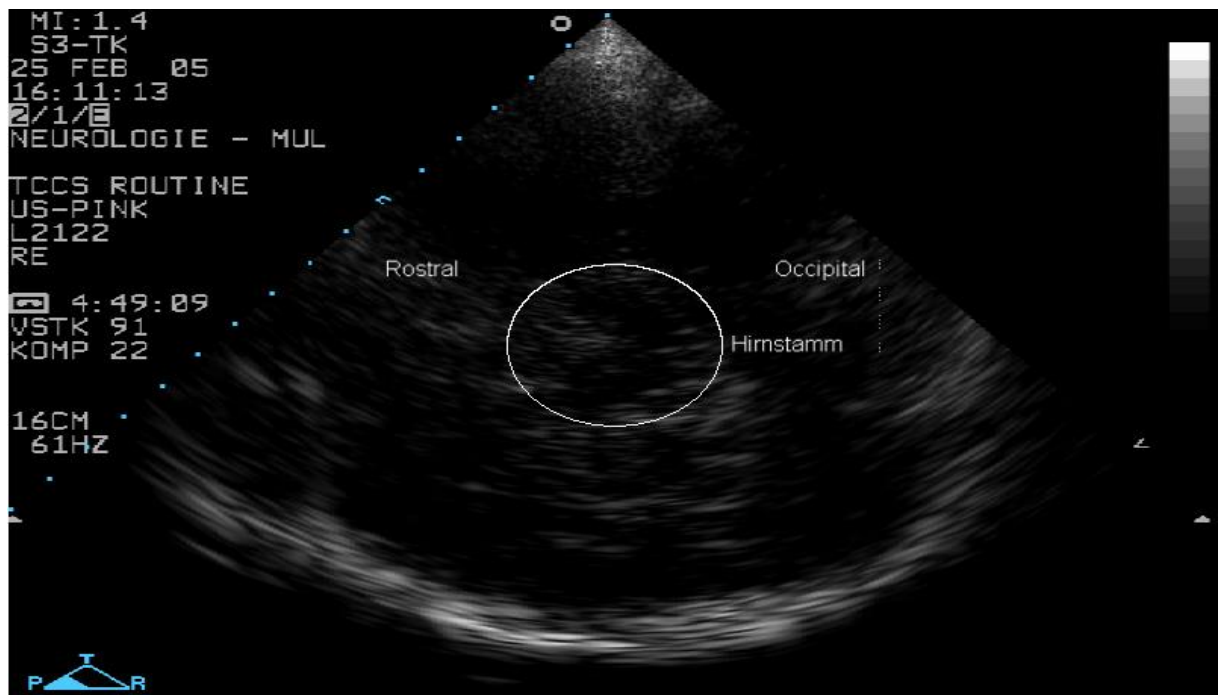


Abb. 7 Zweifach vergrößertes axiales Bild des Hirnstamms

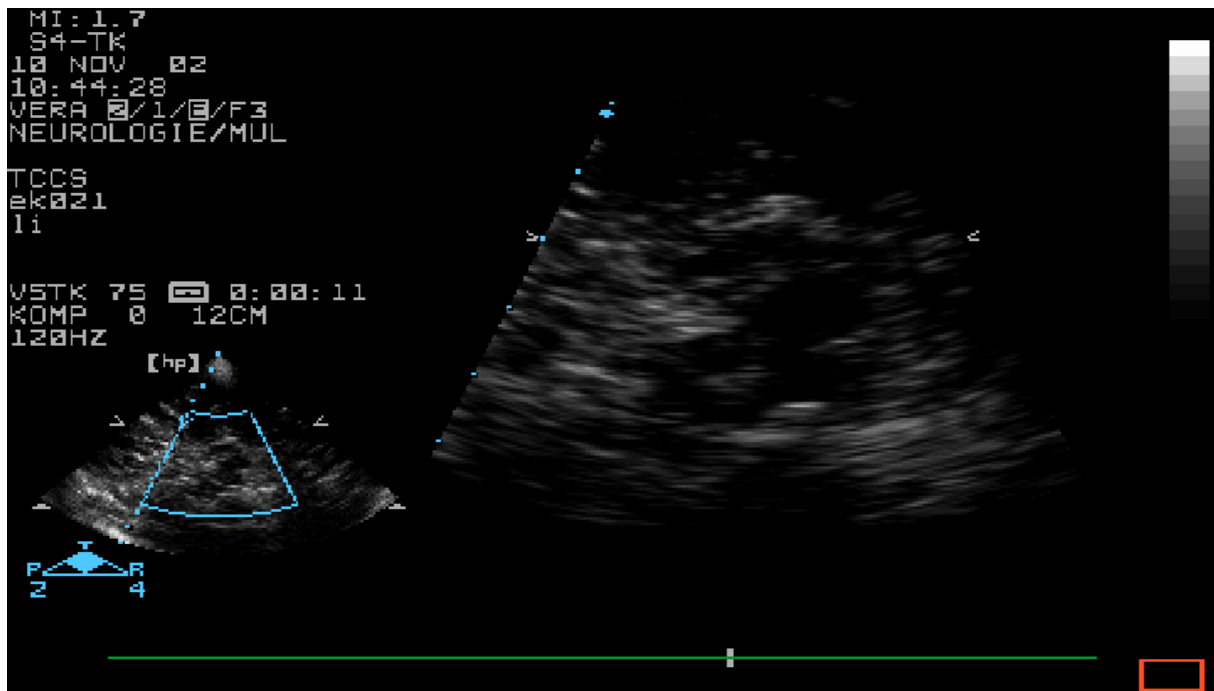


Abb. 8 Axial zweifach vergrößerte sonografische Darstellung des Hirnstamms mit sichtbarer Hyperechogenität der SN bei einem zweiten Patienten

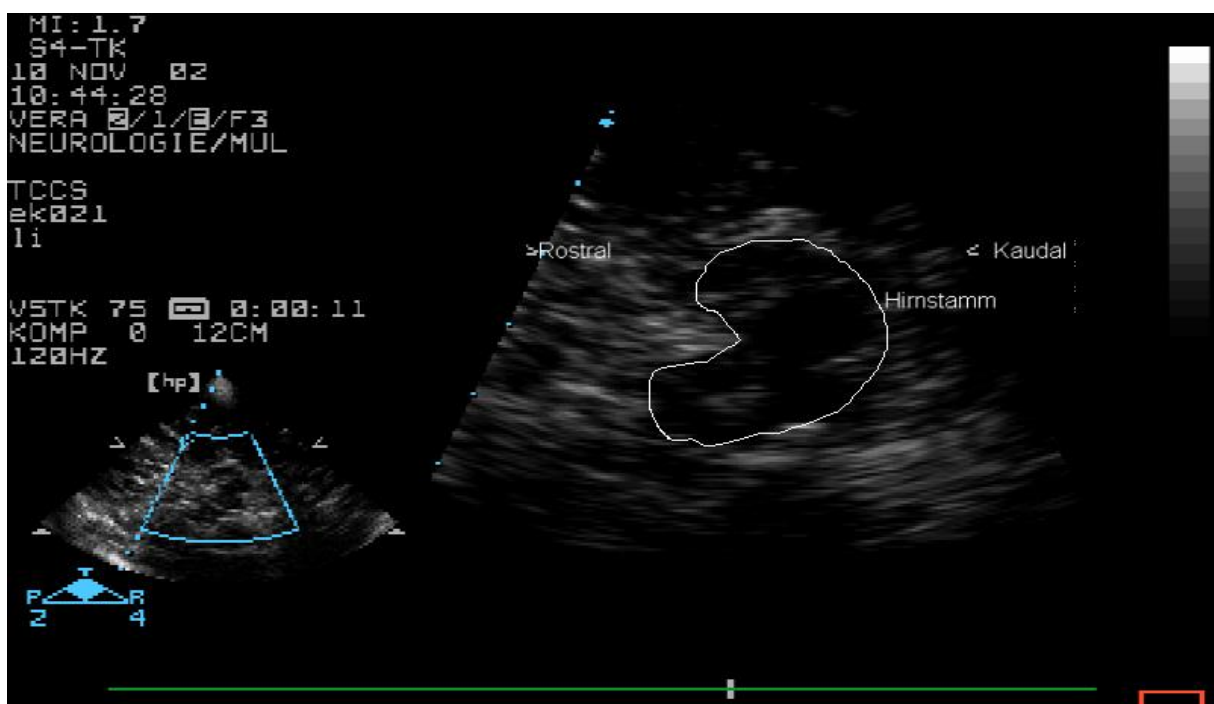


Abb. 9 Markierter Hirnstamm mit deutlich sichtbarer Hyperechogenität der SN bds..

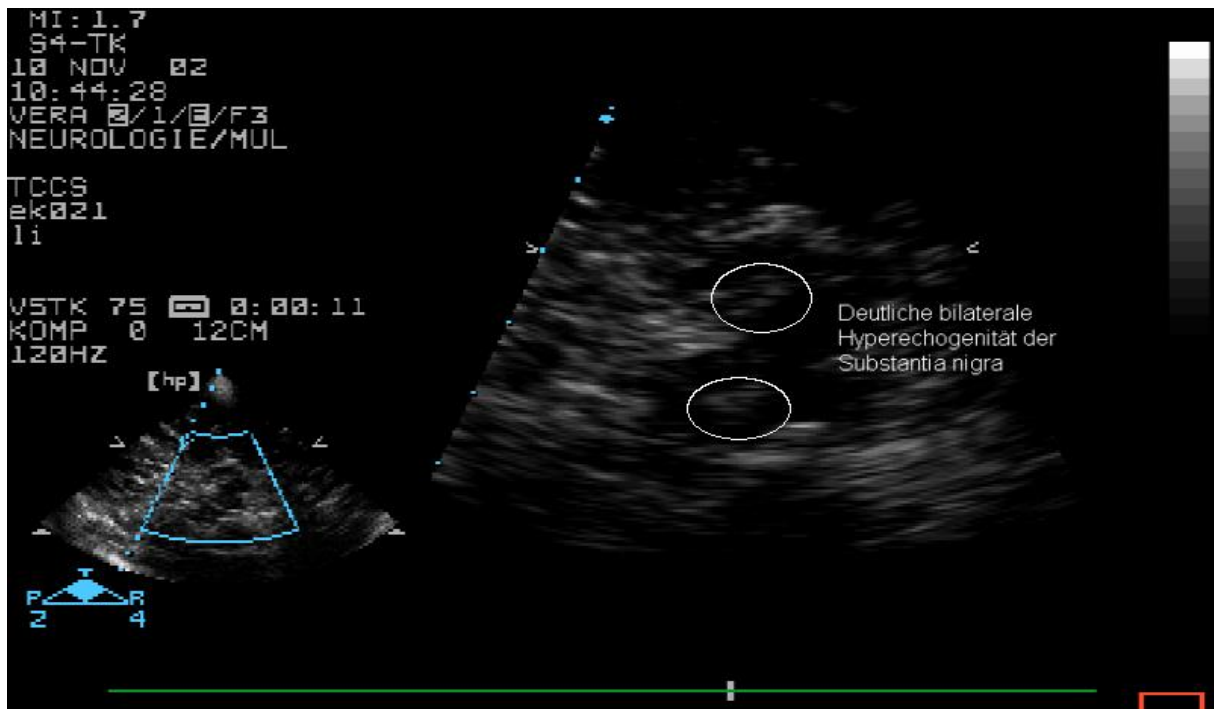
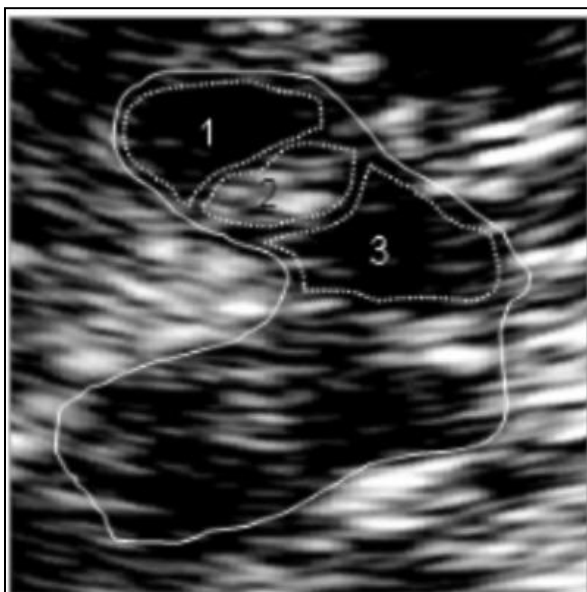


Abb. 10 Beidseits markierte hyperechogene SN



1= Fläche Pedunculi Cerebri (aPC)

2= Fläche Substantia nigra (aSN)

3= Fläche Tectum Cerebri (aTC)

Abb. 11 Manuell markierte Darstellung der Hyperechogenität der SN im Bild mit den beiden Referenzbereichen für die folgende Auswertung

Bei der offline durchgeführten Datenanalyse wurden nun die digitalen Ultraschallbilder auf einen PC übertragen und ausgewertet. Hierbei wurden nun die Flächen von der SN (aSN), Crus cerebri (aCC) sowie vom Tectum cerebri (aTC), manuell markiert und softwaregestützt vermessen. In dem darauf folgenden Arbeitsschritt, wurde von diesen Flächen die mittlere Echogenität anhand von Grauwertbestimmungen mit 256 Graustufen berechnet. Diese Berechnungen erfolgten computergestützt mit einem öffentlich zugänglichen Freeware Grafik Software Tool (Scion Image, Release 4.0.2, Scion Corporation, Frederick, MD, USA).

