

Diplomarbeit

Mittelhirnsonographie bei Bewegungsstörungen

Ein Vergleich von Transkranieller Sonographie mit Klinik und
Dopamintransporter-SPECT

eingereicht von

Jürgen Zarfl

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Neurologie

unter der Anleitung von

Ass. Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Petra Schwingenschuh

OÄⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Eva Stögerer

Graz, 25.09.2014

(I) Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 25.09.2014

Jürgen Zarfl eh

(II) Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen Personen bedanken, die mich bei der Verfassung dieser Diplomarbeit und während des gesamten Studiums unterstützt haben.

In erster Linie danke ich meinen Betreuern Frau Ass. Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Petra Schwingenschuh und Frau OÄⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Eva Stögerer. Insbesondere Frau Ass. Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Schwingenschuh ist mir zu jeder Zeit mit Rat und Tat zur Seite gestanden und war mir mit ihrem großen Engagement eine enorme Hilfe.

Ein großes Dankeschön gebührt natürlich auch meinen Eltern, die mir vor allem in finanzieller und moralischer Hinsicht großen Beistand geleistet haben.

Des Weiteren möchte ich mich noch bei der gesamten neurologischen Abteilung des Universitätsklinikum Graz bedanken, die mir Räumlichkeiten und Literatur zur Verfügung gestellt hat.

(III) Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung.....	I
Danksagungen.....	II
Inhaltsverzeichnis.....	III
Abkürzungen.....	IV
Abbildungsverzeichnis.....	V
Tabellenverzeichnis.....	VI
Zusammenfassung.....	VII
Abstract.....	VIII
1. Einleitung	14
1.1. DEFINITION.....	14
1.2. PATHOPHYSIOLOGIE VON BEWEGUNGSSTÖRUNGEN	14
1.3. KLASSIFIKATION.....	16
1.3.1. <i>Hypokinetische Bewegungsstörungen</i>	16
1.3.1.1. Akinetisch-Rigide Syndrome (Parkinson-syndrome)	16
1.3.1.1.1. Morbus Parkinson (Idiopathisches Parkinsonsyndrom).....	17
1.3.1.1.1.1. Definition.....	17
1.3.1.1.1.2. Häufigkeit/Vorkommen	17
1.3.1.1.1.3. Ätiologie.....	17
1.3.1.1.1.4. Pathophysiologie	18
1.3.1.1.1.5. Klinik.....	18
1.3.1.1.1.6. Diagnostik.....	20
1.3.1.1.1.7. Therapie	20
1.3.1.1.1.8. Verlauf	24
1.3.1.2. Symptomatische (sekundäre) Parkinson-syndrome	24
1.3.1.2.1. Vasculäres Parkinsonsyndrom	24
1.3.1.2.1.1. Medikamenten-Induziertes Parkinsonsyndrom.....	25
1.3.1.2.1.2. Posttraumatisch bedingtes Parkinsonsyndrom.....	25
1.3.1.2.1.3. Toxin-induziertes Parkinsonsyndrom.....	25
1.3.1.3. Atypische Parkinsonsymptome	26
1.3.1.3.1. Multisystematrophie (MSA).....	26
1.3.1.3.2. Progressive supranukleäre Blickparese (PSP)	27
1.3.1.3.3. Kortikobasale Degeneration (CBD).....	28
1.3.1.3.4. Demenz vom Lewy-Körper-Typ (DLB).....	30
1.3.2. <i>Hyperkinetische Bewegungsstörungen</i>	31
1.3.2.1. Dystonie	31
1.3.2.1.1. Cervikale Dystonie.....	32
1.3.2.1.2. Blepharospasmus (Lidkrampf).....	33
1.3.2.1.3. Aktionsinduzierte Dystonie	33
1.3.2.1.4. Oromandibuläre Dystonie	34
1.3.2.1.5. Meige-Syndrom	34
1.3.2.1.6. Generalisierte Dystonie	35
1.3.2.1.6.1. Diagnostik.....	35
1.3.2.1.6.2. Therapie	36
1.3.2.2. Chorea Huntington	37
1.3.2.2.1. Definition.....	37
1.3.2.2.2. Epidemiologie	37
1.3.2.2.3. Ätiologie.....	38
1.3.2.2.4. Pathophysiologie	38
1.3.2.2.5. Klinische Symptomatik.....	38
1.3.2.2.6. Diagnostik.....	39
1.3.2.2.7. Therapie	40
1.3.2.3. Tics.....	40

1.3.2.3.1.	Definition.....	40
1.3.2.3.2.	Epidemiologie	41
1.3.2.3.3.	Ätiologie.....	41
1.3.2.3.4.	Klinik/Verlauf.....	41
1.3.2.3.5.	Diagnostik.....	42
1.3.2.3.6.	Therapie	42
1.3.2.4.	Myoklonus	43
1.3.2.4.1.	Definition.....	43
1.3.2.4.2.	Klassifikation.....	43
1.3.2.4.3.	Diagnostik.....	44
1.3.2.4.4.	Therapie	45
1.3.2.5.	Tremor.....	45
1.3.2.5.1.	Phänomenologische Klassifikation	45
1.3.2.5.2.	Tremorsyndrome	47
1.3.2.5.2.1.	Physiologischer Tremor/Verstärkter physiologischer Tremor	47
1.3.2.5.2.2.	Essentielle Tremorsyndrome	48
1.3.2.5.2.3.	Dystoner Tremor.....	49
1.3.2.5.2.4.	Parkinson Tremor	49
1.3.2.5.2.5.	Cerebellärer Tremor	50
1.3.2.5.2.6.	Holmes-Tremor.....	50
1.3.2.5.2.7.	Gaumensegeltremor.....	51
1.3.2.5.2.8.	Neuropathischer Tremor.....	51
1.3.2.5.2.9.	Medikamenten induzierter Tremor.....	52
1.3.2.5.2.10.	Psychogener Tremor	52
1.3.2.5.3.	Therapie	52
1.4.	SONDERSTELLUNG DIAGNOSTIK	53
1.4.1.	<i>Sonographie</i>	53
1.4.1.1.	Physikalische Grundlagen.....	53
1.4.1.2.	Transkranielle Sonographie (Mittelhirn-sonographie).....	54
1.4.1.2.1.	Diagnose mittels Transkranieller Sonographie	56
1.4.2.	<i>SPECT</i>	58
1.4.2.1.	Definition und Funktionalität	58
1.4.2.2.	Diagnose mittels SPECT.....	58
2.	Fragestellung und Zielsetzung	60
2.1.	DEFINITION DER HAUPTHYPOTHESE.....	61
3.	Methoden und Material.....	61
3.1.	REKRUTIERUNG	61
3.1.1.	<i>Einschlusskriterien</i>	62
3.1.2.	<i>Ausschlusskriterien</i>	62
3.2.	MESSMETHODEN	63
3.2.1.	<i>Klinische Beurteilungsskalen</i>	63
3.2.1.1.	MDS-UPDRS.....	63
3.2.1.2.	FTM-Skala.....	64
3.2.1.3.	BFM-Skala.....	64
3.3.	UNTERSUCHUNGSABLAUF	65
3.3.1.	<i>Transkranielle Sonographie (TCS)</i>	65
3.3.2.	<i>SPECT</i>	66
3.4.	DATENANALYSE UND SICHERUNG	66
4.	Ergebnisse	67
4.1.	HÄUFIGKEITSANALYSEN	68
4.1.1.	<i>Dystonie</i>	68
4.1.2.	<i>ET</i>	69
4.1.3.	<i>Morbus Parkinson</i>	70
4.1.4.	<i>Psychogene Bewegungsstörungen</i>	71
4.1.5.	<i>Kontrollpersonen</i>	73
4.2.	DAT-SPECT VERSUS KLINISCHE DIAGNOSE.....	74

4.3.	TCS VERSUS KLINISCHE DIAGNOSE	75
4.4.	DAT-SPECT VERSUS TCS	76
4.5.	KORRELATIONSANALYSEN	78
4.5.1.	<i>Korrelationsanalysen aller Personen mit beid-seitigem Schallfenster</i>	79
4.5.1.1.	DAT-SPECT mit TCS	79
4.5.2.	<i>Korrelationsanalysen ausschließlich aller Morbus Parkinson-PatientInnen mit beidseitigem Schall-fenster</i>	79
4.5.2.1.	DAT-SPECT mit TCS	79
4.5.2.2.	DAT-SPECT mit UPDRS 3.....	79
4.5.2.3.	DAT-SPECT mit Alter und Krankheitsdauer	80
4.5.2.4.	TCS mit UPDRS 3.....	80
4.5.2.5.	TCS mit Alter und Krankheitsdauer	80
5.	Diskussion.....	80
6.	Referenzen	86

(IV) Abkürzungen

GABA	Gamma-aminobutyric acid
IPS	Idiopathisches Parkinsonsyndrom
MSA	Multisystematrophie
PSP	Progressive supranukleäre Blickparese
CBD	Kortikobasale Degeneration
DLB	Demenz vom Lewy-Körper-Typ
REM	Rapide eye movement
SPECT	Single photon emission computed tomography
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
MAO	Monoaminoxidase
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
MPTP	1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin
L-Dopa	Levodopa
cMRT	Craniale Magnetresonanztomographie
cCT	Craniale Computertomographie
EMG	Elektromyographie
DBS	Deep brain stimulation
HD	Huntington disease
IT-15	Interesting transcript-15
CAG	Cytosin-Adenin-Guanidin
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
SEP	Somatosensibel evozierte Potentiale
EEG	Elektroenzephalographie
Hz	Hertz
ET	Essentieller Tremor
C	Fortpflanzungsgeschwindigkeit des Schalls
λ	Schallwelle
F	Frequenz
DAT	Dopamintransporter

<i>(¹²³I)FP-Cit</i>	123I-labelled N-(3-fluoropropyl)-2β-carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl)-nortropane ([123I]-FP-CIT)
<i>MDS-UPDRS</i>	Movement Disorder Society Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale
<i>FTM</i>	Fahn-Tolosa-Marin-Skala
<i>BFM</i>	Burke-Fahn-Marsden-Skala
<i>SN</i>	Substantia nigra
<i>MMSE</i>	Mini-Mental State examination
<i>TCS</i>	Transkranielle Sonographie
<i>Mbq</i>	Megabecquerel
<i>SWEDD</i>	Scans without evidence for dopaminergic deficit
<i>PD</i>	Parkinson's disease

(V) Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: SYNDROMALE KLASSIFIKATION DES TREMORS	47
ABBILDUNG 2: NORMALBEFUND DER SUBSTANTIA NIGRA	56
ABBILDUNG 3: PATHOLOGISCHER BEFUND, HYPERECHOGENITÄT DER SUBSTANTIA NIGRA	57
ABBILDUNG 4: NORMALBEFUND BEZIEHUNGSWEISE PATHOLOGISCHER BEFUND SPECT.....	59
ABBILDUNG 5: ANZAHL DAT-SPECT-UNTERSUCHUNGEN	74
ABBILDUNG 6: ANZAHL TCS-UNTERSUCHUNGEN.....	75
ABBILDUNG 7: VERGLEICH DAT-SPECT VS. TCS BEI ALLEN PATIENTINNEN	76
ABBILDUNG 8: VERGLEICH DAT-SPECT VS. TCS BEI MORBUS PARKINSON- PATIENTINNEN	77

(VI) Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: NICHT MOTORISCHE PARKINSONSYMPTOME.....	20
TABELLE 2: AUSLÖSER FÜR MEDIKAMENTEN-INDUZIERTES PARKINSONSYSDROM.....	25
TABELLE 3: KLASSIFIKATIONEN DER DYSTONIE	32
TABELLE 4: KLASSIFIKATION MYOKLONUS	44
TABELLE 5: PHÄNOMENOLOGISCHE KLASSIFIKATION TREMOR	46
TABELLE 6: MEDIKAMENTÖSE THERAPIE TREMOR	53
TABELLE 7: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER UNTERSUCHTEN STUDIEN- TEILNEHMERINNEN	67
TABELLE 8: DEMOGRAPHISCHE UND KLINISCHE DATEN DER DYSTONIE- PATIENTINNEN	69
TABELLE 9: DEMOGRAPHISCHE UND KLINISCHE DATEN DER ET-PATIENTINNEN.....	70
TABELLE 10: DEMOGRAPHISCHE UND KLINISCHE DATEN DER MORBUS PARKINSON- PATIENTINNEN	71
TABELLE 11: DEMOGRAPHISCHE UND KLINISCHE DATEN DER PATIENTINNEN MIT PSYCHOGENEN BEWEGUNGSSTÖRUNGEN	72
TABELLE 12: DEMOGRAPHISCHE UND KLINISCHE DATEN DER KONTROLLPERSONEN	73

(VII) Zusammenfassung

Hintergrund: PatientInnen mit Morbus Parkinson und anderen Bewegungsstörungen werden routinemäßig aufgrund von klinischen Symptomen diagnostiziert. Wenn noch Unsicherheit besteht, ist eine ¹²³I-FP-CIT-SPECT-Untersuchung hilfreich. Allerdings repräsentiert die SPECT eine teure diagnostische Variante, die mit einer Applikation eines radioaktiven Tracers in den menschlichen Körper einhergeht. Die TCS dagegen läuft nicht-invasiv ab, kommt ohne radioaktiven Tracer aus und ist darüber hinaus relativ kostengünstig. Ziel unserer Studie war es zu untersuchen, ob die Ergebnisse der TCS mit der klinischen Symptomatik und den Resultaten der SPECT-Untersuchung kongruiert.

Methoden: Bei unserer Studie handelte es sich um eine prospektive Kohortenstudie mit insgesamt 189 StudienteilnehmerInnen, die aus PatientInnen mit Morbus Parkinson (88), Dystonie (45), ET (18), psychogener Bewegungsstörung (6) und aus 32 Kontrollpersonen bestand. Wir verglichen, ob die klinischen Diagnosen mit den Ergebnissen der TCS- und SPECT-Untersuchungen übereinstimmen und stellten die Ergebnisse dieser zwei diagnostischer Verfahren gegenüber.

Ergebnisse: 69 klinisch bereits diagnostizierte PatientInnen sowie zwei Kontrollpersonen wurden mittels SPECT untersucht. Von diesen 71 Personen wiesen 44 zumindest auf einer Seite eine reduzierte ¹²³I-FP-CIT-Aufnahme $\leq 2,6$ im Striatum auf. 38 dieser 44 ProbandInnen hatten die Diagnose Morbus Parkinson. Die SPECT-Untersuchung jener 38 Morbus Parkinson-PatientInnen offenbarte eine Sensitivität von 80,9 % sowie eine Spezifität von 75 %. Von den 71 mittels SPECT untersuchten Personen, konnten 45, darunter 30 Morbus Parkinson-PatientInnen, ein beidseitiges Schallfenster aufweisen. 15 dieser klinisch diagnostizierten Morbus Parkinson-PatientInnen ließen mindestens auf einer Seite eine SN-Hyperechogenität $\geq 0,2 \text{ cm}^2$ erkennen. Sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität betragen 50 %. Der Vergleich zwischen SPECT und TCS bei PatientInnen mit Morbus Parkinson brachte eine Sensitivität von 54,2 % beziehungsweise eine Spezifität von 66,7 % zum Vorschein.

Schlussfolgerung: Unsere Ergebnisse bestätigen bisherige Forschungsergebnisse, dass die ¹²³I-FP-CIT-SPECT hochkonform mit der klinischen Diagnose ist. Für

die TCS konnten wir diese Übereinstimmung in unserer gemischten Kohorte mit Bewegungsstörungspatienten und Kontrollpersonen nicht feststellen.

(VIII) Abstract

Background: Patients with Parkinson's disease and other movement disorders are diagnosed on clinical grounds. If uncertainty remains a 123I-FP-CIT-SPECT examination is helpful. However, SPECT represents an expensive diagnostic procedure, in which it is necessary to apply a radioactive tracer into the patient's body. TCS in contrast is non-invasive, needs no radioactive tracer, and is furthermore available at a moderate cost. The aim of our study was to explore, if the results of TCS agree with the clinical symptoms and with the outcome of the SPECT examination.

Methods: Our study was a prospective cohort study, involving a total of 189 subjects. 88 of them were diagnosed with PD, 45 of them with dystonia, 18 had ET and 6 of them were suffering from psychogenic movement disorders. The control group consisted of 32 healthy persons. We investigated if the clinical diagnosis is concordant with the results of TCS and SPECT examinations and compared the results of the two diagnostic tests.