Der Auswerter war nicht über die Ergebnisse der klinischen und der genetischen Untersuchung informiert, so dass eine vollständige Verblindung während der Datenauswertung gewährleistet wurde. Der Ultraschalluntersucher war bezüglich des genetischen Status verblindet.

2.2.4 Datenanalyse

Zur statistischen offline Datenanalyse der gewonnenen Daten wurde bilateral der Mittelwert der drei Einzelmessungen für die Fläche aSN, aPC sowie aTC in inch^2 bestimmt. Auf die gleiche Art wurde jeweils die mittlere Echogenität der Einzelregionen eines Patienten bestimmt. Für die nachfolgende Auswertung haben wir die Flächeneinheit inch^2 in cm^2 umgerechnet, um eine Vergleichbarkeit mit anderen Studien zu gewährleisten, die als Standard cm^2 benutzt haben. Im folgenden Arbeitsschritt wurden mathematische Quotienten aus den Mittelwerten der Echogenitätswerte berechnet um festzustellen, ob eine Hyperechogenität gegenüber den Referenzbereichen vorliegt.

- 1. Echogenitätsmittelwert SN/ Echogenitätsmittelwert TC**
- 2. Echogenitätsmittelwert SN/ Echogenitätsmittelwert PC**
- 3. Echogenitätsmittelwert TC/ Echogenitätsmittelwert PC**

Die Hyperechogenität der SN im erscheint im Ultraschallbild heller als die Referenzbereiche und dies bedingt dementsprechend einen niedrigeren Grauwert als die Referenzbereiche. Die Quotienten erlauben damit eine erste Kontrolle ob eine Hyperechogenität gegenüber dem Referenzbereich vorliegt. Wenn der 3. Quotient einen Wert um 1 aufweist und die anderen beiden Quotienten unter dem Wert von 1 liegen, bestätigt dies eine Hyperechogenität gegenüber den beiden Referenzregionen. Diese einfachen Quotienten wurden in der späteren Datenauswertung nicht weiter berücksichtigt sondern dienten ausschließlich einer ersten Kontrolle.

Um den prozentuellen relativen Echogenitätsunterschied der Hyperechogenität der SN gegenüber der normalen Echogenität des umgebenen mesencephalen Hirnparenchym von Tectum- sowie des Pedunculus cerebri zu quantifizieren benutzten wir folgende mathematische Formel:

$$eSN = 1 - \frac{(2 \cdot eSN)}{(eTC + ePC)}$$

eSN = Echogenitätsmittelwert Substantia nigra

eTC = Echogenitätsmittelwert Tectum cerebri

ePC = Echogenitätsmittelwert Pedunculi cerebri

2.2.5 Statistische Methoden

Die Auswertung der statistischen Daten erfolgte mit der Statistiksoftware SPSS Version 12 und in enger Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Biometrie und Statistik des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck. Um die

Fläche der SN (aSN) zu dichotomisieren, wurde in der Verteilung der Kontrollen ein cut off Wert an der 90. Perzentile verwendet. Dieses Verfahren diente der Kontrolle und ergibt sich aus der Definition der Normwerte. Normwerte werden in der Statistik und in der Medizin in der Regel als Grenzwerte betrachtet, an denen abgelesen werden kann, ob ein Wert als möglicherweise als pathologisch betrachtet werden kann oder nicht. Zur Bestimmung der Normwerte wird eine ausreichend große Stichprobe der zu beschreibenden Grundgesamtheit untersucht. Als Normwertgrenzen werden hier meist die Werte eingesetzt, die die niedrigsten 10 % (Prozentrang 10% und niedriger) und die höchsten 10% (Prozentrang 90% und höher) der untersuchten gesunden Personen erreichen. Wir haben uns bei unseren Studiendesign aus logischen Gründen auf die obere Grenze beschränkt. Hierbei muss jedoch ein Wert außerhalb der Norm nicht immer auch pathologisch sein, er kann auch gelegentlich nur besonders gut sein, oder eine Normvariante darstellen. Der Normbereich definiert sich demnach über die Werte von 90% der Gesunden Kontrollen. 10% der Kontrollen liegen darüber und dienen als Schwellenwert für die Patienten. Demnach wurden alle Probanden mit Werten über der 90. Perzentile der Kontrollgruppe in eine „high value“ Gruppe (h group), solche mit Werten unterhalb der cut off Marke in eine low value Gruppe (l group) zugeordnet.

Um Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen bezüglich der Häufigkeit des Auftretens eines PS und der Zahl der Mutationen aufzuzeigen bedienten wir uns des Fisher's exact Test sowie Cochran Armitage Test. Der Cochran-Armitage-Test prüft einen Trend für eine binomial verteilte Variabel (ja-/nein-Variable) über die Levels einer zweiten kategorialen Variabel. Die resultierenden p- Werte wurden nach dem Verfahren von Bonferroni Holm angepasst und resultierende p Werte unter 5% wurden als signifikant betrachtet. Um den statischen Wert der aSN für das PS zu

beschreiben, benutzen wir als grafisches Element die ROC (Receiver operation characteristic) Kurve.

Die ROC Kurve stellt im eigentlichen Sinne eine Methode zur Bewertung und Optimierung von Analysestrategien dar. Die ROC Kurve stellt grafisch die Abhängigkeit der Effizienz von der Fehlerrate dar. Sie stellt eine Methode zur Optimierung von Grenzwerten im Rahmen eines Settings mit dichotomen semi-quantitativen Merkmalen dar. Hierfür werden für jeden möglichen Grenzwert die Häufigkeitsverteilung sowie die zugehörige Sensitivität und Spezifität grafisch in einem Diagramm dargestellt. Als Ordinate des Diagramms wird die Sensitivität (der relativen Häufigkeit aller richtig positiven Testergebnisse) und auf der Abzisse die Spezifität (die relative Häufigkeit aller falsch positiven Testergebnisse) verwendet. Im Idealfall resultiert dann eine Parabel. Zur Ermittlung des optimalen Testgrenzwertes sucht man den Kontaktpunkt einer 45 Grad ansteigenden Tangente mit der ROC Kurve unter der Voraussetzung der einheitlichen Skalierung der Achsen. Wenn dies nicht der Fall ist muss der Tangentenanstieg gleich dem Quotienten $100\% \text{ Sensitivität} / 100\% \text{ Spezifität}$ sein.

Um eine höhere Spezifität zu erreichen, berechneten wir weiterhin die Sensitivität und die Spezifität der SN Hyperechogenität bezüglich des PS-Status des Probanden an jeden möglichen cut off und zeichneten die resultierende Sensitivität dagegen (1-Spezifitätswert). In der Gruppe der Mutationsträger wurde der Pearson's Korrelations- Koeffizient mit einem zweiseitigen p Wert berechnet, um die Beziehung zwischen der Fläche der SN (aSN) und dem FDOPA Uptake in der PET Untersuchung zu untersuchen.

3. Ergebnisse

3.1 Allgemeine Ergebnisse

An der Studie nahmen 58 Patienten teil. Die Patientenkohorte bestand zu 52% aus Männern mit einem Alter Median von 49.0 + / - 11.3 Jahren aus Deutschland und Süd Tirol in Italien.

	Männlich	Weiblich
Gesamt (%)	30 (51.7)	28 (48.3)
PD (+) in %	14 (58.3)	10 (41.7)
PD (-) in %	16 (47.1)	18 (52.9)

Abb. 12 Tabellarische Auflistung der Patientenkohorte nach Geschlecht

PD(+)= Patienten mit PS mit oder ohne Mutation in %; PD(-)= Patienten ohne PS mit oder ohne Mutation in %

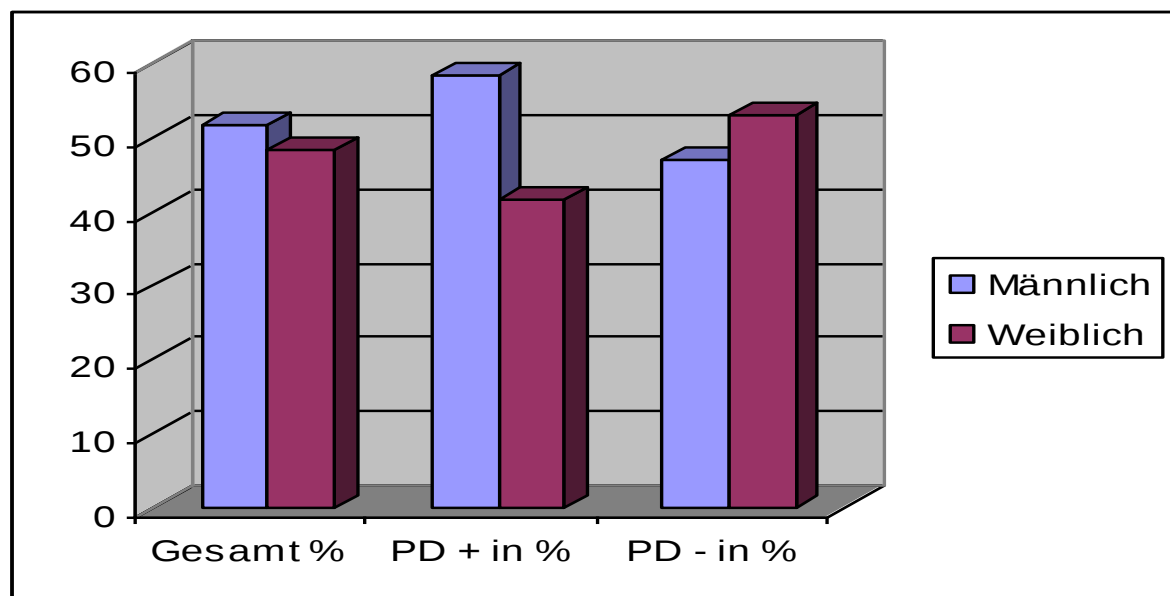


Abb. 13 Grafische Darstellung der Patientenkohorte nach Geschlecht

PD(+)= Patienten mit PS mit oder ohne Mutation in %; PD(-)= Patienten ohne PS mit oder ohne Mutation in %

Insgesamt hatten von den 58 Individuen 24 klinische Symptome des PS (58% Männer, mittleres Alter 52,5 +/- 7,9 Jahre). 34 Individuen zeigten keine Symptome und Zeichen der Erkrankung (47% Männer, mittleres Alter von 46,4 +/- 12,7 Jahre).

In der Männerkohorte wiesen 14 Individuen (46,67%) eine PS Symptomatik auf, hingegen zeigten 16 Individuen (53,33%) keine klinischen Anzeichen der Erkrankung. Die Daten in der Frauen Kohorte zeigten, dass 10 Individuen (35,71%) eine positive Symptomatik aufwiesen, wohingegen 18 Individuen (65,29%) klinisch symptomlos waren. Im Vergleich der beiden Geschlechterkohorten bezogen auf die Gesamtkohorte zeigten also 58,3% der Männer zu 41,7% bei den Frauen eine positive PS Symptomatik, wohingegen 47,1% bei den Männern zu 52,9% bei den Frauen keine klinische Symptomatik nachgewiesen werden konnte.

Vergleicht man die Anzahl der Mutationen bei positiver Klinik im Sinne eines PS mit der Krankheitsdauer so fällt auf, dass die Gruppe mit einer Mutation des *Parkin*-Gens eine sehr lange Krankheitsdauer mit einem Median von 33 Jahren und einem Mittelwert von 26,3 Jahren bei einer Standardabweichung von 16,1 Jahren aufweist. Hingegen zeigen die Patienten mit keiner oder zwei Mutationen des *Parkin*-Gens eine annähernd gleiche Krankheitsdauer mit einem Median 13 Jahren bei keiner Mutation bzw. 12,5 Jahren bei zwei Mutationen.

	N	Md	1. Q	3. Q	M	S
PD+	23*	13	10	16	15,3	8,3
Anzahl Mutationen						
0	13	13	11	16	14,3	5,6
1	4	33	8,0	38	26,3	16,1
2	6	12,5	7,5	13	12,3	5,6

Abb. 14 Tabellarische Gegenüberstellung der Mutationsanzahl bezogen auf die Krankheitsdauer (in Jahren angegeben) der Patientenkohorte

PD(+)= Patienten mit PS mit oder ohne Mutation in %; PD(-)= Patienten ohne PS mit oder ohne Mutation in %; N= Anzahl,; Md= Median; 1Q-3Q= Erste, Zweite, Dritte Quartile; M= Mittelwert; S= Standardabweichung.

N*= Bei einen Patienten konnte die Erkrankungsdauer nicht festgestellt werden.

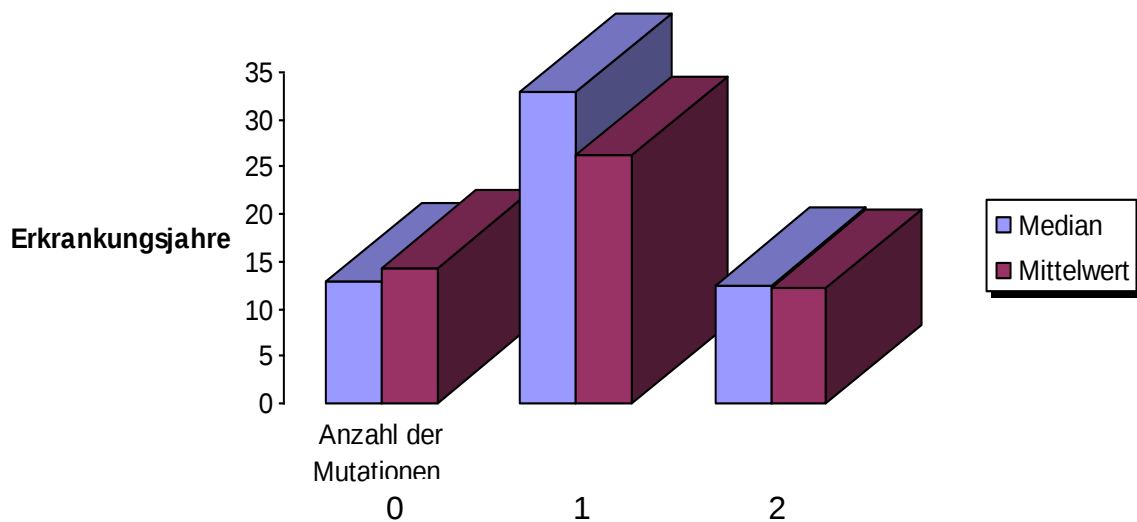


Abb. 15 Grafische Darstellung der Gegenüberstellung der Mutationsanzahl bezogen auf die Krankheitsdauer in Jahren der Patientenkohorte

Betrachtet man nun die Patienten mit Parkinson und der entsprechenden Mutationsanzahl mit dem H&Y Score so findet sich auch wieder bei der Gruppe mit einer Mutation ein höherer Wert mit einem Median von 3 im Gegensatz zu den beiden anderen Gruppen mit jeweils 2,5.

	N	Md	1. Q	3. Q	M	S
PD+	24	2,5	2	3	2,6	0,6
Anzahl Mutationen						
0	15	2,5	2	3	2,6	0,7
1	3	3	2	3	2,7	0,6
2	6	2,5	2	3	2,5	0,4

Abb. 16 Tabellarischer Vergleich der klinischen Ausprägung dargestellt als H&Y Score mit den der Anzahl der Mutationen des *Parkin*-Gens in der Patientenkohorte

PD(+)= Patienten mit PS mit oder ohne Mutation in %; N= Anzahl; Md= Median; 1Q-3Q= Erste, Zweite, Dritte Quartile; M= Mittelwert; S= Standardabweichung

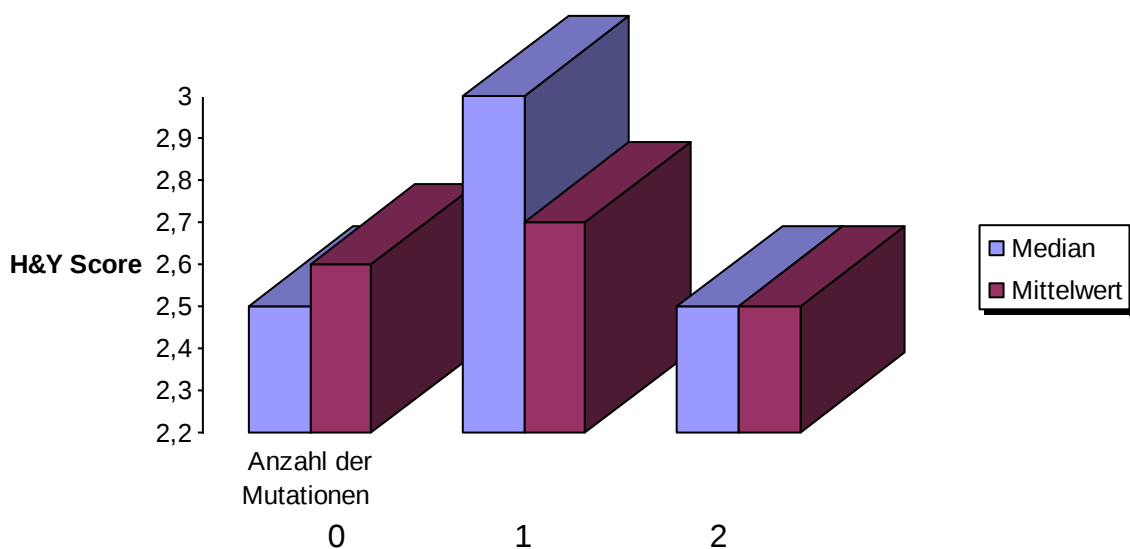


Abb. 17 Grafischer Vergleich der klinischen Ausprägung dargestellt als H&Y Score mit den der Anzahl der Mutationen des *Parkin*-Gens in der Patientenkohorte

3.2 Genetische Ergebnisse

Die genetischen Untersuchungen wurden im Neurogenetischen Labor der Universität zu Lübeck durchgeführt und die Ergebnisse uns zur Verfügung gestellt. Ich verweise hier drauf, dass diese genetischen Untersuchungen im Labor nicht von mir selbst durchgeführt worden sind.

Wir konnten bei 36 Patienten (62,1%) eine Mutation ausschließen, 16 Patienten (27,6%) wiesen eine Mutation auf und bei sechs Patienten (10,3%) konnten wir 2 Mutationen nachweisen. Von den 22 Trägern der *Parkin*-Mutationen waren 2 homozygote Träger, vier hatten eine compound heterozygote Mutation und 16 hatten eine heterozygote Mutation. Vergleicht man diese Ergebnisse mit dem klinischen Status im Sinne einer Erkrankung an einen PS, sind bei 15 Patienten (62,5%) keine Mutationen nachweisbar gewesen. Bei drei Patienten (12,5%) wurde eine Mutation und bei sechs Patienten (25%) zwei Mutationen nachgewiesen (Abb.18). In der Subpopulation der Patienten, die keine Symptomatik eines PS aufwiesen, konnten bei 21 Patienten (61,8%) keine Mutation nachgewiesen werden, 13 Patienten (38,2%) zeigten eine Mutation. In dieser Subpopulation wurde bei keinem Patienten zwei Mutationen des *Parkin*-Gens gefunden. (Abb. 18)

	Keine Mutation	Eine Mutation	Zwei Mutationen
Alle in %	36 (62,1)	16 (27,6)	6 (10,3)
PD (+) in %	15 (62,5)	3 (12,5)	6 (25,0)
PD (-) in %	21 (61,8)	13 (38,2)	0 (0,0)

Abb. 18 Tabellarischer Vergleich der Klinikausprägung mit der Anzahl der Mutationen

PD(+)= Patienten mit PS mit oder ohne Mutation in %; PD(-)= Patienten ohne PS mit oder ohne Mutation in %

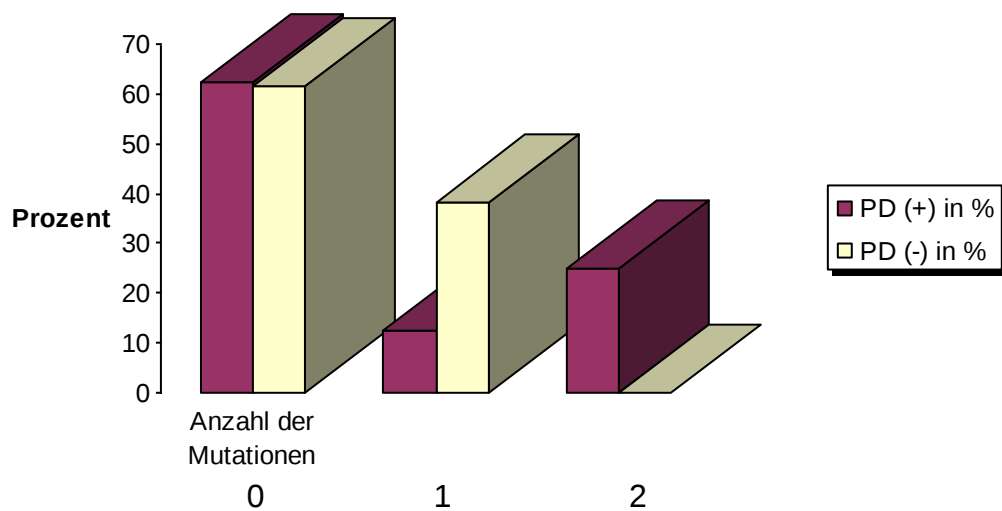


Abb. 19 Grafischer Vergleich der Klinikausprägung mit der Anzahl an Mutationen

PD(+)= Patienten mit PS mit oder ohne Mutation in %; PD(-)= Patienten ohne PS mit oder ohne Mutation in %

Zusammengefasst kann man also festhalten das neun der 24 (38%) Patienten mit einem PS sowie 13 von 34 (38%) Patienten ohne extrapyramidal-motorischer Störung, eine Mutation im *Parkin*-Gen aufwiesen. Alle sechs Patienten, die zwei Mutationen aufwiesen, waren definitiv an einem PS erkrankt, wohingegen nur drei von 13 Patienten (19%) mit einer Mutation eine Erkrankung aufwiesen.

3.3 Ergebnisse der sonografischen Flächenausmessung der hyperechogenen Substantia nigra

In der gesamten Patientenkohorte (n=58) konnte man bei Ausmessung der Fläche einen Median von 0,218 cm², einen Mittelwert von 0,248cm², den Wert für die 1. und 3. Quartile von 0,168 cm² sowie 0,289 cm² und eine Standardabweichung von 0,107 cm² errechnen (Abb.20).

Die Kontrollgruppe (n=21) wies einen Median von 0,180cm², einen Mittelwert von 0,192cm², einen Wert von 0,147 cm² und 0,218 cm² für die 1. und 3 Quartile sowie eine Standardabweichung von 0,055 cm² auf.

Wenn man nun aus den 58 Patienten diejenigen isoliert betrachtet, die eine Symptomatik für das PS aufweisen (n=24) und hier die Ergebnisse betrachtet, so erhält man bei den 24 Individuen einen Median für die aSN von $0,275 \text{ cm}^2$, einen Mittelwert von $0,311 \text{ cm}^2$, für die 1. und 3. Quartile einen Wert von $0,222 \text{ cm}^2$ sowie $0,393 \text{ cm}^2$ und eine Standardabweichung von $0,124 \text{ cm}^2$, ohne Berücksichtigung des genetischen Status. Stellt man dieser Gruppe nun die Ergebnisse der Gruppe gegenüber die keine Symptomatik (n=34) aufweisen, so erhält man für die aSN einen Median von $0,185 \text{ cm}^2$, einen Mittelwert von $0,204 \text{ cm}^2$, einen Wert für die 1. und 3. Quartile von $0,153 \text{ cm}^2$ sowie $0,270 \text{ cm}^2$ und einer Standardabweichung von $0,064 \text{ cm}^2$. Korreliert man das Ausmaß der hyperechogenen Fläche der SN mit dem genetischen Status so differieren die Ergebnisse. Bei der Population die keine Mutation aufwies (n=36) erhalten wir nach der Auswertung einen Median von $0,214 \text{ cm}^2$, einen Mittelwert von $0,233 \text{ cm}^2$, einen Wert für die 1. und 3. Quartile von $0,164 \text{ cm}^2$ sowie $0,275 \text{ cm}^2$ und eine Standardabweichung von $0,099 \text{ cm}^2$.

Bei der Population mit einer Mutation (n=16) sehen die Zahlen ähnlich aus. Der Median liegt hier bei $0,215 \text{ cm}^2$, der Mittelwert bei $0,241 \text{ cm}^2$, der Wert für die 1. und 3. Quartile bei $0,168 \text{ cm}^2$ und $0,292 \text{ cm}^2$ und einer Standardabweichung von $0,083 \text{ cm}^2$.

Die Population in welcher die Individuen zwei Mutationen (n=6) aufweisen, ergibt sich ein Median von $0,362 \text{ cm}^2$, ein Mittelwert von $0,369 \text{ cm}^2$, ein Wert für die 1. und 3. Quartile von $0,295 \text{ cm}^2$ und $0,507 \text{ cm}^2$ und einer Standardabweichung von $0,144 \text{ cm}^2$.