Results: 69 clinically diagnosed patients and two control subjects were examined with SPECT. 44 of these 71 subjects showed at least at one side a reduced uptake of 123I-FP-CIT of ≤ 2.6 in the striatal area. 38 of these 44 subjects had been diagnosed with PD. The SPECT examination of these 38 PD patients showed a sensitivity of 80.9 % and a specificity of 75 %. 45 of these 71 subjects which included 30 PD patients showed a temporal bone window on both sides. 15 of these diagnosed PD patients showed at least at one side a SN-hyperechogenicity ≥ 0.2 cm². Sensitivity and specificity showed 50 %. The comparison between SPECT and TCS at patients with Parkinson's disease showed a sensitivity of 54 % and a specificity of 66.7 %.

Conclusion: Our results support previous findings that 123I-FP-CIT is highly concordant with the clinical diagnosis. In our mixed cohort of movement disorders as well as control subjects, this could not be shown for TCS.

1. Einleitung

Bewegungsstörungen kommen in der Neurologie nach den zerebrovaskulären Erkrankungen und den epileptischen Störungsformen am dritthäufigsten vor. (1)

1.1. Definition

Unter einer Bewegungsstörung versteht man grundsätzlich einen Defekt am Beginn beziehungsweise während der Durchführung von willkürlichen (dem Willen unterworfenen) und unwillkürlichen (dem Willen nicht unterworfenen) Bewegungen. Bewegungsstörungen im engeren Sinn sind die Folge einer zentralnervösen Ursache. Davon abzugrenzen sind Erkrankungen des peripheren neuromuskulären Systems, welche mit Paresen und verstärkter Muskelaktivität assoziiert werden. Des Weiteren dürfen Erkrankungen, deren Ursachen in den Gebieten der Orthopädie oder Rheumatologie zu finden sind, nicht als Bewegungsstörung definiert werden. (1,2)

1.2. Pathophysiologie von Bewegungsstörungen

Bewegungsstörungen werden seit jeher Erkrankungen der Basalganglien zugeschrieben. Diese erstmals von Kinner/Wilson beschriebenen Kernkomplexe, welche sich tief liegend in beiden Gehirnhälften befinden, bieten die Möglichkeit motorische Auffälligkeiten grob anatomisch lokalisieren zu können. (1)

Zu den Basalganglien zählen folgende Strukturen:

- Corpus striatum
 - 1.Nucleus caudatus
 - 2.Putamen

- Globus pallidus
 - 1.Pars interna
 - 2.Pars externa
- Nucleus subthalamicus
- Substantia nigra
 - 1.Pars reticulata
 - 2.Pars compacta
- Nucleus pedunculoponitinus

Das Hauptaufgabengebiet der Basalganglien umfasst die Kontrolle der Bewegungen. Unterstützt werden sie dabei vom Cerebellum, vom Motorkortex, von den kortikospinalen Bahnen und den motorischen Kernen des Hirnstamms.

Die Aktivierung der Neuronen des Striatums erfolgt über den Neurotransmitter Glutamat aus den Neuronen des Kortex. Ein weiterer Neurotransmitter, nämlich die hauptsächlich hemmende Gamma-Aminobuttersäure (GABA), sorgt dafür, dass die innere Vernetzung zwischen den Basalganglien funktioniert. Tatsächlich wirken Gamma-Aminobuttersäure (GABA)-Neuronen im Pars interna des Globus pallidus und in der Substantia nigra (Pars reticulata) hemmend auf den Thalamus. Diese hemmenden Neuronen werden ihrerseits wiederum über den Transmitter Glutamat aus Neuronen des Nucleus subthalamicus aktiviert.

Schließlich kommt es zu einer Hemmung sowie zu einer Aktivierung striataler Neuronen durch den Transmitter Dopamin aus der Pars compacta der Substantia nigra und zur Aktivierung des Striatums durch cholinerge Neuronen.

Kommt dieses im Normalfall stabile Geschehen, bestehend aus Hemmung und Aktivierung, aus dem Gleichgewicht, kann dies je nachdem ob der Thalamus zu stark oder zu schwach gehemmt wird, zu sogenannten Hypokinesen (Bewegung fällt zu schwach aus) oder Hyperkinesen (Bewegung fällt zu heftig aus) führen und so die Motorik massiv beeinflussen. (1,3,4)

1.3. Klassifikation

1.3.1. Hypokinetische Bewegungsstörungen

1.3.1.1. Akinetisch-Rigide Syndrome (Parkinsonsyndrome)

Unter Parkinsonsyndrom versteht man das Auftreten einer Akinese (verzögerter Bewegungsbeginn)/Bradykinese (verlangsamter Ablauf der Bewegung)/Hypokinese (herabgesetzte Spontanbewegung) bei gleichzeitigem Vorkommen von mindestens einem der folgenden Symptome:

- Ruhetremor (4-6 Hz)
- Rigor (gesteigerter Muskeltonus)
- Haltungsinstabilität (1,5–7)

Parkinsonsyndrome werden in folgende Untergruppen unterteilt:

1. Morbus Parkinson (Idiopathisches Parkinsonsyndrom)
2. Symptomatische (sekundäre) Parkinsonsyndrome
 - Vaskulär bedingt
 - Medikamentös-induziert
 - Posttraumatisch bedingt
 - Toxin-induziert
 - u. a.
3. Atypische Parkinsonsymptome
 - Multisystematrophie (MSA)
 - Progressive supranukleäre Blickparese (PSP)
 - Kortikobasale Degeneration (CBD) oder Kortikobasales Syndrom
 - Demenz vom Lewy-Körper-Typ (DLB)
4. Familiär bedingte Formen des Parkinsonsyndroms (1,6)

1.3.1.1.1. Morbus Parkinson (Idiopathisches Parkinsonsyndrom)

1.3.1.1.1.1. Definition

Die 1817 erstmalig vom britischen Chirurgen James Parkinson beschriebene Erkrankung lässt sich in 4 Untergruppen unterteilen:

- Akinetisch-rigider-Typ (Rigor als Hauptsymptom)
- Tremordominanz-Typ (Tremor als Hauptsymptom)
- Äquivalenz-Typ (Mischvariante aus Akinetisch-rigider-Typ und Tremordominanz-Typ)
- Monosymptomatischer Ruhetremor (1,2,6,8,9)

1.3.1.1.1.2. Häufigkeit/Vorkommen

Morbus Parkinson ist eine der am häufigsten auftretenden neurodegenerativen Erkrankungen, wobei die Prävalenz mit zunehmendem Alter stark ansteigt (1-2% bei 60-jährigen und ca. 3% bei 80-jährigen Personen).

Die Erkrankung manifestiert sich meistens zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr. Das „Juvenile Parkinsonsyndrom“ (Beginn vor dem 21. Lebensjahr) und das „Young onset-Parkinsonsyndrom“ (Beginn vor dem 40. Lebensjahr) treten selten in Erscheinung. Männer sind minimal häufiger von der Erkrankung betroffen, als Frauen. In Afrika und im asiatischen Raum tritt Morbus Parkinson, aus noch ungeklärten Ursachen, seltener auf, als in Europa und Nordamerika. (1,2,6,8,9)

1.3.1.1.1.3. Ätiologie

Die exakte Ursache von Morbus Parkinson ist auch heute noch nicht bekannt. Man geht von einer multifaktoriellen Genese aus, wobei der Hauptrisikofaktor das zunehmende Alter zu sein scheint. Andere krankheitsauslösende Faktoren können Neurotoxine, wie zum Beispiel Pestizide oder Herbizide, darstellen. Ebenso von ätiologischer Relevanz können oxidativer Stress und mitochondriale Dysfunktionen sein. Zudem wird der genetischen Komponente eine gewisse Bedeutung als Ursache der Degeneration der Substantia nigra zugeschrieben. (1,5,6,8)

1.3.1.1.1.4. Pathophysiologie

Die Erkrankung entsteht in erster Linie durch eine Degeneration dopaminerger Zellen in der Substantia nigra aufgrund der im vorigen Absatz beschriebenen Ursachen. Dieser Zelluntergang in der Substantia nigra führt in weiterer Folge zu einem Dopaminmangel im Striatum, welcher über den

1) direkten Weg zu einer fehlenden Hemmung im inneren Globus pallidus führt.

2) indirekten Weg zunächst zu einer fehlenden Hemmung des Pars externa des Globus pallidus mit anschließender Enthemmung glutaminerger Neuronen im Nucleus subthalamicus führt.

Dies führt wiederum dazu, dass es zu einer gesteigerten Aktivierung gabaerger Neuronen im inneren Globus pallidus und in der Zona reticulata der Substantia nigra kommt.

Beide Verläufe entwickeln im Anschluss eine überschießende Hemmung des Thalamus, was sich in einer hypokinetischen Störung äußert. (1,3,6)

1.3.1.1.1.5. Klinik

Auffällige Symptome entstehen erst dann, wenn ca. 60-70 % aller Neuronen der Substantia nigra ausgefallen sind. (2,3)

Die klinischen Symptome lassen sich in motorische und nicht-motorische Symptome unterteilen, wobei die nicht-motorischen den motorischen oft um Jahre vorausgehen. Zur Diagnosestellung führen meist erst die (motorischen) Kardinalsymptome, die bei Morbus Parkinson typischerweise einseitig beginnen:

Bradykinese/Hypokinese

Darunter versteht man eine signifikante Bewegungseinschränkung beziehungsweise Bewegungsarmut.

Die Schrittlänge ist dabei erheblich verkürzt und die Schrittzahl beim Drehen um die eigene Achse deutlich erhöht. Weiters fällt ein vermindertes Armmitschwingen beim Gehen auf. Verlangsamte Pro- und Supinationsbewegungen der Hände deuten auf eine Bradydiadochokinese hin.

Andere Charakteristika sind eine leise, monotone, heiser klingende Stimme und Hypomimie. Eine vorgelegte Schreibprobe ist durch eine immer kleiner werdende Schrift, eine sogenannte Mikrographie, gekennzeichnet. (1,5,6,8,10,11)

Rigor

Dieser zähe Widerstand ist bei passiver Beuge- und Streckbewegung einer betroffenen Extremität gut spürbar und entsteht meist an den proximalen Muskelgruppen der oberen Extremität.

Hierbei besteht die Gefahr einer Fehldiagnose, da eine rigide Tonusteigerung oft als schmerzhaft empfunden wird und in diesem Bereich oftmals als Schulter-Arm-Syndrom gedeutet wird. (1,5,6,8,10,11)

Tremor

Dieses Krankheitszeichen tritt nur bei ungefähr der Hälfte der PatientInnen als Erstsymptom auf. Morbus Parkinson zeigt das Bild eines klassischen, mit ca. fünf Hertz konstant vorkommenden Ruhetremors, der bei Nichtbewegung der betroffenen Seite auftritt und bei Bewegung dieser wieder sistiert. (1,5,6,8,10,11)

Eine bestimmte Art eines Haltetremors, der sich bei Morbus Parkinson aber als Ruhetremor präsentiert, ist der Re-Emerging-Tremor. Diese Form des Tremors tritt nach einer gewissen Verzögerungszeit unter Beibehaltung der Halteposition wieder in Erscheinung und kann eine Frequenz bis zu acht Hertz aufweisen. (12)

Haltungsinstabilität

Aufgrund dessen, dass die PatientInnen häufig an einem Verlust des Gleichgewichts leiden, besteht schon bei leichten Stößen die Gefahr eines Sturzes. (1,6)

Nicht-motorische Parkinsonsymptome beinhalten:

Neuropsychiatrische Symptome

- Depression
- Demenz
- Angstzustände
- Zwangsstörungen
- Kognitive Störungen

<i>Vegetative Störungen</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vermehrte Speichelproduktion mit daraus folgender Dysphagie ▪ Obstipation ▪ Blasenfunktions- bzw. Miktionsstörungen ▪ Vermehrtes Schwitzen
<i>Schlafstörungen</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ REM-Schlafstörungen ▪ Tagesmüdigkeit
<i>Somatosensorische Störungen</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Parästhesien ▪ Schmerzen
<i>Sensorische Störungen</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Riech- bzw. Geschmacksstörungen

Tabelle 1: Nicht-motorische Parkinsonsymptome

(1,11)

1.3.1.1.1.6. Diagnostik

Hauptkriterium der Diagnosestellung für einen Morbus Parkinson ist nach wie vor die Anamnese beziehungsweise die klinische Untersuchung.

Ein weiteres wichtiges Mittel, welches Aussagekraft besitzt, ist der Levodopatest, der bei Ansprechen der PatientInnen auf Dopamin mit darauffolgender Besserung der Parkinsonsymptomatik, mit großer Wahrscheinlichkeit auf einen Morbus Parkinson hinweist. Heutzutage haben Diagnoseverfahren wie die SPECT als auch die Mittelhirn-Sonographie an Bedeutung zugenommen. (5,6,8,11)

1.3.1.1.1.7. Therapie

Die Schwerpunkte der Parkinsontherapie liegen in der medikamentösen, chirurgischen und in der neurorehabilitativen Behandlung. (5)

1.3.1.1.1.7.1. Medikamentöse Therapie

Levodopa

Dopamin ist nicht in der Lage die Blut-Hirnschranke zu passieren. Deshalb wird die Dopamin-Vorstufe Levodopa verwendet. Da Levodopa alleine jedoch schon fast zur Gänze in der Peripherie verstoffwechselt werden würde, bindet man gleichzeitig noch einen Decarboxylase-Hemmer ein, um diesen Effekt zu umgehen.

Levodopa wird nach wie vor als Goldstandard angesehen und häufig als Ersttherapie verwendet. (1,5,6,13,14)

Wirkung

Durch den Gebrauch von Levodopa kommt es zur Linderung aller Parkinsonkardinalsymptome.

Das Problem an Levodopa ist jedoch der Wirkverlust beziehungsweise Langzeitnebenwirkungen (wie Wirkfluktuationen und Dyskinesien) nach einigen Jahren der Verwendung, sodass man dieses Mittel entweder mit anderen Medikamenten kombinieren oder auf einen ganz anderen Wirkstoff wechseln muss. (6,14)

Dopaminagonisten

Dopaminagonisten werden in zwei Untergruppen getrennt und zwar in Ergotamin-Abkömmlinge (z. B. Cabergolin, Pergolid) und in Nichtergot-Derivate (z. B. Ropinirol, Pramipexol), wobei die erste Gruppe im klinischen Einsatz nicht mehr verwendet wird.

Diese Medikamentengruppe wird vor allem bei jüngeren PatientInnen als Monotherapie oder als Zusatztherapie zu Levodopa eingesetzt. (1,2,5,6,13,14)

Wirkung

Dopaminagonisten wirken ohne präsynaptische Zwischenschaltung ähnlich wie Dopamin unmittelbar an den Dopaminrezeptoren des Striatums und sorgen damit für eine Verbesserung der Beschwerdesymptomatik. (1,2,5,6,14)

MAO-B Hemmer

Zur Gruppe der sogenannten Monoaminoxidase-B-Hemmer gehören die beiden Wirkstoffe Selegilin und Rasagilin.

MAO-B-Hemmer werden meist zur Kombinationstherapie mit Levodopa eingesetzt, können aber auch als Einzeltherapie verwendet werden. (1,2,6,12,13)

Wirkung

Durch den Einsatz dieses Medikamentes wird der endogene zerebrale Dopamin-Abbau gehemmt und somit die Dopaminkonzentration im Striatum erhöht. (1,2,6,14)

COMT-Hemmer

Der bekannteste Vertreter der sogenannten Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer ist der Wirkstoff Entacapon. COMT-Hemmer werden nicht alleine, sondern ausschließlich zusätzlich zur Levodopatherapie verwendet.

Von dieser Gruppe wird hauptsächlich im fortgeschrittenen Stadium einer Erkrankung Gebrauch gemacht. (1,2,6,14)

Wirkung

COMT-Hemmer können die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren, sorgen jedoch für einen verminderten Abbau von Dopamin und Levodopa in der Peripherie, was dann wiederum einen Anstieg des Dopaminangebots für die Blut-Hirn-Schranke bewirkt. (1,2,6,14)

NMDA-Antagonisten

Der Vertreter dieser Gruppe heißt Amantadin und wird meistens zusätzlich zur Levodopa-Therapie bei gleichzeitig vorkommenden Dyskinesien angewendet. Die Levodopa-Applikation kann unterdessen reduziert werden. Ein weiterer Fall, in dem Amantadin verabreicht wird, ist die akinetische Krise, da dieser Wirkstoff als einziger intravenös verabreicht werden kann. (5,6,14).