	N	Md	1. Q	3. Q	M	S
All	58	0,218	0,168	0,289	0,248	0,107
Kontrolle	21	0,18	0,147	0,218	0,192	0,055
PD+	24	0,275	0,222	0,393	0,311	0,124
PD-	34	0,185	0,153	0,27	0,204	0,064
N der Mutationen						
0	36	0,214	0,164	0,275	0,233	0,099
1	16	0,215	0,168	0,292	0,241	0,083
2	6	0,362	0,295	0,507	0,369	0,144

Abb. 20 Gegenüberstellung des klinischen Status und Anzahl der Mutationen gegenüber der Fläche der Hyperechogenität der SN.

PD(+)= Patienten mit PS mit oder ohne Mutation; PD(-)= Patienten ohne PS mit oder ohne Mutation;
N= Anzahl; Md= Median; 1Q-3Q= Erste, Zweite, Dritte Quartile; M= Mittelwert;
S= Standardabweichung; Kontrolle= Kontrollgruppe der klinisch und genetisch Gesunden

Nach der Dichotomisierung hatten 21 Patienten hohe Werte bezüglich der Fläche der SN und 37 niedrige Werte bezogen auf den Median der Fläche der SN. Wenn man dieses mit den klinischen Status vergleicht, so weisen 13 (62%) Patienten mit einer großen Fläche die grösser ist als 0,27 cm² eine Erkrankung auf, wohingegen 26 (70%) Patienten mit einem geringen Wert keine Anzeichen einer Erkrankung aufweisen. Die Ergebnisse wiesen eine Signifikanz mit einem angepassten zweiseitigen exakten P Wert von 0,0393 nach dem Fischer-Exakt-Test auf.

Gleichfalls fiel in der Statistik auf, dass Patienten mit einem großen Wert bezüglich der Fläche der SN Hyperechogenität im Vergleich zu der Gruppe mit einem niedrigen Wert, häufiger ein oder zwei Mutationen des *Parkin*-Gens aufwiesen. Fünf der sechs Patienten (83%) mit zwei Mutationen wiesen eine große Hyperechogenität auf. Bei den Patienten mit einer Mutation waren es sieben von 16 (44%) im Gegensatz zu

den Patienten ohne Mutation dort waren es nur 9 von 36 (25%) mit einer ausgeprägten Hyperechogenität. Hierfür errechneten wir einen angepassten exakten zweiseitigen P-Wert nach dem Cochran- Armitage Trend Test von 0,0234, damit sind auch diese Ergebnisse als signifikant anzusehen.

Weiterhin konnten wir einen kleinen Unterschied in Bezug auf den Median der Größe der Hyperechogenität der SN in der Gruppe von asymptomatischen Patienten die keine Mutation aufwiesen ($0,19 \pm 0,06 \text{ cm}^2$) und der Gruppe der asymptomatischen heterozygoten Mutationsträger ($0,22 \pm 0,08 \text{ cm}^2$) feststellen.

Wenn man die Daten in eine ROC Kurve überführt für die Vorhersage des klinischen Status anhand der Fläche der Hyperechogenität der SN (aSN), kann man die resultierenden Werte für die Sensitivität und Spezifität anhand des Cut Off Wertes ablesen. Für einen Cut-Off-Wert von der mittleren Hyperechogenität der SN von z.B. $0,27 \text{ cm}^2$ führt dies zu einer hohen Sensitivität von 0,71 bei einem 95%igen Konfidenzintervall von 0,54 - 0,83 und einer akzeptablen Spezifität von 0,58 bei einem 95%igen Konfidenzintervall von 0,39 - 0,75.

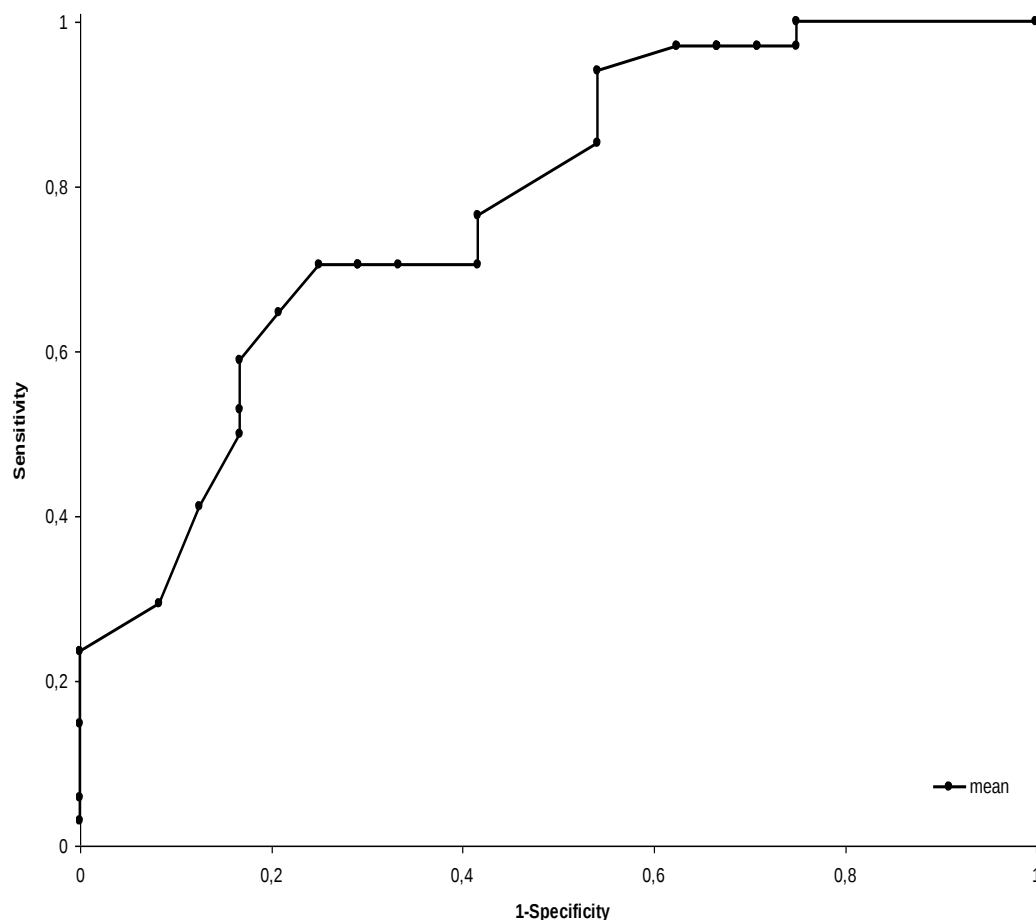


Abb. 21 Receiver Operation Kurve (ROC) zur Darstellung der Sensitivität und Spezifität der Diagnosestellung eines PS anhand der Flächenausdehnung der Hyperechogenität der SN.

3.4 Ergebnisse der Intensitätsmessung der sonografisch dargestellten hyperechogenen Substantia nigra

Die mittlere Intensität der SN in den verschiedenen Gruppen war zwischen 5,2 % bis 6,1% über dem Wert des umliegenden Hirngewebe des Mesencephalon und statistisch unabhängig vom klinischen oder genetischen Status der Probanden. Die weiteren Einzelheiten könne aus der folgenden Abbildung Nr. 22 entnommen werden.

	N	Md Intensität	1. Q	3. Q	M	S
Gesamt	58	0,051	0,04	0,067	0,056	0,028
Kontrolle	21	0,05	0,034	0,068	0,058	0,037
PD+	24	0,051	0,04	0,062	0,052	0,02
PD-	34	0,049	0,04	0,068	0,058	0,032
N der Mutationen						
0	35	0,05	0,034	0,068	0,054	0,03
1	17	0,05	0,045	0,062	0,057	0,023
2	6	0,056	0,044	0,073	0,061	0,029

Abb. 22 Gegenüberstellung des klinischen Status und Anzahl der Mutationen gegenüber der Intensität der Hyperechogenität der SN.

PD(+)= Patienten mit PS mit oder ohne Mutation; PD(-)= Patienten ohne PS mit oder ohne Mutation;
N= Anzahl; Md= Median; 1Q-3Q= Erste, Zweite, Dritte Quartile; M= Mittelwert;
S= Standardabweichung; Kontrolle= Kontrollgruppe

3.5 Korrelation der Fläche der Hyperechogenität (aSN) und den PET Befunden

Abbildung Nr. 23 verdeutlicht die Beziehung zwischen den Ergebnissen der aSN und der PET Untersuchungsergebnissen in unsere Studie. Die mittlere F-DOPA Aufnahme im posterioren Striatum war niedriger für die Studienpopulation mit einer *Parkin*-Allel-Mutation (mittlere Ki 0,0088 und einem 95%igen Konfidenzintervall von 0,0068- 0,0108) gegenüber der gesunden Studienpopulation (mittlere Ki von 0,0123 bei einem 95%igen Konfidenzintervall von 0,015-0,0131). Die beiden Probanden die zwei mutierte Allele aufwiesen zeigten einen deutlichen Abfall der F-DOPA Ki im Striatum mit Betonung des posterioren Putamen auf mindestens einer Seite. Eine signifikante negative Korrelation wurde in der Gruppe der Mutationsträger (n=11) zwischen F-DOPA Aufnahme und der Ausdehnung der Hyperechogenität in der SN

mit einem angepassten two-sided P-Wert von $p=0,0393$ gefunden, welcher als signifikant gewertet wurde. In der Pearson Korrelation konnte ein r-Wert von $-0,654$ errechnet werden.

Anzahl Parkin Mutationen	Klinischer Status	aSN Rechts	aSN Links	[18] FDOPA (Ki) Rechtes Putamen	[18] FDOPA (Ki) Linkes Putamen
2	Betroffen	0,528	0,543	0,0007	0,0025
2	Betroffen	0,654	0,36	0,0042	0,0059
1	N. Betroffen	0,413	0,352	0,0123	0,0089
1	N. Betroffen	0,1033	0,252	0,0088	0,0078
1	N. Betroffen	0,164	0,413	0,0114	0,0081
1	N. Betroffen	0,119	0,474	0,0117	0,0088
1	N. Betroffen	0,111	0,298	0,0104	0,011
1	N. Betroffen	0,161		0,0102	0,0096
1	N. Betroffen	0,402	0,172	0,0117	0,0105
1	N. Betroffen	0,21	0,126	0,0082	0,0092
1	N. Betroffen	0,107	0,23	0,0105	0,012

Abb. 23 Vergleich der Fläche der Hyperechogenität der SN (aSN) und des klinischen sowie dem genetischen Status mit den erhobenen PET Daten bei 11 Parkin-Mutationsträgern

aSN= Fläche der Hyperechogenität der SN; [18] FDOPA (Ki)= Uptake vom Tracer

4. Diskussion

4.1 Diskussion methodischer Aspekte der Untersuchung

Die Verwendung des TCS zur morphologischen Untersuchung des mesencephalen Hirnstamms sowie die Rolle der Hyperechogenität der SN bei Individuen mit und ohne PS Symptomatik ist weiterhin Bestandteil einer wissenschaftlichen Diskussion. Dies liegt zum einen an der weiterhin fehlenden Gewissheit über das morphologische Korrelat der hyperechogenen Areale und deren damit verbundenen Bedeutung in dem pathophysiologischen Prozeß und andererseits in der untersucherabhängigen Vermessungen der hyperechogenen Areale, deren Ergebnisse Grundlage der Interpretation des Befundes sind. Gerade in der klinischen Untersuchungssituation ist ein erheblicher Bias durch die Erwartungen des Untersuchers zu befürchten, der ja sowohl die Messung als auch deren Interpretation in einem Schritt vornimmt. Dieses wurde in der vorliegenden Arbeit berücksichtigt. So wurde die Untersuchung unwissend (geblindet) für den Mutationsstatus und die Messung in einem zweiten Schritt nur an Hand des Bildmaterials sowohl unwissend für den klinischen als auch den genetischen Status vorgenommen. Dem Auswerter standen hierfür bis zu 50 Bilder zur Auswahl, die in einer engen zeitlichen aufgenommen wurden, welches zumindest teilweise den Wegfall der dynamischen Komponente des TCS in der Untersuchungssituation kompensieren soll.

Desweiteren wurde untersucht, ob neben der Messung des hyperechogenen Areals, welches ja bis dato manuell ausgemessen wird, ein weiterer Parameter, nämlich die Intensität der Hyperechogenität geeignet ist, um zwischen den einzelnen Gruppen zu unterscheiden. Die Berechnung der Intensität des vermessenden Areals erfolgte ohne weiteren Einfluss des Untersuchers und war somit ein weniger unbewusst beeinflussbarer Parameter.

Es fand sich eine gleichförmige Anhebung der bSN um 5% in Relation zum umliegenden Hirngewebe bei allen Patienten mit einer hyperechogenen SN, unabhängig vom genetischen oder klinischen Status. Damit konnte die Intensität nicht genutzt werden, um zwischen den einzelnen Gruppen zu unterscheiden. Es bleibt also festzustellen, dass die Messung der hyperechogenen Fläche (aSN) derzeit den alleinigen validen Parameter repräsentiert, um sonografisch erfasste Abnormalitäten der SN zu quantifizieren. Als Schlussfolgerung für die weitere Entwicklung der Methode sollte die dreidimensionale Erfassung der Hyperechogenität, also die Erfassung des Volumens, angestrebt werden.

4.2 Diskussion der allgemeinen Ergebnisse

Die Arbeit bestätigt die Ergebnisse vorhergehender Studien, welche eine erhöhte Hyperechogenität der SN bei Probanden mit einem PS im Gegensatz zu gesunden Kontrollen nachweisen konnten (Becker und Berg 2001; Behnke et al. 2003). Die Sensitivität und Spezifität der TCS den klinischen Status einer PS Erkrankung genau vorherzusagen zeigte eine relativ hohe Sensitivität (0,71), wenn man eine mittlere aSN von mindestens 0.27 cm² als Cut-off-Wert zu Grunde legte. Allerdings war die Spezifität etwas geringer (0,58), welches prinzipiell eine methodische Herausforderung an die Methode stellt. So haben bis zu 8,6% der gesunden Erwachsenen eine vermehrte Echogenität der Substantia nigra, aber keine Zeichen eines PS (Berg et al 1999a). Insbesondere für Menschen mit einer positiven Familienanamnese trifft dieses zu (Schweitzer K et al. 2007). Die mögliche prognostische Bedeutung der vermehrten Echogenität in den gesunden Probanden als z. B. möglicher Biomarker oder Risikofaktor wird aktuell untersucht, worauf in der weiteren Diskussion eingegangen wird. Da in der klinischen Alltagssituation die Diagnose im wesentlichen auf der Anamnese und dem klinischen

Untersuchungsbefund basieren, kann durch die TCS die Richtigkeit der Diagnosestellung verbessert werden. Die Ergebnisse zeigen aber auch, dass die TCS allein nicht zur Diagnosestellung ausreicht, sondern nur ein Baustein sein kann.

4.3 Diskussion der speziellen Zielsetzungen der Untersuchung

In der vorliegenden Arbeit wurden zum einen die allgemeine Differenzierung von gesunden Probanden sowie Probanden mit einem PS mit Hilfe der TCS untersucht zum anderen folgende in der Einleitung formulierte spezielle Zielsetzungen bearbeitet:

- 1: Wie verhält sich die **Fläche** der Hyperechogenität der SN bei Probanden abhängig von dem Mutationsstatus für das *Parkin*-Gen sowie bei Probanden mit primären PS und gesunden Kontrollpersonen.
- 2: Wie verhält sich **Intensität** der Hyperechogenität der SN bei Probanden ohne, mit einer oder zwei Mutationen des *Parkin*-Gens sowie bei Probanden mit primären PS und gesunden Kontrollpersonen.
- 3: Besteht eine Korrelation der Fläche der Hyperechogenität der SN mit pathologischen Befunden der cerebralen PET-Untersuchung.

Zum Zeitpunkt der Durchführung dieser Studie gab es lediglich Daten von einer Studie an einer monogenetischen Parkinsonpopulation (Walter et al. 2004), welche u.a. sich methodisch durch die Verwendung eines anderen Ultraschallsystems (Siemens, Elegra) unterschied. Eine Subgruppe unserer Studienpopulation (sieben aus den 16 heterozygoten Mutationsträgern) wurde 18 Monate vor unserer Studie, in der besagten Studie untersucht. Unsere Daten entsprachen den Befunden der vorherigen Arbeit im wesentlichen.

Alle betroffenen Träger der Parkin Mutation zeigten eine große aSN wie man sie auch bei Patienten mit idiopathischem PS findet, welches einen gleichartigen Mechanismus Signalentstehung suggeriert.

In Bezug auf die Fragestellung 1 der Arbeit zum Verhältnis der Fläche der Hyperechogenität der SN bei Patienten mit oder ohne Mutation im *Parkin*-Gen konnten wir in der vorliegenden Arbeit zeigen, dass eine größere aSN mit einer erhöhten Anzahl an mutierten Allelen einhergeht. Dieser Befund muss jedoch aus zweierlei Sicht mit Vorsicht interpretiert werden: Erstens verfügt die Arbeit nur über eine relativ kleine Studienpopulation, welches somit statistisch eine Generalisierung der Ergebnisse einschränkt. Zweitens wiesen alle Teilnehmer mit zwei Mutationen Zeichen und Symptome des PS auf, wogegen Teilnehmer ohne Mutationen oder nur mit einer Mutation nur in 41,7% sowie 18,7% Zeichen oder Symptome des PS aufwiesen.

Die zweite Fragestellung wurde schon im ersten Teil der Diskussion abgehandelt. Die Intensität an sich eignete sich nicht zur Differenzierung zwischen den einzelnen Subgruppen. Zur Fragestellung 3 der vorliegenden Arbeit, also in wie weit eine Korrelation der aSN mit pathologischen Befunden in der PET, im Sinne eines erniedrigten FDOPA-Uptake besteht, konnten wir eine signifikante negative Korrelation zwischen dem FDOPA-Uptake und der Ausdehnung der aSN in der Gruppe der heterozygoten Mutationsträgern aufzeigen. Eine größere echogene Fläche der Substantia nigra korrelierte also mit einer verminderten Aktivität im Putamen, woraus gefolgert werden kann, dass eine vermehrte Echogenität der SN ein Indikator für eine Störung bzw. Veränderung der regulären Abläufe in den Basalganglien führt. Die Ergebnisse sind insofern von enormer Bedeutung, dass die heterozygoten Mutationsträger klinisch keine Symptome für ein PS hatten, sich also

in einem präklinischen Stadium befinden. Der Befund einer hyperechogenen Substantia nigra ist somit als ein präklinischer Marker oder vorsichtiger formuliert als möglicher Prädispositionsfaktor für die Entstehung eines PS zu werten. Die Relevanz einer vermehrten Echogenität kann aber mit absoluter Sicherheit erst durch Verlaufsuntersuchungen beurteilt werden, in denen die Konversionsrate von asymptomatische in symptomatische Probanden erfasst wird. In diesem Zusammenhang ist insbesondere auf die in der Zwischenzeit begonnene bevölkerungsbasierte Studie aus Österreich und Deutschland verwiesen, in der regelmäßige Kontrolluntersuchungen an Probanden mit einer vermehrten Echogenität durchgeführt werden (Berg et al. 2011 und Berg et al 2013).

Ob die Veränderung der Größe der Hyperechogenität der SN bei PS Patienten eine klinische Relevanz darstellt, ist noch in lebendiger Diskussion und benötigt weitere Evaluation durch Studien mit größeren Patientenkollektiven. Während keine Veränderungen der aSN in einer fünfjährigen Verlaufsuntersuchung bei einem Patientenkollektiv von 27 Patienten mit M. Parkinson gefunden wurde, zeigte sich ein deutlicheres klinisches Fortschreiten der Krankheit bei Patienten mit initial ausgedehnter aSN im Gegensatz zu den Patienten mit einer geringeren Hyperechogenität. Dies könnte implizieren, dass die aSN ein prognostischer Indikator für den späteren Verlauf der Krankheit darstellen könnte (Berg et al. 2005). Auf der anderen Seite, zeigte eine Querschnittsuntersuchung mit einer Studienpopulation von 53 Patienten mit einem PS keine Korrelation zwischen der Hyperechogenität der aSN, dem strialen FP-CIT Uptake bei der SPECT Untersuchung und dem klinischen Befund (Spiegel et al. 2006). Die Autoren schlossen daraus, dass die Hyperechogenität der SN sowie die Degeneration präsynaptischer dopaminerger Nervenenden unabhängig voneinander auftreten und auf unterschiedliche Pathomechanismen zurückzuführen sind (Spiegel et al. 2006).

Die Signalhyperechogenität in der SN, so wird angenommen, ist auf eine vermehrte Eisenanreicherung in dieser Region zurückzuführen und eine Korrelation zu Nervendegeneration ist in der Literatur in einer post mortem durchgeführten Untersuchung an Verstorbenen ohne PS beschrieben (Zecca et al. 2005).

Somit scheinen die klinischen und histologischen Untersuchungsergebnisse nicht ganz stimmig zu sein. Diese Unstimmigkeiten ziehen zwei zusätzliche wichtige Fragen nach sich: Erstens, können andere eventuell präklinische Veränderungen des Hirngewebes mit TCS erkannt werden, um die spätere Diagnose Parkinson schon früher zu stellen. Wie aus den post mortem Analysen von Braak und Mitarbeitern gelernt haben, finden sich die ersten Veränderungen der SN erst im Stadium III, von den insgesamt sechs neuropathologischen Stadien (Braak et al. 2004). Die Veränderungen beginnen im posteromedialen subnucleus der pars compacta der SN und schreitet fort zu den posterior superior und posteriomedialen subnuclei. Zusätzliche Gehirnareale, wie die Amygdala, der cholinerge tegmentale pedunculo-pontine Nukleus, die serotonergen Raphe Kerne, der cholinerge magnocelluläre Kern des basalen Vorderhirns sowie die hypothalamischen tuberomammillären Kerne werden dann ab Stadium III involviert (Braak et al. 2004). Somit ergeben sich verschiedene Areale neben der SN, die einer Betrachtung durch TCS in der Zukunft als potentiell interessante Areale dienen könnten, um frühe Veränderungen sichtbar zu machen.

Zum zweiten, wie groß ist die Zeitspanne zwischen dem ersten Auftreten der SN Hyperechogenität und den ersten klinischen Zeichen oder Symptomen der Parkinson Erkrankung? Um diese Fragen zu beantworten reicht diese Arbeit nicht aus, sondern es benötigt weiterer prospektiver Studien, die in ihrem Aufbau einen longitudinalen Verlauf mit TCS von derzeit asymptomatischen Risiko Patienten mit *Parkin*-Mutation

oder anderen monogentischen Parkinson Formen aufweisen. Diese Studien wurden in Deutschland mittlerweile begonnen und die Ergebnisse sind abzuwarten.

5. Zusammenfassung

Einleitung: Diese Arbeit befasste sich mit der Transkraniellen Sonografie (TCS) als klinisches und präklinisches Diagnostikum des Parkinson-Syndroms (PS) und weiterhin mit der Untersuchung symptomatischer und asymptomatischer Probanden mit nachweisbarer *Parkin*-Mutation.

Methodik: Wir untersuchten in unserer Studie das Ausmaß der hyperechogenen Fläche der Substantia nigra (aSN) bei Probanden mit PS und gesunden Kontrollen sowie Probanden mit nachweisbaren *Parkin*-Gen. Die Untersuchung erfolgte durch das Ultraschallsystem SONOS 5500 von Phillips. Dem Untersucher waren der Mutationsstatus und die klinischen Untersuchungsergebnisse nicht bekannt. Die Ausmessung der aSN erfolgte in einem zweiten Schritt anhand einer Bildauswahl von bis zu 50 Bildern pro Proband analysiert. Die Fläche (aSN) und die Echotextur anhand von Grauwertbestimmungen (bSN) der SN wurden bilateral berechnet. Um die aSN zu dichotomisieren, wurde die 90 % Perzentile als Schwelle benutzt und die Patienten wurden dementsprechend in eine Gruppe mit hohen oder niedrigen Werten zugeteilt.

Ergebnisse: 58 Teilnehmer wurden untersucht (52 % m; mittleres Alter: 49,0+/- 11,3 Jahre.), inklusive 24 Probanden mit einem klinisch definierten und 34 Probanden ohne Symptome oder Anzeichen eines PS. Drei Patienten mit einer Symptomatik wiesen eine Mutation auf, wogegen sechs zwei mutierte *Parkin*-Allele aufzeigten. In der Gruppe der Teilnehmer ohne eine Symptomatik wiesen 13 eine einzelne Mutation auf bezüglich des *Parkin*-Gens. Nach der Dichotomisierung, konnte man 21 Studienteilnehmer in die Gruppe mit hohen Werten und 37 Studienteilnehmer in die Gruppe mit niedrigen Werten in Bezug auf die aSN einordnen. Berücksichtigt man den klinischen Status, so wiesen 13 (62 %) der Teilnehmer aus der Gruppe mit

vermehrter Echogenität, eine manifeste PS assoziierte Symptomatik auf, während 26 (70 %) der Teilnehmer aus der Gruppe mit geringer echogener Fläche der SN keine Zeichen einer Erkrankung aufwiesen. Mit Hilfe einer ROC-Analyse konnte, basierend auf einen Cut-Off-Wert von 0,27 cm² hyperechogene Fläche der SN, eine Differenzierung des PS Status ohne weitere Informationen mit einer Sensitivität von 0,71 und einer Spezifität von 0,58 vorhergesagt werden. Probanden mit einem hohen aSN Mittelwert zeigten öfter *Parkin*-Mutationen (58 %) als Teilnehmer mit niedrigen Werten (27 %, $p = 0,0234$). Eine negative Korrelation zwischen der FDOPA (Fluorodopa) Aufnahme in den Basalganglien im Rahmen einer PET (Positronen-Emissions- Tomographie) Untersuchung und der aSN wurde in der Gruppe der Mutations-Träger ($n = 22$) gefunden ($r = -0,654$, $p = 0,0393$). Für die Grauwerttextur der SN (bSN) wurde kein Unterschied in Abhängigkeit vom klinischen- oder genetischen Status gefunden.