Wirkung:

Dieses Virusstatikum hat einen hemmenden Einfluss auf glutamaterge Neuronen im Nucleus subthalamicus und wirkt Rigor und Akinese entgegen. (6,14)

Anticholinergika

Zu dieser Gruppe gehören Biperiden und Trihexyphenidyl. Dieses Medikament wirkt vor allem dem Tremor entgegen, wird aber aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen, wie zum Beispiel der Einschränkung der kognitiven Leistungsfähigkeit, und aufgrund von häufigen Kontraindikationen, nur mehr sehr selten verwendet. (5,6,11–13)

Allgemein betrachtet, wird mehreren Faktoren, wie zum Beispiel Schweregrad der Parkinsonsymptomatik, Alter, Komorbiditäten u. a., entsprechend, individuell das für die jeweiligen PatientInnen richtige Medikament beziehungsweise dessen

korrekte Dosierung gewählt, um den optimalen Therapieerfolg generieren zu können. (5,6)

1.3.1.1.1.7.2. Chirurgische Therapieverfahren

Diese werden vor allem bei jenen PatientInnen in Erwägung gezogen, bei welchen die Therapiemöglichkeiten mit Medikamenten bereits ausgereizt sind.

Folgende drei Möglichkeiten stehen zur Verfügung: (6,11)

a) Läsionelle Verfahren

Diese Methode ist nur einseitig und hauptsächlich gegen Tremor einsetzbar.

Außerdem ist bei dieser Behandlungsweise mit erheblichen Nebenwirkungen, wie zum Beispiel Sprachstörungen, zu rechnen.

Die Einführung der tiefen Hirnstimulation Anfang der 90iger Jahre hat diese Methode weitgehend abgelöst. (5,6,11)

b) Tiefe Hirnstimulation

Bei dieser Methode handelt es sich um eine stereotaktische Implantation von Stimulationssonden im

- Ventralen Intermediärkern des Thalamus bei Tremor
- Inneren Globus pallidus bei Akinese
- Nucleus subthalamicus (ausdrückliche Besserung aller Parkinsonsymptome und daher heutiges Zielgebiet der Stereotaxie). (1,5,6,11)

c) Zelltransplantation

Diese Variante mit Transplantation von fetaler Substantia nigra befindet sich noch im experimentellen Stadium, da die Überlebensrate der bisher transplantierten Zellen die 10 %-Marke noch nicht übersteigen konnte. (6)

Trotz der Versuche, all den Parkinsonsymptomen mittels medikamentösen und chirurgischen Methoden Herr zu werden, ist es zusätzlich sinnvoll mittels

Physiotherapie, Ergotherapie und Logotherapie unterstützende Maßnahmen vorzunehmen. (5,10)

1.3.1.1.1.8. Verlauf

Bereits mehrere Jahre vor Ausbruch der Krankheit ist bei Betroffenen eine erhebliche Beeinträchtigung des Geruchssinnes zu beobachten.

Eine eindeutige Aussage über das Voranschreiten der Erkrankung ist auch heute noch nicht möglich.

Ungünstige Einflüsse auf die Krankheitsprogression sind allerdings ein hohes Lebensalter bei Krankheitsbeginn, Begleiterkrankungen wie Demenz und schlechtes Ansprechen auf Levodopa. Unter gut eingestellter Levodopa-Therapie ist es jedenfalls möglich den Zeitpunkt bis zur Pflegebedürftigkeit auf ca. 20 Jahre hinauszuzögern. Die Haupttodesursachen sind Aspirationspneumonie und Kachexie aufgrund zunehmender Schluckbeschwerden. (2,6,11)

1.3.1.2. Symptomatische (sekundäre) Parkinson-syndrome

1.3.1.2.1. Vaskuläres Parkinsonsyndrom

Die darunter leidenden Patienten haben meistens schon ein höheres Lebensalter erreicht und sind von mehreren Gefäßrisikofaktoren, wie zum Beispiel dem arteriellen Hypertonus, betroffen. Dieses Parkinsonsyndrom ist gekennzeichnet durch ungenügendes beziehungsweise völlig fehlendes Ansprechen auf Levodopa.

Im Kernspin sind ähnlich einer subkortikalen arteriosklerotischen Enzephalopathie Hyperintensitäten sichtbar. Dies macht die Abgrenzung zu anderen Parkinsonsyndromen deutlich diffiziler, da im höheren Alter viele Personen von solch vaskulär bedingten Signalstörungen betroffen sind. (5,11)

1.3.1.2.1.1. Medikamenten-Induziertes Parkinsonsyndrom

Dies kann unter anderem durch folgende Medikamente ausgelöst werden.

Neuroleptika	<ul style="list-style-type: none"> •z. B. Phenothiazine •z. B. Butyrophenon 	Symptome sind in erster Linie Rigor und Akinesie.
Antihypertensiva	<ul style="list-style-type: none"> •z. B. Reserpin •z. B. Captopril 	
Antiemetika	<ul style="list-style-type: none"> •z. B. Metoclopramid 	
Kalziumantagonisten	<ul style="list-style-type: none"> •z. B. Flumarizin •z. B. Cinnarizin 	
Amiodaron		Hauptsymptom = Tremor
Lithium		
Valproinsäure		

Tabelle 2: Auslöser für Medikamenten-induziertes Parkinsonsyndrom.

(5,11)

Die durch Medikamente auftretenden Parkinsonsymptome sind häufig durch Reversibilität gekennzeichnet. (11)

1.3.1.2.1.2. Posttraumatisch bedingtes Parkinsonsyndrom

Diese Parkinsonsymptome können einerseits Ausdruck eines einmaligen Ereignisses, meist im Sinne einer Mittelhirnläsion mit dauerhafter Schädigung der Hirnsubstanz oder andererseits Ausdruck häufiger, rasch aufeinanderfolgender Gehirnerschütterungen, wie sie bei professionellen Boxern vorkommen, sein.

(8,11)

1.3.1.2.1.3. Toxin-induziertes Parkinsonsyndrom

Mehrere Toxine sind in der Lage nach übermäßiger Exposition in deren Umgebung beziehungsweise nach exzessivem Gebrauch vorübergehende Parkinson-Symptome auszulösen.

Zu dieser Gruppe gehören Kohlenmonoxid, Mangan, die Designerdroge MPTP, Methylalkohol und weitere. (5,8,11)

Andere, selten vorkommende Ursachen können unter anderem Tumore, Infektionen oder Stoffwechselstörungen sein. (11)

1.3.1.3. Atypische Parkinsonsymptome

1.3.1.3.1. Multisystematrophie (MSA)

Unter MSA versteht man eine sporadisch auftretende Erkrankung, die durch unterschiedliche Abfolge von vegetativen Symptomen des autonomen Nervensystems entweder mit im Vordergrund stehenden Parkinsonsymptomen (MSA-P) oder mit einer dominierenden Erkrankung des Cerebellums (MSA-C), gekennzeichnet ist. Zusätzlich können Pyramidenbahnzeichen vorkommen. (1,2,6,11)

Der durchschnittliche Beginn dieser Erkrankung liegt in der 6. Altersdekade, der Ausbruch ist aber prinzipiell schon ab dem 30. Lebensjahr möglich, was jedoch ein sehr seltenes Ereignis darstellen würde. Das männliche Geschlecht überwiegt dabei minimal. (1,2,6,11)

Die Symptome des autonomen Nervensystems bei MSA beinhalten unter anderem einen Blutdruckabfall von ≥ 20 mmHg systolisch oder ≥ 10 mmHg diastolisch beim Aufrichten des Körpers und eine Blaseninkontinenz beziehungsweise eine unvollständige Blasenentleerung. Beim MSA-P Typ mit Degeneration der Substantia nigra und des Striatums stehen die Kardinalsymptome des Morbus Parkinson im Vordergrund. Demgegenüber sind bei den olivo-ponto-cerebellären Atrophien des MSA Typ C Ataxien, Sprechstörungen und ein anhaltender Blickrichtungsnystagmus vorherrschende Merkmale. Die ebenfalls noch auftretenden Pyramidenbahnzeichen werden durch positive Babinski-Zeichen charakterisiert. (6,8,11)

Klinisch ist die Multisystematrophie nicht sicher diagnostizierbar, da es dazu eine post mortem durchgeführte histologische Untersuchung braucht. In dieser sind zytoplasmatische, oligodendrogliale α -Synuklein-positive Einschlusskörperchen in den Basalganglien, in den Olivenkernen, in den cerebellären Purkinje-Zellen und in autonomen Kerngebieten samt zusätzlichem Neuronenverlust und Gliose im striatonigralen oder olivo-ponto-cerebellären Abschnitten sichtbar. Zur Diagnosestellung einer MSA-Erkrankung beim lebenden Patienten ist die

Durchführung einer cranialen MRT sinnvoll, weil damit die für die MSA typischen Atrophien im Putamen, in der Brücke und in Teilen des Kleinhirnstiels gut darstellbar sind. In der SPECT-Untersuchung ist neben der Degeneration des nigrostriatalen Systems in zwei Drittel der Fälle ein Defizit der postsynaptischen striatalen Dopamin-Rezeptoren auffallend. (1,2,6)

Die Parkinsonsymptomatik ist nur sehr schlecht therapierbar. Bloß einem geringen Teil der Patienten kann mit Levodopa oder anderen Parkinsonmedikamenten geholfen werden. Einzig physiotherapeutische, ergotherapeutische und logopädische Unterstützung kann sich positiv auf die Parkinsonsymptome auswirken. Den autonomen Beschwerden wie zum Beispiel der orthostatischen Hypotonie und der Blaseninkontinenz kann man nur symptomatisch und nicht kausal entgegenwirken. Derzeit ist man noch nicht im Stande eine Erfolg bringende Behandlung gegen die Kleinhirnstörungen und die Pyramidenbahnbeteiligung einzusetzen. (1,2,5,6,11)

1.3.1.3.2. Progressive supranukleäre Blickparese (PSP)

Das nach seinen Entdeckern auch als Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom bezeichnete Krankheitsbild stellt eine progressive Neurodegeneration sowie eine Anhäufung von pathologischen Tau-Proteinen in den Stammganglien und im Hirnstamm dar. (1,5,6)

Die PSP tritt mit einer Prävalenz von ca. 5/100.000 nur sehr selten in der Bevölkerung auf. Der Erkrankungsbeginn beschränkt sich dabei meistens auf das 7. Lebensjahrzehnt und die durchschnittliche Überlebenszeit nach Diagnosestellung beträgt ca. fünf bis sieben Jahre. Männer sind geringfügig häufiger betroffen als Frauen. (2,5,6,11)

Einige der wichtigsten Leitsymptome der PSP sind die vertikale Blickparese, eine Apraxie der Lidöffnung beziehungsweise des Lidschlusses und eine stark verringerte Blinzelrate, sodass sich ein Bild von weit geöffneten Augen mit einem charakteristischen, „erstaunt wirkenden“ Gesichtsausdruck zeigt. Ein weiteres Kardinalsymptom dieser Erkrankung ist die Ausprägung eines Parkinsonsyndroms mit Zeichen einer Bradykinese, einer Stand- beziehungsweise Gangunsicherheit inklusive Sturzneigung, jedoch ohne den für Morbus Parkinson typischen Tremor. Mehr als die Hälfte der erkrankten Personen leiden auch noch an einer

subkortikalen beziehungsweise frontalen Demenz, ein Umstand welcher zu Frontalhirnzeichen führen kann. (1,2,5,11)

In erster Linie ist auch bei diesem Krankheitsbild die klinische Symptomatik ausschlaggebend. Daneben dient auch die craniale MRT, in dem eine Atrophie des Mittelhirns beziehungsweise des frontalen Kortex sowie eine Vergrößerung des dritten Ventrikels sichtbar sind, als wichtiges diagnostisches Kriterium. Als ergänzendes Hilfsmittel kann zudem ein Elektrookulogramm eingesetzt werden, um bereits subklinische Auffälligkeiten im Bereich der Augenmotorik diagnostizieren zu können. Wie bei allen Parkinsonsyndromen ist die Methode mittels SPECT im Stande eine reduzierte Dopamintransporteranreicherung im Striatum festzustellen. (1,2,6)

Ungünstigerweise ist es kaum bis gar nicht möglich diese Krankheit mit Erfolg zu therapieren. Nur einem kleinen Prozentsatz der PatientInnen kann mit Levodopa geholfen werden. Sonstige Medikamente, welche in Erwägung gezogen werden können, aber auch selten eine ausreichende Wirkung erzielen, sind Amantadin, Botulinumtoxin und das Antidepressivum Amitriptylin. Unterstützende Maßnahmen sind, wie bei jedem parkinson-ähnlichen Syndrom, Physiotherapie, Ergotherapie und Logopädie. (1,2,5,6)

1.3.1.3.3. Kortikobasale Degeneration (CBD)

Dieses erstmals in den 1960ern beschriebene Erkrankungsbild bezeichnet eine sporadisch auftretende, neurodegenerative Erkrankung, welche zu der Gruppe der Tauopathien gerechnet wird und durch einen Neuronenverlust, durch eine asymmetrische Atrophie im frontoparietalen Kortex sowie in den Basalganglien gekennzeichnet ist. (1,2,5,6,8)

Es handelt sich bei der CBD um ein atypisches Parkinsonsyndrom, das meist im 7. Lebensjahrzehnt erstdiagnostiziert wird und wovon Männer und Frauen im selben Ausmaß betroffen sind. Aussagekräftige Angaben über Inzidenz beziehungsweise Prävalenz sind zum heutigen Zeitpunkt noch nicht vorliegend. (1,5,6,8)

Die Erkrankung beginnt meist schleichend, tritt initial nur einseitig auf und geht erst im Verlauf auf die kontralaterale Extremität über. Eine als Ungeschicklichkeit fehlgedeutete Symptomatik bis hin zur vollkommenen Steifigkeit und leichter

Tremor an einer Extremität kennzeichnen die ersten Beschwerden der CBD. Im weiteren Verlauf tritt dann ein ausgeprägtes Bild eines asymmetrisch rigiden-akinetischen Parkinsonsyndroms auf. Häufig kommt es auch zu Stürzen, da die PatientInnen meist unter Stand- und Gangunsicherheit leiden. Auffällig sind zudem deutlich sichtbare Dystonien und Myoklonien. Eine relativ große Zahl von Betroffenen beklagt auch das Gefühl einer fremden Hand beziehungsweise Extremität, ein Umstand welcher als "Alien Limb Phänomen" bezeichnet wird. Weitere mögliche Symptome, die sich zeigen können, sind zum Beispiel Apraxie, frontotemporale Demenz, supranukleäre Blickparese und Pyramidenbahnzeichen. Im fortgeschrittenen Stadium sind die PatientInnen meist auf Vollzeitpflege angewiesen und sterben schlussendlich nach einer durchschnittlichen Überlebensdauer von sechs Jahren oft an Infektionen beziehungsweise Pneumonien.. (1,2,5,6,8,11)

Neben der klinischen Symptomatik, ist bei der CBD die Zuhilfenahme der Magnetresonanztomographie eine wichtige Maßnahme, um dieses Krankheitsbild bestätigen beziehungsweise Differentialdiagnosen ausschließen zu können. Mit Hilfe der MRT ist es möglich eine frontoparietal betonte kortikale asymmetrische Atrophie kontralateral zur betroffenen oberen Extremität darzustellen. Des Weiteren sind zusätzlich das Corpus callosum, der Pedunculus cerebri und das Volumen der weißen Substanz des Cerebrums von einer Atrophie, sowie die Seitenventrikel von einer Erweiterung betroffen. (1,2,6,8)

Eine generelle Heilung der Krankheit mittels einer kausalen Therapie ist zum heutigen Zeitpunkt noch nicht in Sicht. Deshalb gilt die symptomatische Therapie nach wie vor als probates Mittel um einzelne Symptome zu lindern. Durch die Gabe von Benzodiazepinen, wie zum Beispiel Clonazepam, können Myoklonien vielversprechend behandelt werden. Fokale Dystonien sprechen dagegen gut auf eine lokale Injektion von Botulinumtoxin an. Wie bei allen atypischen Parkinsonsyndromen ist ein Ansprechen auf eine Levodopa-Therapie beziehungsweise auf andere Parkinson-Medikamente kaum bis gar nicht gegeben. Zusätzlich von Nutzen sind Physiotherapie, Ergotherapie und Logopädie. (1,2,5,6,8)

1.3.1.3.4. Demenz vom Lewy-Körper-Typ (DLB)

Die DLB ist ein Krankheitsbild, welches von einer Demenz, im Rahmen eines Morbus Parkinson, schwierig zu unterscheiden ist. Der Grund dafür ist, dass beide in Bezug auf die klinische Beschwerdesymptomatik, den neuropathologischen Befund, das Vorhandensein vom Protein α -Synuklein in den Lewy-Körperchen und in ihrem Ansprechen auf Levodopa nahezu ident sind. Lewy-Körperchen und ein Neuronenverlust kommen bei der DLB in der Substantia nigra, im Nucleus basalis Meynert, in weiteren Hirnstammkernen, im limbischen System und im Kortex vor. (1,2,5,8,15)

Die Lewy-Körper Demenz kommt nach der Demenz vom Alzheimer Typ und vor der vaskulären Demenz am zweithäufigsten vor. Der Beginn erster Symptome beschränkt sich meist auf Personen über 70 Lebensjahren und die Überlebenszeit nach Aufkommen der Erstsymptomatik beträgt ca. zwei bis fünf Jahre. Das demenzielle Krankheitsbild tritt im Vergleich zu Morbus Parkinson schon relativ früh (das heißt innerhalb eines Jahres nach Auftreten erster motorischer Vorboten) auf. (2,5)

Die Lewy-Körper-Demenz ist durch die Kombination von Demenz, Gedächtnisstörungen sowie Parkinsonsymptomen, wie Rigor, Tremor, Akinesie und Haltungsinstabilität, charakterisiert. Außerdem sind fluktuierende Störungen von Kognition und Vigilanz charakteristisch.