Schlussfolgerung: Die Transkranielle Sonographie des Hirnparenchyms stellt eine sinnvolle Ergänzung zur Diagnostik eines PS dar. Die Probanden mit einem monogenetischen PS zeigten die gleichen Signalauffälligkeiten wie Probanden mit PS aber ohne monogenetischen Erbgang, welches auf pathophysiologische Gemeinsamkeiten deutet. Asymptomatische heterogene Mutationsträger einer *Parkin*-Mutation haben eine vermehrte echogene Fläche der SN im Ultraschall, dessen Bedeutung z. B. als präklinischer Marker sich erst im weiteren klinischen Verlauf zeigen wird.

6. Literaturverzeichnis

A

Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H: Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. J Neurosurg 57, 769-774 (1982)

Antonini A, Leenders KL, Meier D, Oertel WH, Boesinger P, Anliker M: T2 Relaxation time in patients with Parkinson's disease. Neurology 43, 697-700 (1993)

B

Becker G, Krone A, Koulis D: Reliability of transcranial color-coded real-time sonography in assessment of brain tumours: correlation of ultrasound, computed tomography and biopsy findings. Neuroradiology 36 (8), 585-590 (1994)

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

Becker G, Griewing B: Examination techniques. In Echoenhancers and Transcranial Color Coded Duplex Sonography. Bogdahn, U., Becker, G., Schlachetzki, F. (Eds.), pp 219-231. Blackwell Science Berlin –Vienna (1998)

Becker G, Berg D: Neuroimaging in basal ganglia disorder: Perspectives for transcranial ultrasound. Mov Disord 16, 23-32 (2001)

Behnke S, Berg D, Becker, G: Does Ultrasound disclose a vulnerability factor for Parkinson's disease? J Neurol 250 (Suppl 1), 24-27 (2003)

Behnke S, Berg D, Naumann M, Becker G: Differentiation of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes by transcranial ultrasound. J Neurol Neurosurg Psychiatry 76, 423-425 (2005)

Berg D, Becker G, Zeiler: Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound. Neurology 54, 1026-1031 (1999a)

Berg D, Grote C, Rausch WD: Iron accumulation of the substantia nigra in rats visualized by ultrasound. Ultrasound Med Bio 25, 901- 904 (1999)

Berg D, Jabs B, Merschdorf U, Beckmann H, Becker G: Echogenicity of Substantia Nigra determined by transcranial ultrasound correlates with severity of parkinsonian symptoms induced by neuroleptic therapy. Biol Psychiatry 50, 463-467 (2001a)

Berg D, Siefker C, Becker G: Echogenicity of the substantia Nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. J Neurol 248, 684-689 (2001b)

Berg D, Roggendorf W, Schröder U: Echogenicity of the substantia nigra- association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury. Arch Neurol 59, 999- 1005 (2002)

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

Berg D, Seppi K, Behnke S, Liepelt I, Schweitzer K, Stockner H, Wollenweber F, Gaenslen A, Mahlknecht P, Spiegel J, Godau J, Huber H, Surljies K, Kiechl S,

Bentele M, Gasperi A, Schubert T, Hiry T, Probst M, Schneider V, Klenk J, Sawires M, Willeit J, Maetzler W, Fassbender K, Gasser T, Poewe W: Enlarged substantia nigra hyperechogenicity and risk for Parkinson disease: a 37 month 3-center study of 1847 older persons. Arch Neurol 68 (7), 932-937 (2011)

Berg D, Behnke S, Seppi K, Godau J, Lerche S, Mahlknecht P, Liepelt-Scarfone I, Pausch C, Schneider N, Gaenslen A, Brockmann K, Srulijes K, Huber H, Wurster I, Stockner H, Kiechl S, Willeit J, Gasperi A, Fassbender K, Gasser T, Poewe W: Enlarged hyperechogenic substantia nigra as a risk marker for Parkinson`s disease. Mov Disord 28 (2), 216-219 (2013)

Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz O: Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical morphological and neurochemical correlations. J Neurol Sci 20, 415- 455 (1973)

Birkmayer W, Hornykiewicz O: Der L-Dioxyphenylalanin (=L-Dopa) Effekt bei der Parkinson Akinesie. Wien Klin Wochenschr 73, 787-788 (1961)

Bogdan U, Becker G, Schliep R, Redding J, Hassel W: Contrast Enhancement Transcranial Color- Coded Real- Time Sonography, Results of a Phase- Two- Study. Stroke 24, 676- 684 (1993)

Bogdahn Ulrich, Georg Becker, Felix Schlachetzki: Echosignalverstärker und transkranielle Farbduplex Sonographie. Blackwell Wissenschafts Verlag Berlin- Wien (1988)

Bogdahn U, Becker G, Winkler J: Transcranial color-coded real-time sonography in adults. *Stroke* 21, 1680-1688 (1990)

Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E: Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 24, 197-211 (2003)

Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Tredici KD: Stages in the development of Parkinson's disease- related pathology. *Cell Tissue Res* 318, 121-134 (2004)

Brissaud E : Lecons sur les Maladies Nerveuses. Paris : Masson (1895)

Brooks DJ, Ibanez V, Sawle GW, Quinn N, Lees AJ, Mathias CJ, Bannister R, Marsden, CD, Frackowiak RS: Differing patterns of striatal [18F]- dopa uptake in Parkinson's disease, multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 37, 547- 555 (1990)

C

Chan P, DeLanney LE, Irwin I, Langston JW, Di Monte D: Rapid ATP loss caused by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine in mouse brain. *J Neurochem* 57 (1), 348-351 (1991)

Charcot JM: Lecture V. on paralysis agitans” In Lectures on Disease of the nervous system, ed. J.M. Charcot. (Translator G. Siegersen. Philadelphia: HC Lea) (1879)

Charcot JM: De la paralysie agitante in Bournville, D M. Ouvres completes de JM Charcot 159-188, Delahay, I, Paris (1896)

Chiba K, Trevor AJ, Castagnoli N Jr: Active uptake of MPP⁺, a metabolite of MPTP, by brain synatosomes. *Biochem Biophys Res Commun* 128 (3), 1228-1232 (1985)

Cosnett JE, Bill PL: Parkinson's disease in blacks. Observations on epidemiology in Natal. *S Afr Med J* 73 (5), 281-283 (1988)

Cotzias GC, Van Woert MH, Schiffer LM: Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *N Engl J Med* 276, 374-379 (1967)

Csoti I, Warmuth-Metz M, Solymosi L: Differenzierung atypischer Parkinson-Syndrome und ihre Abgrenzung vom idiopathischen Parkinson-Syndrom mit Hilfe der Routine-Magnetresonanztomographie. *Der Nervenarzt*, 75 (2), 128-134 (2004)

D

Dexter DT, Wells FR, Agid F, Agid Y, Lees AJ, Jenner P, Marsden CD: Increased nigral iron content in postmortem parkinsonian brain. *Lancet* 2, 1219- 1220 (1986)

Drayer BP, Burger P, Darwin: Magnetic resonance imaging of brain iron. *Am J Neuroradiol* 7, 373-380 (1986)

Duvoisin RC: Role of genetics in the cause of Parkinson's disease. *Mov Disord* 13 Suppl 1, 7-12 (1998)

F

Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Lieberman A: Recent developments in Parkinson's disease. Florham Park, NJ: Macmillan Health Care Information 153–163 (1987)

Fahn S, Elton RL, Members of the UPDRS Development Committee: Unified Parkinson's Disease Rating Scale in Fahn S, Marsden C, Goldstein M. Recent Developments in Parkinson's Disease II 153-163. Macmillan, Florham Park (1987)

Fearnley JM, Lees AJ: Ageing and Parkinson's disease: Substantia nigra regional selectivity. Brain 114, 2283-2301 (1991)

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 12, 189-198 (1975)

Furuhata H: Historical development of transcranial color coded tomography. In Echoenhancers and Transcranial Color Coded Duplex Sonography. Bogdahn U, Becker G, Schlachetzki F(Eds.) pp 3-16, Blackwell Science Berlin -Vienna (1998)

G

Gerlach M, Ben-Shachar D, Riederer P, Youdim MBH: Altered brain metabolism of iron as cause of neurodegenerative diseases? J Neurochem 63, 793- 807 (1994)

Gershanik OS, Nygaard TG: Parkinson's disease beginning before age 40. Adv Neurol 53, 251-258 (1990)

Gibb WR, Lees AJ: A comparison of clinical and pathological features of young – and old- onset Parkinson's disease. Neurology 38, 1402-1406 (1988a)

Gibb WR, Lees AJ: The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 51, 745-752 (1988b)

Gibb WR, Poewe WH: The centenary of Friedrich H. Lewy 1885-1950. *Neuropathol Appl Neurobiol* 12, 217-222 (1986)

Gibb WR, Lees AJ: Anatomy, pigmentation, ventral and dorsal subpopulation of the substantia nigra, and different cell death in Parkinson's disease. *J Neuro Neurosurg Psychiatry* 54, 388-396 (1991)

Goetz CG, Tanner CM, Stebbins GT, Buchman AS: Risk factors for progression in Parkinson's disease. *Neurology* 38, 1841- 1844 (1988)

Golbe LI: Young-onset Parkinson's disease: A clinical review. *Neurology* 41, 168-173 (1991)

Gorell JM, Ordridge RJ, Brown GG: Increased iron-related MRI contrast in the substantia nigra in Parkinson's disease. *Neurology* 45, 493-498 (1995)

Greenfield JG, Bosanquet FD: The brain-stem lesions in parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 16, 213-226 (1953)

Grolismund P: Transmission of ultrasound through the temporal bone. In Aaslid R (ed.): *Transcranial Doppler Sonography*. Springer Verlag Wien, New York 10-21 (1986)

H

Haapaniemi TH, Ahonen A, Torniainen P, Sotaniemi KA, Myllylä VV: (I123) beta-CIT SPECT demonstrates decreased brain dopamine and serotonin transporter levels in untreated parkinsonian patients. *Mov.Disord* 16, 124-130 (2001)

Hagenah J, König IR, Sperner J, Wessel L, Seidel G, Condefer K, Saunders-Pullmann R, Klein C, Brüggemann N: Life-long increase of substantia nigra hyperechogenicity in transcranial sonography. *Neuroimage* 51 (1): 28-32 (2010)

Harada H, Nishikawa S, Takahashi K: Epidemiology of Parkinson's disease in a Japanese city. *Arch Neurol* 40, 141-154 (1983)

Hardy J, Cookson MR, Singleton A: Genes and parkinsonism. *Lancet Neurol* 2, 221-228 (2003)

Hasegawa E, Kang D, Sakamoto K, Mitsumoto A, Nagano T, Minatami S, Takeshige K: A dual effect of 1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP⁺)-analogs on the respiratory chain of bovine heart mitochondria. *Arch Biochem Biophys* 337 (1), 69-74. (1997)

Hattori N, Matsumine H, Asakawa S, Kitada T, Yoshino H, Elibol B, Brookes AJ, Yamamura Y, Kobayashi T, Wang M, Yoritaka A, Minoshima S, Shimizu N, Mizuno Y: Point mutations (Thr240Arg and Gln311Stop)[correction of Thr240Arg and Ala311Stop] in the Parkin Gene. *Biochem Biophys Res Commun* 249, 754-758 (1998)

Hedrich K, Kann M, Lanthaler AJ: The importance of gene dosage studies: Mutational analysis of the parkin gene in early-onset parkinsonism. *Hum Mol Genet* 10, 1649-1656 (2001)

Hoehn MH, Yahr MD: Parkinsonism, onset, progression and mortality. *Neurology* 17, 427-442 (1967)

Hoehn MM: Parkinsonism treated with levodopa, progress and mortality. J Neurol Transm 19, 253-254 (1983)

Horowski R: An essay on Wilhelm von Humboldt and the shaking palsy. Neurol 45, 565-568 (1995)

Howry DH, Bliss WR: Ultrasonic visualization of soft tissue structures of the body. J Lab Clin Med 40 (4), 579-592 (1952)

Howry DH, Stott DA, Bliss WR: The ultrasonic visualization of carcinoma of the breast and other soft-tissue structures. Cancer 7 (2), 354-358 (1954)

I

Imai Y, Soda M, Hatekeyama S, Akagi T, Hashikawa T, Nakayama KI, Takahashi R: CHIP is associated with Parkon, a gene responsible for familial Parkinson's disease, and enhances its ubiquitin ligase activity. Mol Cell 10, 55-67 (2002)

Innis RB, Seibyl JP, Scanley BE: Single photon emission computed tomographic imaging demonstrating loss of striatal dopamine transporters in Parkinson's disease. Proc Natl Acad Sci USA 90, 11965- 11969 (1993)

Iova A, Garmashov A, Andruchtchenko N, Kehrer M, Berg D, Becker G, Garmashov Y: Postnatal decrease in substantia nigra echogenicity- implications for the pathogenesis of Parkinson's disease. J Neurol 251 (12), 1451-1454 (2004)