Zudem leiden die PatientInnen häufig unter psychischen Störungen wie visuellen Halluzinationen, Depressionen und Wahnvorstellungen. Eine außergewöhnliche Symptomatik kann darin bestehen, dass viele der betroffenen Personen unter REM-Störungen leiden, die sich durch heftige Schrei- und abnorme Bewegungsphasen im Schlaf zeigen. Autonome Störungen, wie zum Beispiel Blasenfunktionsstörungen sind auch im Bereich des Möglichen. (1,2,5,16,17)

Für die Diagnose einer wahrscheinlichen DLB müssen zwei der nachfolgenden Kriterien nach McKeith erfüllt werden:

- Fluktuierende kognitive Störungen mit abnorm stark schwankenden Zuständen der Aufmerksamkeit
- Sich wiederholende optische Halluzinationen, die detailliert und plastisch von Statten gehen
- Parkinsonsymptome, die in spontaner Manier auftreten

Die funktionelle Bildgebung mittels PET und SPECT zeigt eine im ganzen Kortex auftretende Stoffwechsellinderungen, einen sogenannten Hypometabolismus. (1,2)

Wie bei Morbus Parkinson wird auch bei der Demenz vom Lewy-Körper-Typ Levodopa als Goldstandard gegen die motorischen Symptome verwendet. Der Cholinesterasehemmer Rivastigmin ist Mittel erster Wahl zur Behandlung der kognitiven Funktionsstörungen, der halluzinoiden Erscheinungen und Wahnbeziehungsweise Verhaltensstörungen. Für die erschreckend wirkenden Verhaltensauffälligkeiten während der REM-Schlafphase steht das Benzodiazepin Clonazepam zur Verfügung. Im Falle des Auftretens einer depressiven Verstimmung ist es sinnvoll eine mit Vorsicht bemessene Dosis eines Antidepressivums zu applizieren. (2,5,16)

1.3.2. Hyperkinetische Bewegungsstörungen

1.3.2.1. Dystonie

Als Dystonie bezeichnet man eine Bewegungsstörung, die durch unwillkürliche Muskelkontraktionen und repetitive Bewegungen, beziehungsweise abnorme Körperhaltungen, charakterisiert ist. (1,5,18)

Die Prävalenz der dystonen Syndrome liegt bei ca. 50-100/100.000, wobei es eine hohe Dunkelziffer jener gibt, die nicht diagnostiziert werden. (1,5)

Die Einteilung kann nach drei Klassifikationen erfolgen:

<i>1. Nach der Ätiologie</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Primär • Sekundär 	<p>Idiopathisch, vererbt</p> <p>Symptomatisch (vaskulär, degenerativ, metabolisch, medikamentös bedingt)</p>
<i>2. Nach dem Alter</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Infantil • Juvenil • Adult 	<p>≤ 12 Jahre</p> <p>13-20 Jahre</p> <p>> 20 Jahre</p>
<i>3. Nach der topischen Verteilung</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Fokal • Segmental • Multifokal • Generalisiert • Hemidystonie 	<p>= 1 Körperteil betroffen</p> <p>≥ 2 benachbarte Körperteile betroffen</p> <p>≥ 2 nicht benachbarte Körperteile betroffen</p> <p>Mindestens 2 nicht benachbarte Körperteile + Stamm betroffen</p> <p>= 1 Körperseite, im Sinne von Bein und Arm, betroffen</p>

Tabelle 3: Klassifikationen der Dystonie
(1,18)

Die wichtigsten Formen der fokalen beziehungsweise segmentalen Dystonie sind folgende:

1.3.2.1.1. Cervikale Dystonie

Dieses auch als Torticollis spasmodicus oder Schiefhals bezeichnete Krankheitsbild tritt größtenteils im mittleren Erwachsenenalter auf und ist häufiger beim weiblichen Geschlecht zu beobachten. Es zeigt sich dabei eine unwillkürliche tonische oder phasische, einige Sekunden andauernde Aktivierung der Hals- und Nackenmuskulatur in dem der Kopf entweder eine drehende Bewegung

(Torticollis), eine Neigung zur Seite (Laterocollis), eine Neigung nach hinten (Retrocollis) oder eine Neigung nach vorne (Anterocollis) durchführt. Zusätzlich kann eine zeitgleiche Tremorsymptomatik bestehen und nach einiger Zeit eine Hypertrophie der betroffenen Muskeln (zum Beispiel des Musculus sternocleidomastoideus) auffällig werden. Manchen PatientInnen ist es zudem möglich die Symptome dieser Form der Dystonie mittels eines sensorischen Ablenkmanövers (zum Beispiel durch Berühren der Wange) vorübergehend zu unterdrücken, was man als sogenannte „geste antagonistique“ bezeichnet. (1,5,6,11,19)

1.3.2.1.2. Blepharospasmus (Lidkrampf)

Der Blepharospasmus beschreibt rezidivierende krampfartige Kontraktionen der Musculi orbiculares oculi von unterschiedlicher Dauer, was zu störenden Sehschwierigkeiten führen kann, obwohl das Sehorgan intakt ist. Diese Erkrankung entwickelt sich erfahrungsgemäß erst ab dem 50. Lebensjahr, wobei das weibliche Geschlecht die überwiegende Mehrheit darstellt. Initial bewirkt diese Kontraktion ein Gefühl eines Fremdkörpers im Auge. Helles Licht und Luftzug können die Beschwerden weiter verstärken, dagegen besteht durch bestimmte Tricks, wie zum Beispiel Singen oder Gähnen, häufig die Chance den Lidkrampf zu durchbrechen.

Der Blepharospasmus wird in drei klinische Untergruppen unterteilt:

- Klassischer Blepharospasmus (intermittierender bis länger andauernder starker Lidschluss)
- Tonischer Blepharospasmus (tonische Dauerkontraktion)
- Lidöffnungsinhibitionstyp (kein Krampf, sondern eine Unfähigkeit die nicht kontrahierten Augenlider zu öffnen) (1,5,6)

1.3.2.1.3. Aktionsinduzierte Dystonie

Diese aktionsinduzierte Störung tritt meist nur bei einem gewissen Bewegungsmuster auf, alle anderen aktiven Handlungen sind dagegen ungestört möglich. Der Erkrankungsbeginn liegt im jungen bis mittleren Erwachsenenalter und zeigt keine relevanten Häufigkeitsunterschiede zwischen Mann und Frau. Die dabei am öftesten vorkommende Beschäftigungsdystonie ist der Schreibkrampf,

der bei Schreibaktivitäten eine dystone Muskelaktivität im Bereich der Muskeln des Unterarms auslöst und eine dementsprechend gestörte Feinmotorik verursacht. Die Einteilung nach Sheehy und Marsden unterscheidet den einfachen Schreibkrampf (Auftreten einzig beim Schreiben) vom dystonen Schreibkrampf (Auftreten auch bei anderen Handtätigkeiten). Weitere Formen dieser Störung stellen der Musikerkrampf und der Golferkrampf dar. (1,5,11)

1.3.2.1.4. Oromandibuläre Dystonie

Die oromandibuläre Dystonie beschreibt unwillkürliche Kontraktionen der Muskeln des Kiefers und des Mundes. Klinisch kann diese Erkrankung relativ variabel imponieren, zum Beispiel in Form von perioraler Unruhe, Grimassieren, durch abruptes Aufreissen des Mundes, durch eine Kiefersperre bis hin zur Dysarthrie oder Dysphagie und darauffolgenden Schwierigkeiten bei der Nahrungszufuhr.

Unterteilt wird diese Form der Dystonie in den

- **fazialen Typ** (betrifft die oberflächliche Gesichtsmuskulatur und ist eher ein kosmetisches Problem)
- **Kieferschließungstyp** (betrifft die für die Schließung des Kiefers verantwortlichen Muskeln, zum Beispiel den Musculus masseter oder den Musculus temporalis)
- **Kieferöffnungstyp** (eine Hemmung der Kieferschließmuskeln sorgt für die Öffnung des Kiefergelenks)

Weiters besteht auch die Möglichkeit, dass die Zunge (linguale Dystonie), die Muskulatur des Rachens (pharyngeale Dystonie) und die innere Larynxmuskulatur (spasmodische Dystonie) von diesen Muskelkontraktionen betroffen sind. (1,2,5,20)

1.3.2.1.5. Meige-Syndrom

Dieses erstmals 1910 vom französischen Neurologen Henri Meige beschriebene, selten auftretende Krankheitsbild ist durch eine Kombination eines Blepharospasmus und einer oromandibulären Dystonie gekennzeichnet.

(21)

1.3.2.1.6. Generalisierte Dystonie

Diese schwerwiegende, den ganzen Körper betreffende Art der Dystonie, kann unter anderem durch eine Mutation im ersten genetischen Locus für Dystonie, dem sogenannten DYT1-Gen ausgelöst und (autosomal-dominant) auf die nächste Generationen weitervererbt werden. Die DYT1-Dystonie tritt bereits meist im Kindesalter auf. Die ersten Symptome, die in Erscheinung treten, sind lokalisierte dystone Bewegungen an vorerst einer Extremität. In weiterer Folge sind rotierende Bewegungen des Kopfes, des Stammes und verschiedene Extremitätenbewegungen, vor allem athetotische Bewegungen von Händen und Füßen, charakteristisch. Das Endstadium dieser Erkrankung ist durch eine skoliotische und lordotische Fehlstellung gekennzeichnet. Durch diese im Spätstadium extremen dystonen Bewegungen sind die daran beteiligten Muskeln ausgesprochen hypertroph und die der Dystonie unterworfenen Extremitäten in einer grotesken Fehlstellung versteift.

Die Symptome werden durch Willkürbewegungen und durch psychische Belastungen in ihrer Ausprägung verstärkt und durch Schlaf zum Stillstand gebracht. (5,6,11,22)

1.3.2.1.6.1. Diagnostik

Generell ist es wichtig strukturelle ZNS-Läsionen mittels Bildgebung in Form von CT/MRT und (bei entsprechender klinischer Symptomatik, vor allem bei der generalisierten Dystonie) eine genetische Ursache in Form einer DYT1-Mutation ausschließen zu können. Zudem ist es unerlässlich laborchemische Untersuchungen durchzuführen um Stoffwechselerkrankungen wie zum Beispiel Morbus Wilson differenzialdiagnostisch abzuklären.

Beim Blepharospasmus kann zusätzlich die Blinzelfrequenz gemessen werden, die in Ruhe nicht höher als 10-20/Minute sein sollte und beim Blepharospasmus über 27/Minute ist. In unklaren Fällen kann eine EMG-Untersuchung durchgeführt werden, um eine fehlende Willkürinnervation im Musculus levator palpephrae nachweisen zu können. Der Schreibkrampf kann von einer rhythmischen Tremor-Aktivität begleitet sein, was sich mittels EMG objektivieren lässt.(8)

1.3.2.1.6.2. Therapie

Eine kurative Behandlung ist nach derzeitigem Stand der Medizin noch nicht möglich. Aktuell kann lediglich symptomatisch therapiert werden. Die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen sind:

1.3.2.1.6.2.1. Botulinumtoxin

Dies wird oft unter EMG-Kontrolle in den betroffenen Muskel injiziert und bewirkt eine reversible Blockierung von Neurotransmitter-Freisetzungen in die präsynaptische Membran der motorischen Endplatte. Dadurch entstehen eine Reduktion des Muskeltonus beziehungsweise eine vorübergehende Schwächung des betroffenen Muskels und damit eine Abschwächung der dystonen Beschwerden. Der Einsatz von Botulinumtoxin ist grundsätzlich bei jeder Form der Dystonie möglich, wird aber vor allem bei fokalen Dystonien, wie zum Beispiel dem Blepharospasmus oder der cervikalen Dystonie als Mittel erster Wahl verwendet. Die Therapie mit Botulinumtoxin muss ca. alle 3-6 Monate wiederholt werden, um eine individuell optimale Wirkung zu erzielen. (1,5,23)

1.3.2.1.6.2.2. Orale Medikamente

Eine Therapie mittels oraler Medikation wird bei Beginn einer generalisierten, multifokalen Dystonie im Kindes- und Jugendalter sowie bei fokalen und segmentalen Dystonien bei unzureichendem Ansprechen auf Botulinumtoxin verwendet.

In jenen Fällen, in denen die Dystonie früh (vor dem 20. Lebensjahr) auftritt, wird zunächst eine dopaminerge Behandlung mittels Levodopa oder Carbidopa versucht, um eine Dopa-responsive Dystonie bekräftigen oder ausschließen zu können. Besonders bei Jugendlichen mit generalisierter idiopathischer Dystonie, die kein Levodopa sensitives, dystones Syndrom aufweisen, kann man von einem hochdosierten Anticholinergikum wie zum Beispiel Trihexyphenidyl, Gebrauch machen. Allerdings sind bei diesem Medikament relativ schwerwiegende Nebenwirkungen, welche das periphere sowie das zentrale Nervensystem betreffen, zu befürchten. Selten werden noch Benzodiazepine, Baclofen oder das den Benzodiazepinen ähnliche Zolpidem in Anspruch genommen. (1,18)

1.3.2.1.6.2.3. Chirurgische Verfahren

Bei refraktären (vor allem generalisierten idiopathischen) Dystonien besteht noch die Chance eine bilaterale tiefe Hirnstimulation (DBS) im inneren Globus pallidus durchzuführen. Dieses Verfahren kann eine Möglichkeit für eine wesentliche Verbesserung der motorischen Funktionen mit relativ geringem Risiko und ohne gravierende Nebenwirkungen darstellen.

Anlässlich einer Botulinumtoxin-refraktären cervikalen Dystonie gibt es des Weiteren noch die Option der selektiven Denervierung dystoner Muskeln. (1,5,24)

1.3.2.1.6.2.4. Begleitende Verfahren

Unterstützend zur herkömmlichen Behandlung kann es noch sinnvoll sein, weitere Maßnahmen wie Physiotherapie, Ergotherapie oder Gruppentherapien zur Krankheitsbewältigung einzusetzen. (2)

1.3.2.2. Chorea Huntington

1.3.2.2.1. Definition

Die auch als Morbus Huntington oder Huntington disease (HD) bezeichnete Form der Chorea stellt eine seltene autosomal-dominant vererbte Erkrankung dar, die zu unvorhersehbaren, schlagartigen und in unregelmäßigen Abständen auftretenden, distal betonten Hyperkinesien der Extremitäten, des Gesichtes, des Kopfes und des Rumpfes führt. (1,6,25)

1.3.2.2.2. Epidemiologie

HD beginnt meist im mittleren Erwachsenenalter, zeigt im europäischen Raum eine Prävalenz von 5-10/100.000 Personen und keinerlei Unterschiede in ihrer Häufigkeit zwischen Mann und Frau.

In der Regel führt die Erkrankung 15 bis 20 Jahre nach Beginn der Symptome zum Tod.

Äußerst selten kommt die sogenannte Westphal-Variante des kindlichen beziehungsweise jugendlichen Alters vor, die einen rascher progredienten Verlauf aufweist. (1,5,25)

1.3.2.2.3. Ätiologie

Ausschlaggebend für die Erkrankung ist ein autosomal-dominant vererbter genetischer Defekt, des für die Chorea Huntington verantwortlichen IT15-Gens am kurzen Arm des Chromosoms vier. Es handelt sich dabei um eine pathologische Vermehrung der Trinukleotid-Sequenz CAG (Cytosin-Adenin-Guanidin) auf ≥ 36 . Ab 40 Repeats besteht eine 100%ige Penetranz der Krankheitssymptome. Je mehr CAG-Repeats, desto früher und schwerer bricht im Allgemeinen die Erkrankung aus (Antizipation). Ebenso kommt es durch die Vererbung vom Vater zu einer deutlichen Zunahme dieser pathologischen CAG-Trinukleotid-Repeat-Expansion, was ebenfalls zu einem früheren Auftreten einer Erstsymptomatik führt. (1,26)

1.3.2.2.4. Pathophysiologie

Generell entwickelt sich bei der Chorea Huntington eine Hirnatrophie, wobei vor allem das Striatum und die Hirnrinde betroffen sind. Es kommt darüber hinaus zur Vergrößerung der lateralen Ventrikel und zum Untergang von Neuronen im Striatum, was eine Reduktion der GABAergen Projektionen zum äußeren Globus pallidus zur Folge hat. Dies wiederum drosselt die Aktivität in der Substantia nigra pars reticulata und im inneren Globus pallidus. Letztendlich bewirkt dies eine verstärkte Erregung des Thalamus und des Kortex, weshalb sich dann Hyperkinesien ausbilden. (1,6,27)

1.3.2.2.5. Klinische Symptomatik

Den bewegungsassoziierten Beeinträchtigungen der Chorea Huntington-Erkrankung gehen meist unspezifische Symptome wie Schlafstörungen, gesteigerte Reizbarkeit, Persönlichkeitsveränderungen, sexuelle Enthemmung bis hin zur Vernachlässigung des sozialen Lebens voraus. In weiterer Folge treten kognitive Störungen, wie zum Beispiel Aufmerksamkeitsdefizite, Merkschwierigkeiten, Konzentrationsprobleme bis hin zur Demenz in den Vordergrund.

Danach entwickeln sich Hyperkinesien, beginnend im Gesichts-, Nacken- und Halsbereich. Dies zeigt sich vor allem durch auffälliges Grimassieren der

PatientInnen, was diese zunächst geschickt durch Pseudobewegungen kaschieren können.

Im Anschluss greifen die hyperkinetischen Bewegungsstörungen auf den Rumpf, die Extremitäten und schlussendlich auf den gesamten Körper über. Im fortgeschrittenen Stadium entwickelt sich zudem ein charakteristisches tänzelndes beziehungsweise hüpfendes Gangbild. Ebenso möglich sind eine parkinsonoide Symptomatik mit Rigor und Bradykinese sowie Augenmotilitätsstörungen. Die PatientInnen leiden außerdem an Dysarthrie und Dysphagie, was das Sprechen beziehungsweise die Nahrungsaufnahme beeinträchtigt und oftmals zur Anlage einer PEG-Sonde führt. Typische klinische Merkmale der HD sind darüber hinaus die sogenannte Chamäleonzunge, die dadurch gekennzeichnet ist, dass die PatientInnen die Zunge nicht länger als 10 Sekunden aus dem Mund strecken können, sowie das Gordon'sche Kniephänomen. Dies beschreibt die länger andauernde Streckhaltung des Kniegelenks nach Auslösen des Patellarsehnenreflexes.

Im terminalen Stadium sind die Betroffenen letzten Endes vollkommen immobil und auf pflegerische Dienste angewiesen. (1,5,28)

1.3.2.2.6. Diagnostik

Einen diagnostischen Beweis sichert die CAG-Trinukleotid-Sequenz-Expansion über den kritischen Wert von 40 im genetisch mutierten IT15-Gen.

Zusätzlichen Aufschluss kann eine cCT/cMRT-Untersuchung geben, die bei HD Atrophien des Striatums und der Hirnrinde, sowie eine Vergrößerung der Seitenventrikel zeigt. Schon zu einem relativ frühen Zeitpunkt geben Ergebnisse der PET-Untersuchung (verringertes Stoffwechsel im Striatum und Kortex) und der SEP-Untersuchung (Verkleinerung der Amplitude zum Beispiel beim Nervus medianus) entsprechende Hinweise auf eine Chorea Huntington.

Des Weiteren deutet eine drastische Reduktion der Dopaminrezeptoren im Striatum, die mittels einer SPECT-Untersuchung nachgewiesen werden kann, auf einen Morbus Huntington hin.

Falls notwendig, ist es möglich eine Elektroretinographie durchzuführen, um feststellen zu können, ob die für diese Erkrankung typische Verlangsamung der Sakkadengeschwindigkeit sowie Augenfolgebewegungsstörungen auftreten.(1,8)

1.3.2.2.7. Therapie

Zum aktuellen Zeitpunkt befindet sich eine kausale Therapie noch nicht im Rahmen des Möglichen. Man kann nur symptomatisch behandeln.

Es wird versucht den plötzlich auftretenden Hyperkinesien mit Antihyperkinetika wie Tetrabenazin oder Tiaprid entgegen zu wirken. Das Neuroleptikum Olanzapin kann gegen Gangstörungen und psychiatrische Störungen verwendet werden. HD-Personen, die zusätzlich eine Depression entwickeln, werden meist mit Serotonin-Reuptake-Inhibitoren behandelt.

Über tiefe Hirnstimulationen des Globus pallidus internus, die bei vielen Bewegungsstörungen eine Verbesserung der Beschwerden bewirken, sind in Bezug auf die Chorea Huntington-Erkrankung noch zu wenig aussagekräftige Daten von Langzeitstudien vorhanden, um eine Durchführung zu befürworten. Individuell angepasst, sollten zudem auch Krankengymnastik, Logopädie und Psychotherapie in Erwägung gezogen werden. (1,6,29)

1.3.2.3. Tics

1.3.2.3.1. Definition

Unter dem Krankheitsbild der "Tics" versteht man spontane, kurz andauernde, unwillkürliche Muskelkontraktionen, die einerseits zu ungewollten Bewegungen (motorische Tics) und andererseits zu unbeabsichtigten Lautäußerungen (vokale Tics) führen können. (8,11)

Tics kann man in folgende Untergruppen klassifizieren:

- 1)*Einfache motorische Tics*, die sich nur auf eine oder einzelne Muskelgruppe/n beziehen, zum Beispiel: Blinzeln, Nase rümpfen, Zucken des Mundes
- 2)*Einfache vokale Tics*, zum Beispiel: Räuspern, Grunzen, Schnaufen, Schnüffeln
- 3)*Komplexe motorische Tics*, die sich aus koordinierten Bewegungsabläufen zusammensetzen, zum Beispiel: Lachen, Kopfschütteln, Grimassen schneiden

4) *Komplexe vokale Tics*, zum Beispiel: Koprolalie = Aussprechen von Fäkalsprache

Echolalie = Wiederholen der von anderen Personen ausgesprochenen Wörtern oder Sätzen

Palilalie = Wiederholen selbst ausgesprochener Laute oder Sätze (2,8,30)

Das bekannteste zu den Tics gehörige Krankheitsbild ist das Tourette-Syndrom, eine chronische neuropsychiatrische, durch multiple motorische und/oder vokale Tics charakterisierte Erkrankung, deren Symptomatik sich vor dem 21. Lebensjahr entwickelt und eine Dauer von mindestens einem Jahr aufweist. (31)

1.3.2.3.2. Epidemiologie

Die Prävalenz des Tourette-Syndroms liegt bei 3-5/10.000 Jugendlichen und nimmt mit zunehmendem Alter ab. Der Häufigkeitsgipfel ist im 7. Lebensjahr anzufinden und das männliche Geschlecht ist um das 4-fache öfter betroffen als das weibliche. (2,8)

1.3.2.3.3. Ätiologie

Eine genaue Aufklärung über die exakte Ursache des Tourette-Syndroms ist bis zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht erfolgt. Es wird angenommen, dass es sich um eine autosomal-dominant-vererbte Erkrankung handelt. Es wird eine Mutation des Tourette-Gens auf dem Chromosom-13 vermutet, was aber noch nicht bewiesen werden konnte. Die heutige Ansicht hat sich in den letzten Jahren zugunsten des organischen Ursprungs im Vergleich zur psychogenen Entstehung, die früher als Ausgangspunkt der Erkrankung vermutet wurde, verändert. (2,8)

1.3.2.3.4. Klinik/Verlauf

Der Beginn einer Tourette-Erkrankung ist durch die Ausprägung von einfachen motorischen Tics und mindestens einem vokalen Tic gekennzeichnet. Im weiteren Verlauf entstehen multiple komplexe Tics, denen auch subjektiv wahrnehmbare Spannungsgefühle vorausgehen können.

Ca. die Hälfte der betroffenen Personen weist zusätzlich zu den Tics psychiatrische Begleiterscheinungen wie Zwangsvorstellungen, Zwangshandlungen, Aufmerksamkeitsdefizite, Hyperaktivitäten bis hin zu Persönlichkeitsstörungen auf.

Zahlreiche Erkrankte, vor allem Kinder, entwickeln die Fähigkeit, die Tics teilweise unterdrücken zu können, vor allem wenn sie ein Musikinstrument spielen, Tanzen oder Sport betreiben.

Zum Unterschied zu vielen anderen unwillkürlichen Bewegungsstörungen, sistieren die Symptome im schlafenden Zustand nicht vollständig.

Bei annähernd 30–40% der Betroffenen stellt sich die Beschwerdesymptomatik nach dem Ende der Pubertät vollkommen ein. Bei ca. 30% lassen die Tics deutlich nach und bei den restlichen Betroffenen kommt es maximal zu einer geringfügigen Verbesserung. (2,8,31)

1.3.2.3.5. Diagnostik

Neben den klinischen Symptomen, die den wichtigsten Punkt für die Diagnosesicherung ausmachen, kann als Zusatzuntersuchung auch noch eine PET/SPECT-Untersuchung durchgeführt werden, die beim Tourette-Syndrom einen herabgesetzten Glukosestoffwechsel in den Basalganglien, im orbitofrontalen Kortex und im Mittelhirn aufweist.

Weiters gibt es elektrophysiologische Methoden, wie zum Beispiel das EEG oder SSEP, um fehlende Bereitschaftspotentiale, im Gegensatz zu willkürlichen Bewegungen, darzustellen. (2,6,8)

1.3.2.3.6. Therapie

Die Haupttherapie wird in die medikamentöse und in die Verhaltenstherapie gegliedert. Gegen die Tics werden Neuroleptika in der am niedrigsten notwendigen Dosis eingesetzt, um möglichst geringe Nebenwirkungen hervorzurufen. Die dafür verwendeten typischen Neuroleptika sind zum Beispiel Risperidon und Haloperidol. Die eingesetzten atypischen Neuroleptika sind unter anderem Tiaprid und Sulpirid. Den Zwangsstörungen wird einerseits medikamentös mittels selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren wie Clomipramin,

Fluoxetin oder Paroxetin und andererseits mittels Verhaltenstherapie entgegengewirkt.

Bei einer ausgeprägten Tourette-Symptomatik, die von psychiatrischer Komorbidität begleitet wird und refraktär gegenüber den anderen Therapieoptionen ist, wird zunehmend die tiefe Hirnstimulation als wirksame Methode verwendet. (2,11,32)

1.3.2.4. Myoklonus

1.3.2.4.1. Definition

Myoklonien sind schlagartig auftretende, kurz andauernde (meist 20-120 ms), unwillkürliche Muskelzuckungen einzelner oder mehrerer Muskeln, die durch plötzlich aktive Muskelkontraktionen (positiver Myoklonus) oder durch blitzartige Abschwächung des Muskeltonus (negativer Myoklonus = Asterixis) verursacht werden. (8,11,33)

1.3.2.4.2. Klassifikation

Myoklonien werden nach folgenden Schemata eingeteilt:

<i>Topographisch nach der Anzahl der beteiligten Muskeln</i>	<ul style="list-style-type: none"> •Fokal •Multifokal •Generalisiert
<i>Nach dem vermuteten Ursprung</i>	<ul style="list-style-type: none"> •Kortikal •Retikulär •Spinal
<i>Nach Provokations-Mechanismen</i>	<ul style="list-style-type: none"> •Spontan •Aktionsinduziert •Reflektorisch
<i>Nach der Ätiologie</i>	<ul style="list-style-type: none"> •Physiologischer Myoklonus <ul style="list-style-type: none"> ○Beim Gesunden, zum Beispiel Schreck, Einschlafphase, Aufwachphase

- Essentieller Myoklonus
 - Myoklonus, der einer anderen ZNS- oder Stoffwechselerkrankung nicht zugeordnet werden kann
- Epileptischer Myoklonus
 - Zustand, bei dem es während eines epileptischen Anfalls zu Myoklonien kommt
- Symptomatischer Myoklonus
 - = die häufigste Form des Myoklonus
 - Diese Art des Myoklonus kann in Zusammenhang mit einer neurologischen Grunderkrankung oder mit einer nicht-neurologischen Störung auftreten
 - Beispiele: hypoxische oder posthypoxische Hirnschädigungen, chronisch entzündliche Hirnerkrankungen, Stoffwechselstörungen, Intoxikationen
- Psychogener Myoklonus
 - Myoklonien, die vermehrt durch psychische Belastungen entstehen

Tabelle 4: Klassifikation Myoklonus
(6,8,33)

1.3.2.4.3. Diagnostik

Primär sind zur Ursachenfindung zunächst eine ausführliche Anamneseerhebung und die Auswertung einiger Laborwerte wie Elektrolyt-, Glukose-, Nieren- und Leberwerte, Schilddrüsenhormone sowie paraneoplastische Antikörper notwendig. Elektrophysiologische Untersuchungen sind effektiv, um feststellen zu können, ob die Myoklonien kortikalen, retikulären oder spinalen Ursprungs sind. Die EMG-Polygraphie mittels Oberflächenelektroden ist hierbei ein wesentlicher Schritt um Dauer, Verteilung und Reizempfindlichkeit der Muskelzuckungen zu eruieren. Eine weitere Untersuchung stellt das sogenannte EEG-back-averaging, eine kombinierte EEG-EMG-Untersuchung, dar, welche beim kortikalen Myoklonus

korrespondierende, den EMG-Signalen vorangestellte Potentiale im EEG nachweisen lässt. Zusätzliche Verfahren, die durchgeführt werden können, sind die Kernspintomographie, mit deren Hilfe man fokale cerebrospinale Läsionen als Ursache erkennen kann oder die Messung von sensibel evozierten Potentialen (SEPs) bei kortikalen Myoklonien. (8,11,33)

1.3.2.4.4. Therapie

Die Therapie von Myoklonien sollte kausal erfolgen, daher ist vor Therapiebeginn eine möglichst genaue Klassifizierung notwendig. Vor allem bei kortikalen Myoklonien ist es oft schwierig, mit nur einem Medikament adäquat zu therapieren. Daher wird häufig versucht Medikamente zu kombinieren und die Dosis individuell so lange zu steigern, bis eine ausreichende Wirkung erzielt wird. Bei den epileptischen Myoklonien wird meistens Valproat als First-Line-Medikament eingesetzt. Bei unzureichender Wirkung verwendet man dann Benzodiazepine wie zum Beispiel Olanzapin beziehungsweise die Kombination aus Valproat und Benzodiazepinen.

Bei jenen Myoklonien, die einen nicht-epileptischen Hintergrund haben, wird häufig eine Kombination von Valproat, Levetiracetam und Benzodiazepinen eingesetzt.

(2,33)

1.3.2.5. Tremor

Unter einem Tremor versteht man definitionsgemäß unwillkürliche, oszillierende und rhythmische Bewegungen eines oder mehrerer funktioneller Körperteile. (34,35)

1.3.2.5.1. Phänomenologische Klassifikation

Die Einteilung erfolgt nach einer ganzen Reihe von Kriterien, wobei die wichtigsten davon die Aktivierungsbedingung, die Frequenz, die Bewegungsamplitude und die Lokalisation des Tremors sind.