Ishikawa T, Dhawan V, Kazumata K, Chaly T, Mendel F, Neumeyer J, Margouleff C, Babchick B, Zanzi I, Eidelberg D: Coparative nigrostriatal dopaminergic imaging with jodine- 123 beta- CIT- FP/SPECT and fluorine- 18 FDOPA/ PET. J Nucl Med 37, 1760- 1765 (1996)

Ishikawa A, Takahashi H: Clinical and neuropathological aspects of autosomal recessive juvenile parkinsonism. J Neurol 245, 4-9 (1998)

J

Jabs BE, Bartsch AJ, Pfuhlmann B: Susceptibility to neuroleptic- induced parkinsonism, age and increased substantia Nigra echogenicity as putative risk factors. Eur Psychiatry 18, 177-181 (2003)

Javitch JA, D`Amato RJ, Strittmatter SM, Snyder SH: Parkinsonism-inducing neurotoxin, N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine: uptake of the metabolite N-methyl-4-phenylpyridine by dopamine neurons explains selective toxicity. Proc Natl Acad Sci USA 82 (7), 2173-2177 (1985)

Jarquín-Valdivia AA, McCartney J, Palestrant D, Johnston SC, Gress D: The thickness of the temporal squama and its implication for transcranial sonography. Neuroimaging 14 (2), 139-142 (2004)

Jellinger K, Kienzl E, Rumpelmair G, Riederer P, Stachelberger H, Ben-Shachar D, Youdim MB: Neuromelanin and nigrostriatal dopamine neuron degeneration. J Neurochem 60, 1976-1977 (2003)

Jellinger KA, Lantos PL, Mehraein P: Pathological assessment of movement disorders: requirements for documentation in brain banks. J Neural Transm Suppl 39, 173-184 (1993b)

Jellinger KA: The role of iron in neurodegeneration. Drugs Aging 14, 115-160 (1999)

Jellinger KA: Post mortem studies in Parkinson's disease- is it possible to detect brain areas for specific symptoms? J Neural Transm Suppl 56, 1-29 (1999)

Jellinger KA, Mizuno Y: Parkinson's disease. In Neurodegeneration: the molecular pathology of dementia and Movement disorders, ed. D.W. Dickson, pp. 159-187. Basel: ISN Neuropath Press (2003)

Joazeiro CA, Weissmann AM: RING finger proteins: mediators of ubiquitin ligase activity. Cell 102, 549-552 (2000)

Jones AC, Yamamura Y, Almasy L, Bohlega S, Elibol B, Hubble J, Kuzuhara S, Uchida M, Yanagi T, Weeks DE, Nygaard TG: Autosomal recessive juvenile parkinsonism maps to 6q25.2-q27 in four ethnic groups: detailed genetic mapping of the linked region. Am J Hum Genet 63 (1), 80-87 (1998)

K

Kaps M: Transcranial Color Coded Sonography, A new non invasive diagnostic tool in acute stroke. JEMU 13, 123-126 (1992)

Kaps M, Schaffer P, Beller KD, Seidel G, Bliesath H, Wurst W: Phase 1:Transcranial Echo Contrast Studies in healthy volunteers. Stroke 26, 2048-2052 (1995)

Kaito Y: On The bone thickness of the Yapanese skull. Jikei Medical Journal 95, 1-11 (1980)

Kann M, Vieregge P, Jacobs H et al. The role of parkin mutations in 111 community-derived patients with early-onset parkinsonism. Ann Neurol 51: 621-625 (2002)

Kauffmann, Moser, Sauer. Radiologie. Urban Fischer Verlag München Jena. 2. Auflage 2001. Seite 96-102

Kessler I: Parkinson's disease in epidemiologic perspective. Adv Neurol 19, 355-84 (1978)

Khan NL, Brooks DJ, Pavese N, Sweeney MG, Wood NW, Lees AJ, Piccini P: Progression of nigrostriatal dysfunction in a parkin kindred: an[F18] dopa PET and clinical study. Brain 125, 2248-2256 (2002)

Kitada T, Asakawa S, Hattori N, Matsumine H, Yamamura Y, Minoshima S, Yokochi M, Mizuno Y, Shimizu N: Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. Nature 392, 605-608 (1998)

Klaidmann LK, Adams JD Jr, Leung AC, Kim SS, Cadenas E: Redox cycling of MPP⁺: evidence for a new mechanism involving hydride transfer with xanthine oxidase, aldehyde dehydrogenase, and lipoamide dehydrogenase. Radic Biol Med 15 (2), 169-179 (1993)

Klein C, Pramstaller PP, Kis B et al: Parkin deletions in a family with adult-onset, tremor-dominant parkinsonism: expanding the phenotype. *Ann Neurol* 48, 65-71 (2000)

Kleinhenz J, Vieregge P, Fassel H, Jorg J: The prevalence of Parkinson disease in West Germany- are general practice data a suitable survey instrument? *Offentl Gesundheitswes* 52 (4), 181-190 (1990)

Kollar J, Schulte-Altdorneburg G, Sikula J, Fulesdi B, Ringelstein EB, Mehta V, Csiba L, Droste DW: Image quality of the temporal bone window examined by transcranial Doppler sonography and correlation with postmortem computed tomography measurements. *Cerebrovasc Dis* 17 (1), 61-5 (2004)

Kostic V, Przedborski S, Flaster E, Sternic N: Early development of levodopa-induced dyskinesias and response fluctuations in young-onset Parkinson's disease. *Neurology* 41, 202-205 (1991)

Kuopio AM, Marttila RJ, Helenius H, Rinne UK: Changing epidemiology of Parkinson's disease in southwestern Finland. *Neurology* 52, 302-308 (1999)

L

Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I: Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meripidine analog synthesis. *Science* 219 (4587), 979-980 (1983)

Lang AE, Lozano AM: M. Parkinson's disease. First of two parts. *N Engl J Med* 339, 1044-1053 (1998)

Leenders KL, Salmon EP, Tyrrell P, Perani D, Brooks DJ, Sager H, Jones T, Marsden CD, Frackowiak RS: The nigrostriatal dopaminergic system assessed in vivo by positron emission tomography in healthy volunteer subjects and patient with Parkinson disease. *Ach Neurol* 47, 1290- 1298 (1990)

Lücking CB, Dürr A, Bonifati V, Vaughan J, De Michele G, Gasser T, Harhangi BS, Meco G, Deneffe P, Wood NW, Agid Y, Brice A: Association between early- onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. French Parkinson's Disease Genetics study Group. *N Engl J Med* 342, 1560-1567 (2000)

Ludin SM, Ludin HP: Is Parkinson's disease of early onset a separate disease entity? *J Neurol* 236, 203-207 (1989)

M

Markey SP, Johannessen JN, Chiueh CC, Burns RS, Herkenham MA: Interneuronal generation of a pyridinium metabolite may cause drug- induced parkinsonism. *Nature* 311 (5985), 464-467 (1984)

Maruyama M, Ikeuchi T, Saito, M, Ishikawa A, Yuasa T, Tanaka H, Hayashi S, Wakabayashi K, Takahashi H, Tsuji S: Novel mutations, pseudodominant inheritance, and possible familial affects in patients with autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Ann Neurol* 48, 245-250 (2000)

Matsumine H, Yamamura Y, Kobayashi T, Nakamura S, Kuzuhara S, Mizuno H: Early onset parkinsonism with diurnal fluctuation maps to a locusfor juvenile parkinsonism. *Neurology* 50, 1340-1345 (1998)

McInerney-Leo A, Gwinn-Hardy K, Nussbaum RL: Prevalence of Parkinson's disease in populations of African ancestry: a review. J Natl Med Assoc Jul 96 (7), 974-979 (2004)

McGreer PL, Itagaki S, Boyes BE, McGeer EG: Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer disease brains. Neurology 38, 1285-1291 (1998)

Morrish PK, Sawle GW, Brooks DJ: An [F18]-dopa PET and clinical study of the rate of progression in Parkinson's disease. Brain 119, 585-591 (1996)

Murphy KJ, Bude RO, Dickinson LD, Rubin JM: Use of intravenous Contrast Material in transcranial sonography. Academic Radiology 4, 577-582 (1997)

N / O

Olanow CW: Magnetic resonance imaging in parkinsonism. Neurol Clin 10, 405-420 (1992)

Olanow CW, Tatton WG: Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. Annu Rev Neurosci 22, 123-144 (1999)

Orita M, Iwahana H, Kanazawa H, Hayashi K, Sekiya T: Detection of polymorphisms of human DNA by gel electrophoresis as single-strand conformation polymorphisms. Proc Natl Acad Sci USA 86, 1766-1770 (1989)

Otis S, Rush M, Boyajian R: Contrast-Enhanced Transcranial Imaging, Result of an American Phase Two Study. Stroke 26, 203-209 (1995)

P

Parkinson J: An essay on the shaking palsy. Med. Classics 10 (2), 964-997 (1817)

Parkinson J: An essay on the shaking palsy. Whittingham and Rowland. Reprinted in 1989 in A.D. Morris "James Parkinson, His life and times", Boston, MA (1817)

Periquet M, Latouche M, Lohmann E, Rawal N, De Michele G, Ricard S, Teive H, Fraix V, Vidailhet M, Nicholl D, Barone P, Wood NW, Raskin S, Deleuze JF, Agid Y, Dürr A, Brice A: Parkin mutations are frequent in patients with isolated early-onset parkinsonism. Brain 126, 1271-1278 (2003)

Perlmutter JS: Neuroimaging in Parkinson's disease. Koller WC, Paulson G (eds.): Therapy for Parkinson's disease. New York: Marcel-Dekker, 95-120 (1990)

Pezzoli G, Canesi M, Antonini A, et al: Hydrocarbon exposure and Parkinson's disease. Neurology 55, 667-673 (2000)

Piccini P, Turjanski N, Brooks DJ: PET Studies of the striatal dopaminergic system in Parkinson's disease (PD). J Neural Transm (Suppl) 45, 123- 131 (1995)

Postert T, Federlein J, Przuntek H, Büttner T: Insufficient and Absent Acoustic Temporal Window: Potential and Limitations of Transcranial Contrast-Enhanced Color-Coded Sonography and Contrast-Enhanced Power Based Sonography. Ultrasound in Med&Biol 23, 857- 862 (1997)

Przedborski S, Vila M: The 1-methyl-4phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model: a tool to explore the pathogenesis of Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci.* 991,189-198 (2003)

Q

Quinn N, Critchley P, Marsden CD: Young onset Parkinson's disease. *Mov Disord* 2, 73-91 (1987)

R

Racette BA, Mc Gee-Minnich L, Moerlein SM, Mink JW, Videen TO, Permuter JS: Welding-related parkinsonism: clinical features, treatment, and pathophysiology. *Neurology* 56, 8-13 (2000)

Rajput AH: Environmental causation of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 50, 651-652 (1993)

Ramsay RR, Singer TP: Energy-dependent uptake of N-methyl-4-phenylpyridinium, the neurotoxic metabolite of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, by mitochondria. *J Biol Chem* 261 (17), 7585-7587 (1986)

Rawal N, Periquet M, Lohmann E, Lücking CB, Teive HA, Ambrosio G, Raskin S, Lincoln S, Hattori N, Guimaraes J, Horstink MW, Dos Santos BW, Brousolle E, Destee A, Mizuno Y, Farrer M, Deleuze JF, De Michele G, Agid Y, Dürr A, Brice A: New parkin mutations and atypical phenotypes in families with autosomal recessive parkinsonism. *Neurology* 60, 1378- 1381 (2003)

Riederer P, Dirr A, Goetz M, Sofic E, Jellinger K, Youdim MBH: Distribution of iron in different brain regions and subcellular compartments in Parkinson's disease. Ann Neurol 32, 101- 104 (1992)

S

Saiki RK, Gelfand DH, Stoffel S, Scharf SJ, Higuchi R, Horn GT, Mullis KB, Ehrlich H A: A Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. Science 239, 487-491 (1988)

Savoirdo M, Girotti F, Strada L: Magnetic resonance imaging in progressive supranuclear palsy and other parkinsonian disorders. J Neural Transm 42 (Suppl), 93-110 (1994)

Schneider KJ, Behnke S, Liepelt I, Wolf B, Grosser C, Godau J, Gaenslen A, Bruessel T, Wendt A, Abel F, Müller A, Gasser T, Berg D: Cross-sectional study discloses a positive family history for Parkinson's disease and male gender as epidemiological risk factor for substantia nigra hyperechogenicity. J Neural Transm 114 (9), 1167-1171 (2007)

Schwab R, England AJ: Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease in Gillingham FJ and Donaldson MC: Third Symposium of Parkinson's Disease 152-157. Livingstone: Edinburgh (1969)

Schöning M, Grunert D, Stier B: Transkranielle Duplexsonographie durch den intakten Knochen: Ein neues diagnostisches Verfahren. Ultraschall Med 10, 66-71 (1989)

Schrag A, Ben Shlomo Y, Brown R, Marsden CD, Quinn N: Young-onset Parkinson's disease revisited- clinical features, natural history, and mortality. *Mov Disord* 13, 885-894 (1998)