1)Aktivierungsbedingung	
➤Ruhetremor	<ul style="list-style-type: none"> •Tremor bei nicht vorhandener Willkürinnervation • nimmt bei Bewegung ab und bei Anspannung zu
➤Aktionstremor	<ul style="list-style-type: none"> • kommt bei beliebigen Bewegungen vor
-Haltetremor	<ul style="list-style-type: none"> •Tremor bei Halten einer Extremität gegen die Gravitation
-Isometrischer Tremor	<ul style="list-style-type: none"> •durch eine aktive Muskelkontraktion, die isometrisch gegen einen nicht nachgebenden Widerstand stattfindet, charakterisiert
-Kinetischer Tremor	<ul style="list-style-type: none"> •Tremor, der entweder bei einer ungezielten (einfacher kinetischer Tremor) oder bei einer zielgerichteten Bewegung (Intentionstremor) in Erscheinung tritt
➤Tätigkeitsspezifischer Tremor	<ul style="list-style-type: none"> •Tremor, der nur bei speziellen, erlernten Bewegungsabläufen, wie zum Beispiel Schreiben oder Klavierspielen, auftritt
2)Frequenz	
➤Niederfrequent	<ul style="list-style-type: none"> •= 2-4 Hz
➤Mittelfrequent	<ul style="list-style-type: none"> •= 5-7 Hz
➤Hochfrequent	<ul style="list-style-type: none"> •= >7 Hz
3)Bewegungsamplitude	
➤Grobschlägig	
➤Feinschlägig	

Tabelle 5: Phänomenologische Klassifikation Tremor (8,11,35)

1.3.2.5.2. Tremorsyndrome

Die folgende Abbildung zeigt die 1998 im „Movement Disorder Society“ erfassten und allgemein akzeptierten Tremorformen in Zusammenhang mit ihren Frequenzen und Aktivierungsbedingungen. (2)

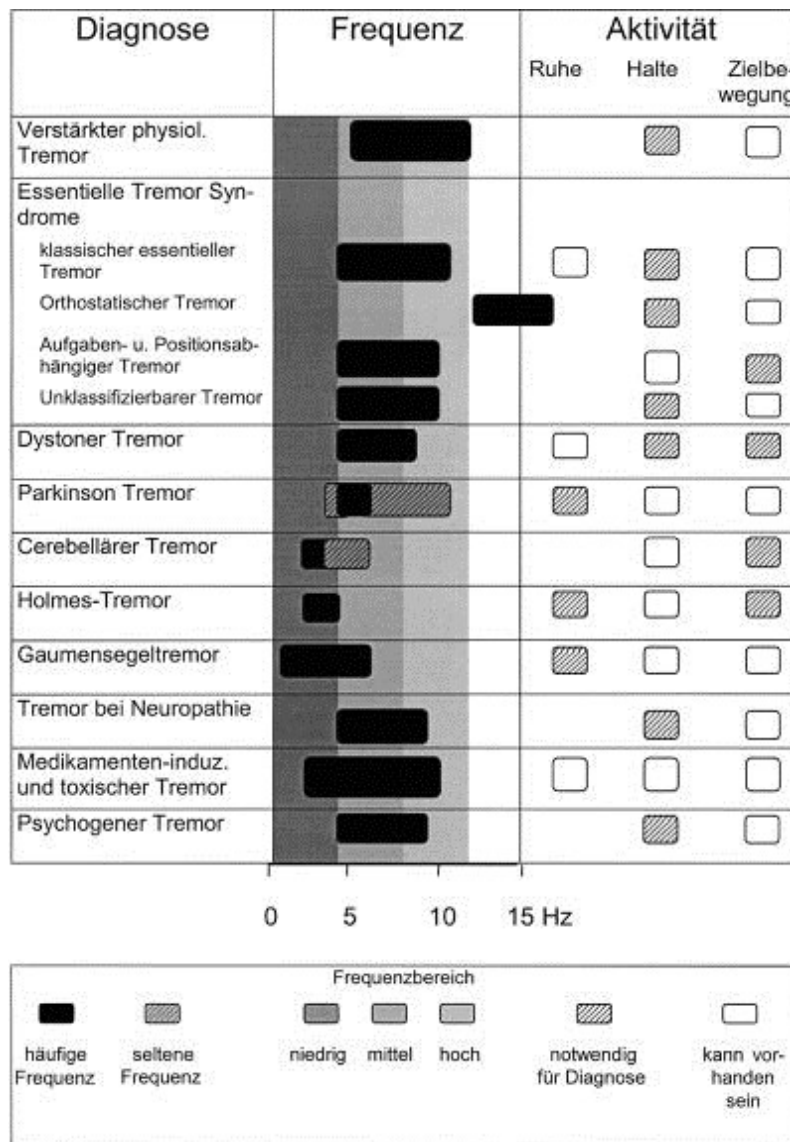


Abbildung 1: Syndromale Klassifikation des Tremors
(35)

1.3.2.5.2.1. Physiologischer Tremor/Verstärkter physiologischer Tremor

Unter einem physiologischen Tremor versteht man ein feinschlägiges, mit bloßem

Auge nicht sichtbares, jeden Menschen betreffendes Zittern, das mit einer Frequenz bis zu sechs Hz auftreten kann.

Erhöht sich die Frequenz auf über sechs Hz, wird der Tremor subjektiv und objektiv vor allem unter Haltebedingungen wahrnehmbar, liefert aber keinen Anhaltspunkt auf eine zu Grunde liegende neurologische Erkrankung.

Hervorgerufen wird dieser verstärkte physiologische Tremor unter anderem durch Medikamente, die das (β)-adrenerge System anregen, Stress. Kälte, Angst, körperliche Aktivität, Hypoglykämie oder Hyperthyreose. (1,6,35)

1.3.2.5.2.2. Essentielle Tremorsyndrome

Der essentielle Tremor repräsentiert den am häufigsten vorkommenden Tremortypus, welcher größtenteils autosomal-dominant weitervererbt wird. Die Prävalenz beträgt 0,4-5,6 % und den Erkrankungsbeginn stellt meist der Zeitpunkt ab dem 40. Lebensjahr dar. Je höher das Alter, desto steiler wird der Anstieg von Prävalenz und Inzidenz, wobei sich die Krankheit in Einzelfällen schon in relativ jungen Jahren entwickeln kann.

Dieses Tremorsyndrom wird überwiegend durch einen Haltetremor der oberen Extremitäten charakterisiert und in drei Untergruppen klassifiziert. (1,35)

1.3.2.5.2.2.1. Klassischer essentieller Tremor

Dieser überwiegend als Halte-, in seltenen Fällen auch als Bewegungstremor in Erscheinung tretende, meist langsam progredient verlaufende Tremor, ist die häufigste Form des essentiellen Tremors.

Er tritt bilateral, meist symmetrisch auf und betrifft hauptsächlich die Hände beziehungsweise die Unterarme sowie in absteigender Häufigkeit den Kopf, die Stimme, das Kinn, das Gesicht und den Rumpf. Die Frequenzspanne des klassischen essentiellen Tremors reicht von 3-10 Hz. Durch Applikation von geringen Alkoholmengen lässt sich eine Besserung der Tremorsymptomatik erzielen. Sonstige neurologische Erkrankungen sind bei dieser Art des Tremors nicht nachweisbar. (2,34,35)

1.3.2.5.2.2.2. Orthostatischer Tremor

Jener Tremor beschreibt einen mit hoher Frequenz (ca. 13-18 Hz) existierenden Tremor, der fast ausschließlich im Stehen, ganz selten beim Gehen und so gut wie nie im Sitzen oder Liegen vorkommt. Dies führt zu einer Standunsicherheit, die viele Patienten allerdings geschickt durch bestimmte Maßnahmen, wie zum Beispiel durch häufiges Wechseln des Standbeins, kaschieren können.

Dieser Tremor ist klinisch meistens kaum wahrnehmbar, aber oft als hochfrequentes Zittern der Beinmuskeln gut tastbar und mittels Oberflächen-EMG messbar. (1,6,11,35)

1.3.2.5.2.2.3. Aufgaben- und Positionsabhängiger Tremor

Dieser ebenso zu den essentiellen Formen zählende Tremor tritt typischerweise beim Durchführen bestimmter Aufgaben beziehungsweise in bestimmten Positionen auf. Dazu gehören der primäre Schreibtremor, der isolierte Stimmtremor, bei Musikern der instrumenten-spezifische Tremor und der Sportlertremor, zum Beispiel bei Golfern. Die Abgrenzung zur aktionsinduzierten Dystonie bringt oftmals Schwierigkeiten mit sich. (1,2,8,35)

1.3.2.5.2.3. Dystoner Tremor

Der dystone Tremor ist ein vergleichsweise niederfrequenter Tremor mit ca. 3-7 Hz und betrifft eine Extremität oder einen anderen Körperteil, welcher mindestens geringe Zeichen einer Dystonie aufweist.

Es handelt sich dabei um einen Halte- und Bewegungstremor, der in Ruhe sistiert und durch die sogenannte „geste antagonistique“ unterdrückbar ist. (2,8,35,36)

1.3.2.5.2.4. Parkinson Tremor

Der Parkinsontremor gliedert sich in drei Unterpunkte:

Typ 1

Diese auch klassischer Parkinsontremor genannte Form tritt überwiegend mit einer mittleren Frequenz von 4-7 Hz auf und manifestiert sich meist nur als Ruhetremor. Er kann sich aber auch als Ruhetremor in Kombination mit einem

Halte- oder Bewegungstremor zeigen, welche in diesem Fall beide die idente Frequenz aufweisen. (2,8,35)

Typ 2

Diese Art ist dadurch charakterisiert, dass, abgesehen vom Ruhetremor, noch ein zweiter Tremor (Halte- oder Bewegungstremor) vorkommt, welcher aber eine um mindestens 1,5 Hz höhere Frequenz beinhaltet. (2,8,35)

Typ 3

Die dritte Möglichkeit zeigt keinen Ruhetremor, sondern einen höher frequenten Aktionstremor, der eine Frequenz von bis zu 12 Hz erreichen kann, aber eher selten in Erscheinung tritt. (2,8,35)

1.3.2.5.2.5. Cerebellärer Tremor

Dieser Typ eines Tremors entsteht durch Kleinhirnschädigungen, die entweder entzündlich, ischämisch, degenerativ sowie traumatisch bedingt sein können oder einen raumfordernden Prozess als Ursache aufweisen.

Es handelt es sich dabei meist um einen Intentionstremor, dessen Intensität bei Annäherung der Finger beziehungsweise der Hand an ein anvisiertes Ziel stark zunimmt, dessen Frequenz von niedriger Natur ist (< 5 Hz) und dessen Bewegungsamplitude ein grobschlägiges Muster zeigt. Vergleichsweise selten manifestiert sich die cerebelläre Schädigung mittels eines Haltetremors und nie mittels eines Ruhetremors. (1,6,8,35)

1.3.2.5.2.6. Holmes-Tremor

Diese nach Gordon Holmes benannte Tremorart kann auch noch als Mittelhirntremor, rubraler Tremor oder Myorhythmie bezeichnet werden. Er manifestiert sich meistens als niederfrequenter ($< 4,5$ Hz) Ruhe- oder Intentionstremor, kann aber auch als Haltetremor vorkommen. Der Holmes-Tremor entsteht immer durch eine Störung des nigrostriatalen dopaminergen und des cerebello-rubro-thalamischen Systems nach einer Läsion beziehungsweise Degeneration im Bereich des Mittelhirns. In der Zeit zwischen der Entstehung einer Läsion bis hin zum erstmaligen Auftreten von Symptomen, welche einem

Holmes-Tremor entsprechen, vergeht eine Latenz, die Wochen bis Jahre dauern kann. (2,5,8,35)

1.3.2.5.2.7. Gaumensegeltremor

Dieser einst auch als Gaumensegel-Nystagmus oder Gaumensegel-Myoklonus bezeichnete Tremor kann in zwei Varianten auftreten. (36)

Symptomatischer Gaumensegeltremor

Dieser Tremor wird durch rhythmische Bewegungen vor allem des Gaumensegels, nicht selten auch benachbarter Muskeln oder entfernterer Muskeln, zum Beispiel Muskeln der oberen Extremität, gekennzeichnet und entsteht durch die rhythmische Aktivität des Musculus levator veli palatini. Dieser Tremor ist das Resultat von Läsionen beziehungsweise Degenerationen des Hirnstamms und/oder des Kleinhirns mit typischer Pseudohypertrophie der unteren Olive. (2,8,35)

Essentieller Gaumensegeltremor

Die Charakteristika dieser Tremorart sind rhythmische Bewegungen des weichen Gaumens beziehungsweise eventuell anderer Rachenmuskeln durch die Aktivität des Musculus tensor veli palatini. Im Gegensatz zum symptomatischen Gaumensegeltremor ist weder eine vorausgegangene Hirnschädigung noch eine darauffolgende Olivenhypertrophie nachweisbar. Als typisches Kennzeichen zeigt sich ein subjektiv wahrnehmbares Ohrenklickgeräusch. (2,8,35)

1.3.2.5.2.8. Neuropathischer Tremor

Tritt ein Tremor parallel zu einer peripheren Neuropathie auf, handelt es sich um einen neuropathischen Tremor. Dieser Tremor Typ kommt äußerst selten, am ehesten bei massiven demyelinisierenden Neuropathien, hierbei besonders bei Gammopathien und der chronischen Form des Guillain-Barré-Syndroms, vor.

Der neuropathische Tremor kann sich als Halte-, Intentions- und auch als Ruhetremor ausprägen. Des Weiteren kann der Tremor ein rhythmisches oder arrhythmisches Bild zeigen und entweder die proximalen oder die distalen Extremitätenabschnitte stärker betreffen. (2,34,35)

1.3.2.5.2.9. Medikamenten induzierter Tremor

Es handelt sich um einen Tremor, der in einem logischen und zeitlichen Zusammenhang mit der Applikation von „tremorgenen“ Substanzen steht. Das unterschiedliche Erscheinungsbild dieses Tremors hängt von dem Medikament selbst und der individuellen Beschaffenheit der betroffenen Person ab. Am häufigsten entwickelt sich ein verstärkter physiologischer Tremor, vor allem nach Einnahme von Sympathomimetika oder von Antidepressiva. Dazu zählende Beispiele sind zudem die Entstehung eines klassischen Parkinsontremors nach Einnahme von Neuroleptika und Dopaminrezeptorblockern sowie die Ausbildung eines cerebellären Tremors als Folge der Verwendung eines Lithiumpräparates. (5,6,35,36)

1.3.2.5.2.10. Psychogener Tremor

Der psychogene Tremor kann sich in jeglicher Form manifestieren, ist jedoch meist irregulär und inkonstant ausgeprägt.

Meist sistiert der Tremor bei Ablenkung der Aufmerksamkeit oder bei wiederkehrender Willkürbewegung der kontralateralen Hand. Außerdem nimmt die betroffene Person subjektiv eine muskuläre Vorspannung der betroffenen Extremität wahr, ein sogenanntes Koaktivierungszeichen. (2,5,6,34,35)

1.3.2.5.3. Therapie

Medikamentöse Therapie

a) *Betablocker*

- Zum Beispiel Propranolol
- Grundsätzlich bei jedem Tremor einsetzbar
- Einsatz: vor allem verstärkter physiologischer Tremor und ET

b) *Primidon*

- Einsatz: vor allem klassischer ET
- Selten orthostatischer Tremor, Schreibtremor und

e) *Gabapentin*

- Einsatz: klassischer ET und orthostatischer Tremor

f) *Budipin*

- Einsatz: Parkinsontremor
- Wegen kardialen Risiko selten verwendet

g) *Dopaminerge Substanzen*

- Einsatz: Parkinsontremor und Ruhetremor des Holmestremors

<p>neuropathischer Tremor</p> <p>c) <i>Benzodiazepine</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -Zum Beispiel Clonazepam -Einsatz: orthostatischer Tremor, klassischer ET und cerebellärer Tremor -Wegen Gefahr der Abhängigkeit selten eingesetzt <p>d) <i>Botulinumtoxin</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -Einsatz: fokaler dystoner Tremor und Kopftremor 	<p>h) <i>Anticholinergika</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -Einsatz: Parkinsontremor, Schreibtremor und Ruhetremor des Holmestremors
---	---

Tabelle 6: Medikamentöse Therapie Tremor

(2,8)

Nichtmedikamentöse Therapie

Wenn alle medikamentösen Therapieformen keine Verbesserung erwirken konnten, gibt es noch die Option der Stereotaxie mittels tiefer Hirnstimulation.