Schwab R, England AJ: Projektion technique for evaluating surgery in Parkinson's disease in Gillingham, FJ and Donaldson, MC: Third Symposium of Parkinson's Disease 152-157. Livingstone: Edinburgh (1969)

Seidel G, Kaps M, Gerriets T: Potential and limitations of transcranial color-coded sonography in stroke patients. *Stroke* 26 (11), 2061-2066 (1995)

Seidel G, Meyer-Wiethe K, Berdien G, Hollstein D, Toth T: Ultrasound Perfusion Imaging in Acute Middle Cerebral Artery Infarction Predicts Outcome. *Stroke* 35, 1107-1111 (2004)

Seidel G, Cangür H, Albers T, Meyer-Wiethe K: Transcranial Sonography Monitoring of Hemorrhagic Transformation and Midline Shift in Patients with Acute Middle Cerebral Artery Infarction; *J Neuroimag* 15 (4), 326-330 (2005)

Sofic E, Riederer P, Heinsen H, Beckmann H, Reynolds GP, Hebenstreit G, Youdim MB: Increased iron (III) and total iron content in post mortem substantia nigra of parkinsonian brain. *J Neural Transm* 74, 199- 205 (1988)

Spiegel J, Hellwig D, Möllers MC, Behnke S, Jost W, Fassbender K, Samnick S, Dillmann U, Becker G, Kirsch CM: Transcranial sonography and [123I] FP-CIT SPECT disclose complementary aspects of Parkinson's disease. *Brain* 129, 1188-1193 (2006)

T

Tanner CM, Chen B, Wang W et al: Environmental factors and Parkinson's disease: a case control study in China. *Neurology* 39, 660-663 (1989)

Tanner CM, Ben Shlomo Y: Epidemiology of Parkinson's disease. *Adv Neurol* 80, 153-159 (1999)

Tassin J, Dürr A, de Broucker T, Abbas N, Bonifati V, De Michele G, Bonnet AM, Brousolle E, Pollak P, Vidailhet M, De Mari M, Marconi R, Medjbeur S, Filla A, Meco G, Agid Y, Brice A: Chromosome 6- linked autosomal recessive early onset Parkinsonism: linkage in European and Algerian families, extension of the clinical spectrum, and evidence of a small homozygous deletion in one family. The French Parkinson's Disease Genetics Study Group and the European Consortium on Genetic Susceptibility in Parkinson's Disease. *Am J Hum Genet* 63, 88-94 (1998)

W

Walter U, Klein C, Hilker R, Benecke R, Pramstaller P, Dressler D: Brain parenchyma sonography detects preclinical parkinsonism. *Mov Disord* 19, 1445-1449 (2004)

Walter U, Niehaus L, Probst T, Benecke R, Meyer BU, Dressler D: Brain parenchyma sonography discriminates Parkinson's disease and atypical parkinson's syndromes. *Neurology* 60, 74-77 (2003)

Walter U, Wittstock M, Benecke R, Dressler D: Substantia nigra echogenicity is normal in non-extrapyramidal cerebral disorders but increased in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 109, 191- 196 (2002)

Wang Y: The incidence and prevalence of Parkinson's disease in the People's Republic of China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 12 (6):363-365 (1991)

West AB, Lockart PJ, O'Farrel C, Farrer MJ: Identification of a Novel Gene Linked to Parkin via a Bi- directional Promoter. *J Mol Biol* 326, 11-19 (2003)

Willige H: Über Paralysis agitans im jugendlichen Alter. *Z Gesamte Neurol Psychiatr* 4, 520-587 (1911)

Woo J, Lau E, Ziea E, Chan DK: Prevalence of Parkinson's disease in a Chinese population. *Acta Neurol Scand* 109 (3), 228-231 (2004)

X / Y

Yamamura Y, Sobue I, Ando K, Iida M, Yanagi T: Paralysis agitans of early- onset with marked diurnal fluctuation of symptoms. *Neurology* 23, 239-244 (1973)

Ye FQ, Allen PS, Martin WR: Basal ganglia iron content in Parkinson' disease measured with magnetic resonance. *Mov Disord* 11, 243- 249 (1996)

Youdim MBH, Ben- Shachar D, Eshel G, Finberg JR, Riederer P: The neurotoxicity of iron and nitric oxide. Relevance to the etology of Parkinson's disease. *Adv Neurol* 60, 259- 266 (1993)

Z

Zecca L, Berg D, Arzberger T, Ruprecht P, Rausch WD, Musicco M, Tampellini D, Riederer P, Gerlach M, Becker G: In vivo detection of iron and neuromelanin by

transcranial sonography: A new approach for early detection of substantia nigra damage. *Mov Disord* 20, 1278-1285 (2005)

Zhang ZX, Roman GC: Worldwide occurrence of Parkinson's disease- an updated review. *Neuroepidemiology* 12, 195-208 (1993)

7. Anhang

7.1 Modifizierte Hoehn & Yahr-Skala (Hoehn et Jahr 1967)

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

7.2 Unified Parkinson´s disease Rating Scale (UPDRS) - III. Motorik (Fahn et Elton 1987)

I. 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

II. 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

III. 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

IV. 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

V. 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

VI. 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

VII. 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

VIII. 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

IX. 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

X. 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

XI. 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

XII. Gang

0 = Normal

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

XIII. 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

XIV. 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

XV. 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

7.3 United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease (Gibb et Lees 1988)

Step 1:

Diagnosis of Parkinsonism

Bradykinesia and at least one of the following:

- Muscular rigidity
- 4–6 Hz resting tremor
- Postural instability not caused by primary visual, vestibular, cerebellar or proprioceptive dysfunction

Step 2:

Features tending to exclude Parkinson's disease as the cause of Parkinsonism

- History of repeated strokes with stepwise progression of parkinsonian features
- History of repeated head injury
- History of definite encephalitis
- Neuroleptic treatment at onset of symptoms
- >1 affected relatives
- Sustained remission
- Strictly unilateral features after 3 years
- Supranuclear gaze palsy
- Cerebellar signs
- Early severe autonomic involvement
- Early severe dementia with disturbances of memory, language and praxis
- Babinski's sign

- Presence of a cerebral tumour or communicating hydrocephalus on computed tomography scan
- Negative response to large doses of levodopa (if malabsorption excluded)
- 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) exposure

Step 3:

Features that support a diagnosis of Parkinson's disease (three or more required for diagnosis of definite Parkinson's disease)

- Unilateral onset
- Rest tremor present
- Progressive disorder
- Persistent asymmetry affecting the side of onset most
- Excellent (70–100%) response to levodopa
- Severe levodopa-induced chorea
- Levodopa response for ≥ 5 years

Clinical course of ≥ 10 years

7.4 Ethikantrag



Universität zu Lübeck

Medizinische Fakultät - Der Vorsitzende der Ethikkommission

Dekanat der Medizinischen Universität zu Lübeck
Ratzeburger Allee 160, D-23538 Lübeck

Frau
PD Dr. med. C. Klein
Klinik für Neurologie

im Hause

nachrichtlich:
Herrn Prof. Kömpf
Direktor der Klinik für Neurologie

Bearbeiter: Frau Erdmann
Telefon: (0451) 500-4639
Fax: (0451) 500-3026
email: erdmann@zuv.mu-luebeck.de

Datum: 18.08.2003
Aktenzeichen: **03-103**
(immer angeben!)

Ihr Antrag 10. Juli 2003 – hier eingehend am 17. Juli 2003
Antragsteller: Frau Dr. Klein / Herr Prof. Kömpf
Titel: Ultraschall als Biomarker beim genetisch definierten Morbus Parkinson

Sehr geehrte Frau Dr. Klein,

Ihre Studie wurde zur Kenntnis genommen und von mir geprüft. Da sie bereits von der Medizinischen Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes geprüft und positiv beurteilt wurde, wird auf eine weitere Beratung verzichtet.

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Medizinischen Universität zu Lübeck schließt sich dem vorhandenen Votum vom 23. Mai 2003 an.

Bei Änderung des Studiendesigns sollte der Antrag erneut vorgelegt werden. Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten und unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, muß die Kommission umgehend benachrichtigt werden.

Nach Abschluß des Projektes bitte ich um Übersendung eines Schlussberichtes (unter Angabe unseres Aktenzeichens), aus dem der Erfolg/Misserfolg der Studie sowie Angaben darüber, ob die Studie abgebrochen oder geändert bzw. ob Regressansprüche geltend gemacht wurden, ersichtlich sind.

Die ärztliche und juristische Verantwortung des Leiters der klinischen Prüfung und der an der Prüfung teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Mit freundlichem Gruß und besten Wünschen
für den weiteren Verlauf Ihrer Forschung bin ich
Ihr

Prof. Dr. phil. D. von Engelhardt
Vorsitzender

anwesende Kommissionsmitglieder: ☒

Prof. Dr. D. von Engelhardt
(Geschichte der Medizin, Vorsitzender)
Prof. Dr. F. Hohagen
(Psychiatrie)
Prof. Dr. Dominiak
(Pharmakologie)

Frau H. Müller
(Pflege)
Prof. Dr. Dr. H.-H. Raspe
(Sozialmedizin)
Herr Schneider
(Vors. Richter am Landgericht Lübeck)

Herr Prof. Dr. H. L. Fehm
(Medizinische Klinik I)
Frau Prof. Dr. M. Schrader
(Plastische Chirurgie)
Herr Dr. Schultz
(Kinder- und Jugendmedizin)
Herr D. Stojan
(Präsident des Amtsgerichtes Lübeck)

8. Danksagung

An allererster Stelle möchte ich meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. J. Hagenah für das Ermöglichen der Arbeit, für seine konstruktive Unterstützung während der Zeit und auch für seine unermüdliche Geduld danken.

Im weiteren danke ich Frau Univ.-Prof. Dr .rer. biol. hum. Inke R. König für die Hilfe bei der Statistik und Frau Professor Dr. med. Klein und ihrer Arbeitsgruppe für die Arbeit bei den genetischen Untersuchungen.

Und nicht zu vergessen, geht ein besonderer Dank an meine Familie und Freunde, die mich in meiner Motivation bestärkt haben und ohne deren Unterstützung diese Arbeit sicherlich nicht vorliegen würde.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Becker
Vorname	Björn
Geburtsdatum	22.09.1977
Geburtsort	Braunschweig, Niedersachsen, Deutschland



Hochschulstudium

2000	Immatrikulation Humanmedizin an der Universität zu Lübeck
2002	Ärztliche Vorprüfung
2003	Erstes Staatsexamen Humanmedizin
2006	Zweites Staatsexamen Humanmedizin
2007	Drittes Staatsexamen Humanmedizin

Ärztliche Weiterbildung

2007 - 2008	Assistenzarzt, Herz- und Gefäßchirurgie, UniversitätsSpital Zürich, Schweiz Chefarzt: Herr Professor Dr. med. M. Genoni
2008 - 2010	Assistenzarzt, Medizinische Klinik, Spital Zollikerberg, Schweiz Chefarzt: Herr PD. Dr. med. L. Th. Heuss
2009	Halbjährige Rotation, Abteilung für Nephrologie und Dialyse Chefarzt: Herr Dr. med. J. Bleisch
2010	Assistenzarzt, Medizinische Klinik, Kantonsspital Winterthur, Schweiz Chefarzt: Herr Professor Dr. med. P. E. Ballmer
2011	Oberarzt, Medizinische Klinik, Kantonsspital Winterthur, Schweiz Chefarzt: Herr Professor Dr. med. P. E. Ballmer
2012	Assistenzarzt Gastroenterologie, Kantonsspital Winterthur, Schweiz Chefarzt: Dr. med. R. Jost

Posterbeiträge:

JM Hagenah, IR König, K Hedrich, M Kasten, PP Pramstaller, B Becker, C Klein, G Seidel. Hyperechogenität der Substantia nigra bei Parkin- assoziiertem Parkinsonismus; Korrelation des klinischen und genetischen Status. Akt. Neurol 2005; Suppl. 1

Publikationen:

Hagenah JM, **Becker B**, Brueggemann N, Djarmati A, Lohmann K, Sprenger A, Klein C, Seidel G. Transcranial sonography findings in a large family with homo- and heterozygous PINK 1 mutations. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2008 Sep; 79(9): 1071-4

Johann M. Hagenah MD, Inke R. König PhD, **Björn Becker** BSc, Rüdiger Hilker MD, Meike Kasten MD, Katja Hedrich PhD, Peter P. Pramstaller MD, Christine Klein MD, Günter Seidel MD. Substantia nigra hyperechogenicity correlates with clinical status and number of Perkin mutated alleles. J Neurol 2007 Oct; 254 (10): 1407-13

Hagenah J, **Becker B**, Djarmak A, Hedrich K, Klein C. Transkraniale Sonographie des Hirnparenchyms bei einer Familie mit PINK 1 Mutation. Akt Neurologie 2006, 33(S1): 58

Hagenah JM, Hedrich K, **Becker B**, Pramstaller PP, Seidel G, Klein C. Distinguishing early- onset PD from dopa- responsive dystonia with transcranial sonography. Neurology 2006, Jun 27, 66 (12): 1951-1952