Bei Begleiterscheinungen wie Gangunsicherheit ist es sinnvoll mittels Physiotherapie unterstützende Hilfestellung zu leisten.

(1,2)

1.4. Sonderstellung Diagnostik

1.4.1. Sonographie

1.4.1.1. Physikalische Grundlagen

Die Sonographie ist ein Verfahren welches Schnittbilder erzeugt, indem es Ultraschallwellen aussendet und reflektierte Schallwellen (sogenannte Echos) eines Gewebes wieder empfängt.

Mittels dieses Schalls können dann Gewebe, Gefäße, innere Organe und deren Bewegungen bildhaft dargestellt sowie der Blutfluss in den Gefäßen im Sinne der Diagnostik hörbar gemacht werden.

Eine solche Ultraschallwelle befindet sich in einem Frequenzbereich von über 16.000 Hz. Dies ist für das menschliche Gehör nicht mehr wahrnehmbar. In der medizinischen Diagnostik werden Frequenzen von 1-20 MHz verwendet. (37,38)

Schallwellen werden wie alle Wellenformen, die in der Natur vorkommen, durch folgende Parameter charakterisiert:

- **Wellenlänge** = Abstand zweier Wellenberge einer Welle (gemessen in m und mm)
- **Frequenz** = Schwingungen pro Sekunde (gemessen in Hertz)
- **Amplitude** = Schwingungsweite (maximaler Abstand von der Mittellage)
- **Periode** = Zeitdauer, die für eine volle Schwingung benötigt wird
- **Fortpflanzungsgeschwindigkeit des Schalls** = Geschwindigkeit, in der sich eine Welle fortbewegt (37,38)
- Schallwelle λ und die Frequenz f werden durch die Fortpflanzungsgeschwindigkeit c verbunden, indem $c = \lambda \times f$ (37,38)

1.4.1.2. Transkranielle Sonographie (Mittelhirn-sonographie)

Die Transkranielle Sonographie erlaubt die Darstellung einer zweidimensionalen Bildgebung des Mittelhirnparenchyms durch das Auflegen des Schallkopfes auf das temporale akustische Knochenfenster in axialer Schnitfführung. Hierbei werden insbesondere Mittelhirnstrukturen wie der schmetterlingsförmige Hirnstamm inklusive der Substantia nigra mit Hilfe der Ultraschalldiagnostik auf den Bildschirm projiziert. Im B-Bild Modus wird die Substantia nigra visuell

identifiziert, das Bild eingefroren und die echogenen Signale mittels Cursor manuell markiert. Die Kalkulation der Echogenität der Substantia nigra erfolgt automatisch.

Die Mittelhirnsonographie wird heute, neben den klinischen Symptomen und der Single photon emission computed tomography (SPECT), als bedeutendes zusätzliches Kriterium angewandt, um Morbus Parkinson diagnostizieren zu können.

Weitere Verwendung findet die Transkranielle Sonographie als Identifikationsmerkmal, um das Risiko an Morbus Parkinson zu erkranken, abschätzen zu können, und zur Differenzierung von extrapyramidal-motorischen Erkrankungen. (39,40)

Vorteile der Transkraniellen Sonographie gegenüber der Single photon emission computed tomography (SPECT) sind:

- 1) Die Untersuchung nimmt im Gegensatz zur SPECT eine verhältnismäßig geringe Dauer in Anspruch.
- 2) Diese Methode erfordert keinen invasiven Ablauf.
- 3) Möglichkeit der Durchführung der Untersuchung bei sich bewegendem beziehungsweise zitternden Personen.
- 4) Die PatientInnen sind keiner Strahlung ausgesetzt und daher ist die Untersuchung auch bei schwangeren Frauen möglich.
- 5) Die Untersuchung ist nicht limitiert durchführbar, sondern kann so oft wie nötig wiederholt werden.
- 6) Die Untersuchung ist nicht an einen bestimmten Ort gebunden, sondern kann (je nach Größe des Ultraschallgerätes) eventuell direkt als bedside-test am Bett des Patienten ausgeführt werden.
- 7) Als nicht unwesentlicher Faktor, sprechen die relativ geringen Kosten als gravierender Pluspunkt für die Mittelhirnsonographie. (37,39,41,42)

Nachteile der Transkraniellen Sonographie gegenüber der Single photon emission computed tomography (SPECT):

- 1) Die Untersuchung ist abhängig von der Qualität des transkraniellen, akustischen Knochenfensters.
- 2) Die Erfahrung der untersuchenden Person, spielt eine zentrale Rolle. Dementsprechend leidet die Qualität der sonographischen Bildgebung bei fehlender Routine. (39)

1.4.1.2.1. Diagnose mittels Transkranieller Sonographie

Im Jahre 1995 wurde von Becker et al festgestellt, dass die Substantia nigra bei über 90 % der PatientInnen mit einer Parkinson-Erkrankung eine erhöhte Echogenität (das heißt abnorm gesteigerte Intensität des Schallechos im Verhältnis zu einem Normalbefund) aufweist. Abbildung 3 veranschaulicht dies in optischer Form. (39,43)



Abbildung 2: Normalbefund der Substantia nigra (eingekreiste Fläche) (39)



Abbildung 3: Pathologischer Befund, Hyperechogenität der Substantia nigra (eingekreiste Fläche) (39)

Es ist nicht von Relevanz welchem klinischen Untertyp die Parkinsonerkrankung angehört, da es in Bezug auf die Echogenität keine wesentlichen Unterschiede gibt, egal ob es sich um den akinetisch-rigiden-Typ, den Äquivalenz-Typ oder den Tremor-dominanten-Typ handelt. Die stärker ausgeprägte Hyperechogenität der Substantia nigra besteht vor allem kontralateral zur klinisch überwiegend betroffenen Seite.

Zusätzlich zu den bereits an Morbus Parkinson erkrankten Personen kommt es auch bei ca. 10 % der gesunden Population zu einer erhöhten Echogenität der Substantia nigra. Ebenfalls ist bei ca. der Hälfte von 1. Grad-Verwandten von erkrankten Personen und bei Menschen mit einer Störung der REM-Schlafphase, eine Hyperechogenität diagnostizierbar. Dies stellt für diese Personen ein erhebliches Risiko dar selbst an Morbus Parkinson zu erkranken. Dennoch ist die klinische Relevanz einer Hyperechogenität der Substantia nigra in der gesunden Normalbevölkerung bis dato nicht geklärt.

Bei zwei der atypischen Parkinsonsyndromen, der Multisystematrophie (MSA) und der progressiven supranukleären Blickparese (PSP) tritt die Echogenität im Nucleus lentiformis und nur bei einer geringen Anzahl der PatientInnen in der Substantia nigra auf. (39–41,43)

1.4.2. SPECT

1.4.2.1. Definition und Funktionalität

Unter SPECT versteht man „Single photon emission computed tomography“. Bei der Anwendung wird zunächst ein sogenannter Tracer in Form eines Radionuklids in geringen Mengen intravenös verabreicht, welcher dann in den menschlichen Stoffwechsel eindringt und dann die Möglichkeit bietet die Funktion des zu untersuchenden Organs visuell darstellbar zu machen.

Bei diesem Verfahren rotiert anschließend eine sogenannte Gamma-Kamera, welche die vom Patienten austretende Gamma-Strahlung misst, um die Längsachse der PatientInnen und bildet damit planare Szintigramme. Jedes dieser Szintigramme bildet danach aus unterschiedlichen Winkeln gemessene, mehrere zweidimensionale Projektionen dieses Radionuklids.

Die Gesamtheit dieser Projektionen ergibt daraufhin die Rekonstruktion transversaler, sagittaler und koronarer Schnittbilder. Um eine Überlagerung dieser Schnittbilder zu vermeiden, werden in Folge noch bestimmte Filtermaßnahmen herangezogen. (37,44,45)

1.4.2.2. Diagnose mittels SPECT

Von der SPECT-Untersuchung wird vor allem bei der Früherkennung und der Differenzialdiagnose verschiedener Bewegungsstörungen Gebrauch gemacht. Sie wird jedoch nur ergänzend zur Anamnese sowie zur klinischen Untersuchung und nicht stattdessen angewandt.

Vor der Durchführung einer SPECT-Untersuchung sollte in jedem Fall eine Bildgebung mittels CT beziehungsweise MRT durchgeführt werden, um strukturelle Läsionen mit Gewissheit ausschließen zu können.

Indikationen für die Anwendung von SPECT-Untersuchungen bei Bewegungsstörungen sind einerseits präsynaptische Untersuchungen mit sogenannten Dopamintransporterliganden, kurz DAT-Liganden wie zum Beispiel (¹²³I)FP-Cit, und andererseits postsynaptische Untersuchungen mit Dopamin-D2-Rezeptorliganden. (46–50)

DAT-SPECT-Untersuchungen, die als Ligand ^{123}I -labelltes N-(3-fluoropropyl)-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl)-nortropane-([^{123}I]-FP-CIT) oder kurz (^{123}I)FP-CIT verwenden, werden zur Frühdiagnose von neu aufgetretenen Parkinsonsyndromen, also bei beginnender Dopamin-Degeneration eingesetzt, bevor die dabei typische Symptomatik mit Tremor, Rigor und Akinesie auftritt. Dabei erkennt man, wie in der nachfolgenden Abbildung 4 dargestellt, bei Erkrankten im Vergleich zu gesunden ProbandInnen eine reduzierte (^{123}I)FP-CIT-Aufnahme im Striatum.

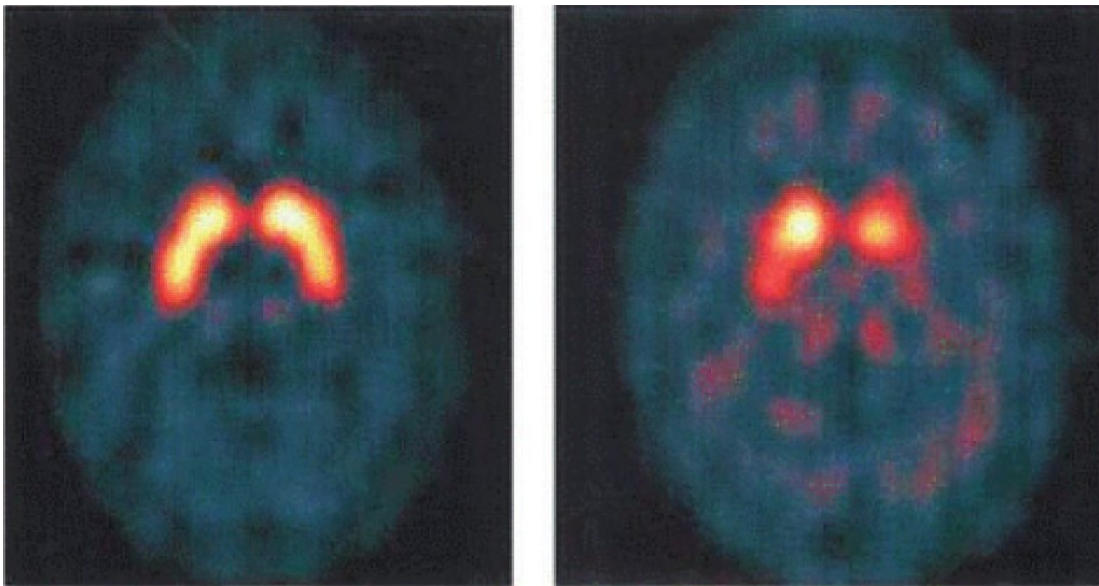


Abbildung 4: Normalbefund beziehungsweise pathologischer Befund SPECT (51)

Diese Verminderung der striatalen Ligandenaufnahme ist direkt proportional mit dem Schweregrad der Erkrankung und im hinteren Anteil des Striatums stärker ausgeprägt als im vorderen Abschnitt. Außerdem ergibt sich die Möglichkeit zu unterscheiden ob ein Depressionspatient zusätzlich eine Parkinsonsymptomatik oder ein Parkinsonpatient folglich eine Depression entwickelt.

Eine weitere Indikation für präsynaptische Untersuchungen mit DAT-Liganden ist die Differentialdiagnose zwischen degenerativen Parkinsonsyndromen, nicht degenerativen Parkinsonsyndromen (zum Beispiel Medikamenten induzierte oder vaskuläre Parkinsonsyndrome) und einem essentiellen Tremor. (46–50)

2. Fragestellung und Zielsetzung

Eine Hyperechogenität der Substantia nigra (SN) in der Transkraniellen Mittelhirnsonographie bei Patienten mit Morbus Parkinson wurde schon im Jahre 1995 erstmalig beschrieben. Mehrere, voneinander unabhängige Studien haben in über 90 % der Fälle die Präsenz einer Hyperechogenität der Substantia nigra bei Morbus Parkinson bestätigt.

Im Gegensatz dazu manifestiert sich bei gesunden Personen lediglich bei ca. 10 % eine SN-Hyperechogenität.

Weitere kleinere Studien veranschaulichten überdies, dass nur in ca. 10 % aller untersuchten Personen mit anderen Bewegungsstörungen, wie zum Beispiel Dystonie, eine Hyperechogenität der Substantia nigra auftritt. (39–41)

Heute ist man aufgrund von klinischen Symptomen und DAT-SPECT im Stande Menschen mit einer Parkinsonerkrankung von Personen mit anderen Bewegungsstörungen beziehungsweise von Gesunden zu unterscheiden. Charakteristisch zeigt sich ein früher Morbus Parkinson durch eine asymmetrisch bilateral reduzierte Tracer-Anreicherung im Striatum, wobei der Schwerpunkt der Tracer-Reduzierung kontralateral zur betroffenen Seite liegt. (46–49)

Ziel dieser Studie ist es zu untersuchen, ob das Ergebnis der Mittelhirnsonographie mit dem Ergebnis der DAT-SPECT-Untersuchung und der klinischen Symptomatik bei PatientInnen mit verschiedenen Bewegungsstörungen, insbesondere eines Morbus Parkinson, übereinstimmt.

Dies wäre von großem Vorteil, da man bei Bestätigung einer Übereinstimmung in Zukunft gänzlich auf die DAT-SPECT-Untersuchung verzichten könnte und mit der Transkraniellen Sonographie eine kostengünstigere, zeitsparende und nicht-invasive Variante als primäres diagnostisches Mittel beziehungsweise zur Unterscheidung unterschiedlicher Bewegungsstörungen zu Verfügung stünde.

2.1. Definition der Haupthypothese

Das Ergebnis der Mittelhirnsonographie stimmt mit dem Ergebnis der DAT-SPECT-Untersuchung bei PatientInnen mit Morbus Parkinson überein.

3. Methoden und Material

Für die folgende Studie liegt ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz mit folgender Nummer vor: 21-345 ex 09/10

3.1. Rekrutierung

Im Rahmen einer Promove-Studie wurde in der Zeit von Anfang Jänner 2010 bis Anfang September 2013 eine prospektive Datenbank mit PatientInnen mit hypo- oder hyperkinetischen Bewegungsstörungen an der neurologischen Abteilung der Universitätsklinik Graz angelegt.

Es wurden nur Personen für die potentielle Studienteilnahme in Betracht gezogen, die von sich aus die neurologische Ambulanz der Universitätsklinik Graz aufgesucht hatten, beziehungsweise von ÄrztInnen zugewiesen wurden und die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt hatten. Die Aufklärung erfolgte primär verbal durch autorisierte ÄrztInnen der Ambulanz für Bewegungsstörungen. Anschließend erhielten die potentiellen StudienteilnehmerInnen (beziehungsweise deren SachwalterInnen) sowie die Bezugspersonen schriftliche Informationen zur Datenbank. Den potentiellen StudienteilnehmerInnen wurde in Folge dessen ausreichend Zeit eingeräumt um sich mit Angehörigen, Betreuungspersonen und ärztlichem Personal zu besprechen. Nach angemessener Überlegungszeit mussten die PatientInnen beziehungsweise deren SachwalterInnen bei Studienteilnahme eine schriftliche Einverständniserklärung abgeben.

Für die Teilnahme an der Studie galten folgende Voraussetzungen:

3.1.1. Einschlusskriterien

- Vorliegen einer Bewegungsstörung
- Alter über 18 Jahre
- MMSE > 24 Punkte um die Einverständniserklärung selbst unterschreiben zu dürfen
- Das Nichtvorhandensein einer Betreuungsperson war kein Ausschlusskriterium für die Aufnahme in die Datenbank.

3.1.2. Ausschlusskriterien

- Alter unter 18 Jahren
- Fehlende Bereitschaft der PatientInnen oder deren gesetzlichen VertreterInnen die Einverständniserklärung zu unterschreiben.
- Falls die PatientInneninformation und Einverständniserklärung nicht durch SachwalterInnen unterschrieben wurden, bestand ein Ausschlussgrund, wenn die Einwilligungsfähigkeit aufgrund der Einschätzung der StudienärztInnen nicht gegeben war.
- Die Teilnahme in einer klinischen Studie zu einer experimentellen medikamentösen Therapie für Bewegungsstörungen.

Etwa ein Sechstel der mitwirkenden Personen stellte zudem eine Kontrollgruppe dar. Die Rekrutierung dieser Kontrollpersonen erfolgte mittels Aushang in der Klinik.

Die Kontrollpersonen, die ein Mindestalter von 18 Jahren aufweisen mussten, durften mit den PatientInnen nicht in Blutsverwandtschaft stehen, nicht im gemeinsamen Haushalt leben, nicht die Betreuungsperson sein und an keiner neurologischen Erkrankung, insbesondere an keiner Bewegungsstörung, dementiellen Erkrankung, bösartigen Tumorerkrankung oder lebensbedrohlichen internistischen Erkrankung leiden.

Das Aufklärungsprozedere der Kontrollpersonen erfolgte auf dieselbe Weise wie bei den PatientInnen. Selbstverständlich mussten auch die potentiellen Kontrollpersonen vor der Studienaufnahme eine schriftliche Einverständniserklärung abgeben.

3.2. Messmethoden

Die 189 an der Promove-Studie mitwirkenden Personen (PatientInnen und Kontrollpersonen) wurden zunächst einer klinischen Untersuchung unterzogen. Anhand dieser klinischen Untersuchung wurden der Schweregrad der Erkrankung und eine eventuell vorhandene Seitenbetonung durch die im Anschluss beschriebenen Beurteilungsskalen (MDS-UPDRS, FTM-Skala und BFM-Skala) erfasst. An allen ProbandInnen wurde zudem eine Mittelhirnsonographie durchgeführt.

3.2.1. Klinische Beurteilungsskalen

3.2.1.1. MDS-UPDRS

Die „Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale“ (MDS-UPDRS) ist eine von der „Movement Disorder Society“ überarbeitete Skala zur Bewertung der klinischen Symptomatik bei PatientInnen mit Parkinsonsyndromen.

Diese Skala besteht aus den folgenden vier Abschnitten:

1. Nicht-motorische Aspekte bei Erfahrungen des täglichen Lebens
2. Motorische Aspekte bei Erfahrungen des täglichen Lebens
3. Motorische Untersuchung
4. Motorische Komplikationen

Jeder einzelne Unterpunkt diese vier Bereiche wird von 0 = normal bis 4 = schwer ausgeprägt, gewichtet. Zum Schluss werden alle 4 Scores zu einem Gesamtscore addiert. Die maximal zu erreichende Punktezahl beträgt 132. (52–54)

3.2.1.2. FTM-Skala

Die Fahn-Tolosa-Marin-Skala ist eine klinische Tremorbeurteilungsskala von Ruhe-, Halte- und Intentionstremores, die eine zuverlässige Quantifizierung dieser ermöglicht.

Die Skala umfasst fünf Schweregrade des Tremors, beginnend mit 0 = keine Symptome bis 4 = schwere Symptomatik. Des Weiteren ist die Skala in 3 Teile unterteilt. Der erste Teil bezieht sich auf den von der untersuchenden Person beobachteten Tremor sowie dessen Lokalisation und Ausprägung in Bezug auf die Amplitude. Der zweite Bereich der Skala bezieht sich auf die Fähigkeit der betroffenen PatientInnen bestimmte motorische Aufgaben (schreiben, zeichnen u. a.) zu bewältigen. Der dritte Part betrifft die von PatientInnen angegebene, durch den Tremor verursachte funktionelle Behinderung in der Bewältigung des Alltags (sprechen, essen, u. a.).

Die maximale Punkteanzahl, die erreicht werden kann, beträgt 84. (55,56)

3.2.1.3. BFM-Skala

Die Burke-Fahn-Marsden-Skala ist eine Skala zur Beurteilung des Schweregrades einer Dystonie.

Die BFM-Skala bewertet die Dystonie in neun Körperregionen, welche die Augen, den Mund, die Sprache beziehungsweise das Schluckverhalten, den Hals, den Rumpf, den rechten Arm, den linken Arm, das rechte und das linke Bein umfassen.

Jede der Körperregionen wird zunächst mit einem Schweregrad zwischen 0 (keine Dystonie) und 4 (schwere Dystonie) bewertet. Die Ausprägung des Schweregrades wird anschließend mit einem sogenannten provozierenden Faktor, der wiederum zwischen 0 (keine Dystonie) und 4 (Dystonie in Ruhe) liegt, multipliziert. Daraufhin wird das Ergebnis mit dem für die jeweilige Körperregion zutreffenden Wichtungsfaktor (Augen, Mund, Hals = 0,5, der Rest = 1) vervielfacht. Diese Ergebnisse werden zum Schluss zu einem Gesamtscore addiert. Die maximal zu erzielende Punkteanzahl lautet 120. (57,58)

Etwa die Hälfte der Personen erhielt eine Dopamintransporter-SPECT-Untersuchung. Dabei manifestierte sich nach intravenöser Verabreichung eines Radionuklid-Tracers wiederum entweder ein Normalbefund beziehungsweise eine einseitig oder bilateral reduzierte Aufnahme des Tracers im Striatum.

3.3. Untersuchungsablauf

3.3.1. Transkranielle Sonographie (TCS)

Durch das temporale/präauriculäre Schallfenster wurde mithilfe einer 2,5-MHz-Ultraschallsonde in der orbitomeatalen Linie die Hirnstammebene dargestellt und das Mesencephalon aufgesucht

Die untersuchende Person ging nach einem standardisierten Untersuchungsprocedere vor. Für die Analyse waren eine gute transtemporale Durchschallbarkeit Voraussetzung und nur jene Schnitte hilfreich auf denen das typische schmetterlingsförmige Mesencephalon klar dargestellt werden konnte. Die Bilder der TCS wurden digital gespeichert und für den Auswertungsvorgang wieder verwendet.

Die ganze PatientInnengruppe bzw. alle Kontrollpersonen wurden von derselben erfahrenen Ärztin untersucht, welcher das klinische Bild sowie die Ergebnisse der DAT-SPECT-Untersuchung vollkommen unbekannt war.

Danach wurden alle echogenen Bereiche manuell eingekreist und die Gesamtfläche der echogenen Signale der Substantia nigra berechnet. Um die echogenen Bereiche und die Prävalenz der Hyperechogenität zwischen den ProbandInnengruppen vergleichen zu können, wurde für die Statistik, bei allen ProbandInnen, die Seite des Mittelhirns mit der größeren Echogenität verwendet. Um zwischen einer normalen Echogenität und einer Hyperechogenität unterscheiden zu können, wurde ein Cut-Off-Wert von 0,20 cm² entsprechend der 90igsten Perzentile des Bereiches der Echogenität in der Substantia nigra verwendet, basierend auf einer Vergleichskohorte von gesunden Personen im Alter von 50 Jahren und darüber hinaus.

3.3.2. SPECT

Die SPECT-Untersuchung wird für gewöhnlich mit dem Liganden ¹²³I-FP-CIT durchgeführt.

Sämtliche PatientInnen erhielten zunächst eine orale Kaliumjodid-Lösung um die thyroideale Aufnahme von radioaktivem Jodid zu blockieren.

Danach bekamen die PatientInnen intravenös eine Dosis von 185 Mbq des Liganden ¹²³I-FP-CIT verabreicht.

Vier Stunden nach der Injektion war es möglich die fertige Bildgebung, die durch eine Dreifach-Kopf-Kamera mit Niedrigenergieauflösung entstand, zu beurteilen.

Alle ¹²³I-FP-CIT-SPECT-Scans wurden sowohl semiquantitativ als auch visuell beurteilt.

Bei der semiquantitativen Analyse der ¹²³I-FP-CIT-Aufnahme im Striatum wurde das Verhältnis zwischen der spezifischen und der nicht-spezifischen Bindung durch die Addition von jenen drei angrenzenden Transversalschnitten berechnet, die die größte Zunahme der ¹²³I-FP-CIT-Aufnahme im Striatum zeigten.

Die Rate von spezifischer und nicht-spezifischer Aufnahme wurde dann als pathologisch angesehen, wenn der Wert niedriger als zwei Standardabweichungen war, welche sich auf die Rate von spezifischer und nicht-spezifischer Aufnahme bei 22 gesunden Kontrollpersonen bezogen ($< 2,6$). Ebenfalls als pathologisch wurde eine Seit zu Seit Differenz von $> \Delta 0,12$ betrachtet.

Die visuelle Beurteilung kann üblicherweise drei Ausmaße erreichen:

1. Normal
2. Asymmetrisch reduzierte Putamenaufnahme
3. Bilateral reduzierte Putamenaufnahme

3.4. Datenanalyse und Sicherung

Alle benötigten Daten wurden über ein elektronisches Datenerfassungssystem gesammelt. Dieses elektronische Datenerfassungssystem wurde nur

StudienmitarbeiterInnen zugänglich gemacht. Die Unterschrift der Einverständniserklärung war die Voraussetzung für die Datenerfassung.

Nachdem die Stammdaten erhoben wurden, wurde den StudienteilnehmerInnen ein Code zugewiesen, über den die Auswertung erfolgte.

Die Daten wurden in weiterer Folge mit dem Programm Microsoft Excel erfasst und anschließend mittels des Statistikprogramms SPSS analysiert.

4. Ergebnisse

Insgesamt wurden in die Studie 189 Personen aufgenommen. Diese mussten entweder eine dystone Bewegungsstörung, einen Essentiellen Tremor (ET), einen Morbus Parkinson oder eine Psychogene Bewegungsstörung aufweisen. Die fünfte große Gruppe bestand aus Kontrollpersonen.

Diagnose	Häufigkeit	Prozentanteil
Dystonie	45	23,8
Essentieller Tremor (ET)	18	9,5
Morbus Parkinson	88	46,6
Psychogene Bewegungsstörung	6	3,2
Kontrollpersonen	32	16,9
Gesamt	189	100,0

Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung der untersuchten StudienteilnehmerInnen

Von den 189 StudienteilnehmerInnen gehörten 100 Personen dem weiblichen Geschlecht an. 89 Probanden waren Männer (Verhältnis in Prozent F:M = 53:47).

181 von 189 ProbandInnen wurden auf das Vorhandensein eines Schallfensters jeweils links und rechts untersucht.

Auf der linken Seite existierte bei 138 Personen ein Schallfenster, was einen Prozentsatz von 76,2 darstellt. 43 Personen (23,8 %) wiesen links kein Schallfenster auf.

Rechts dagegen wurde an 142 ProbandInnen ein Schallfenster identifiziert, was 78,5 % ausmacht. 39 Menschen (21,5 %) verzeichneten rechts kein Schallfenster.

4.1. Häufigkeitsanalysen

4.1.1. Dystonie

Bei den Dystonie-PatientInnen war das weibliche Geschlecht gegenüber dem männlichen Geschlecht mit 35 Frauen (77,8 %) zu 10 Männern (22,2 %) weitaus häufiger vertreten.

Bis auf zwei Personen wurden alle mit einer Dystonie-Erkrankung auf deren Händigkeit überprüft. Naturgemäß überwog der Anteil der RechtshänderInnen gegenüber den LinkshänderInnen deutlich mit 39 zu 4. Zwei Personendaten zur Händigkeit waren fehlend.

Rechts temporal konnte an 35 der 45 Personen mit Dystonie überprüft werden, ob eine Hyperechogenität vorliegt. Bei drei StudienteilnehmerInnen wurde auf die Untersuchung verzichtet und bei sieben weiteren konnte rechts kein Schallfenster gefunden werden. Von diesen 35 Personen wurde an einer Einzigen (2,9 %) eine SN-Hyperechogenität mit einem Wert \geq dem CutOff von 0,2 cm² festgestellt, 32 (91,4 %) erreichten eine Hyperechogenität unter dem Grenzwert von 0,2 cm² und zwei ProbandInnen (5,8 %) wiesen keine Echogenität auf.

An der linken Seite konnte an 32 StudienteilnehmerInnen ein Schallfenster gefunden werden. Drei PatientInnen wurden nicht untersucht und zehn hatten links kein Schallfenster. Zwei von diesen 32 StudienteilnehmerInnen (6,3 %) wiesen wiederum einen Hyperechogenitätswert der SN \geq dem CutOff von 0,2 cm² auf, die restlichen 30 (93,8 %) blieben darunter.

Weitere demographische und klinische Daten der Dystonie-PatientInnen

	Anzahl gemessen	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Alter in Jahren	45	25,6	86,9	58,8	14,72
Krankheitsdauer in Jahren	44	0,6	51,6	15,2	11,87
Hyperechogenität rechts in cm ²	35	0	0,27	0,04	0,077
Hyperechogenität links in cm ²	32	0	0,27	0,02	0,070
DAT-SPECT- Ratio rechts	11	2,1	3,7	3,1	0,46
DAT-SPECT- Ratio links	11	2,3	3,6	3,1	0,39
BFM Gesamt	22	0	44	7,1	8,72

Tabelle 8: Demographische und klinische Daten der Dystonie-PatientInnen

4.1.2. ET

Von 18 StudienteilnehmerInnen mit ET wurden sieben Personen (38,9 %) dem weiblichen und 11 Personen (61,1 %) dem männlichen Geschlecht zugeordnet. All diese ProbandInnen gaben die rechte als führende Hand an.

Fünf Personen (27,8 %) mit ET verfügten an der rechten Seite über kein Schallfenster. Die restlichen 13 PatientInnen (72,2 %) zeigten sonographisch eine SN-Hyperechogenität unter dem CutOff von 0,2 cm².

Links konnte ebenfalls an fünf StudienteilnehmerInnen (27,8 %) mit ET kein Schallfenster dokumentiert werden. Von den übrigen 13 ProbandInnen (72,2 %) wies eine Person (7,7 %) eine SN-Hyperechogenität \geq dem CutOff und die 12 anderen ET-Erkrankten (92,3 %) eine SN-Hyperechogenität unter dem Grenzwert von 0,2 cm² auf.

Weitere demographische und klinische Daten der ET-PatientInnen

	Anzahl gemessen	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Alter in Jahren	18	19,7	80,2	63,0	17,67
Krankheitsdauer in Jahren	18	0,3	49,4	13,9	13,11
Hyperechogenität rechts in cm ²	13	0	0,15	0,02	0,048
Hyperechogenität links in cm ²	13	0	0,33	0,04	0,098
DAT-SPECT- Ratio rechts	8	2,1	3,4	2,8	0,48
DAT-SPECT- Ratio links	8	2,2	3,3	2,8	0,44
FTM Gesamt	18	9	56	28,2	14,81

Tabelle 9: Demographische und klinische Daten der ET-PatientInnen

4.1.3. Morbus Parkinson

Bei unserer Studie waren 33 (37,5 %) der an Morbus Parkinson-Erkrankten Frauen, die verbleibenden 55 (62,5 %) aus dieser Gruppe waren Männer.

Von den untersuchten 88 Personen mit Morbus Parkinson war die überwiegende Mehrheit, nämlich 83 (94,3 %) Rechtshänder, eine Person (1,1 %) war Ambidexter und vier Personen (4,5 %) wurden nicht auf ihre Händigkeit überprüft.

An der rechten Schläfe war es möglich 65 von 88 ProbandInnen mit Morbus Parkinson auf die Hyperechogenität der SN zu untersuchen. Bei den anderen 23 Personen mit dieser Erkrankung konnte dagegen rechts kein Schallfenster gefunden werden. Von diesen 65 Personen mit Schallfenster an der rechten Seite wurde an 26 Morbus Parkinson-kranken Menschen (40 %) eine SN-Hyperechogenität mit einem Wert \geq dem CutOff von 0,2 cm² festgestellt, 39 (60 %) erreichten eine Hyperechogenität unter dem Grenzwert von 0,2 cm².

An der linken Seite konnte an exakt gleich vielen PatientInnen wie rechts ein Schallfenster beziehungsweise kein Schallfenster ermittelt werden. Von diesen

wiederum 65 StudienteilnehmerInnen mit einem Schallfenster wurde an 24 Personen (36,9 %) mit Morbus Parkinson eine SN-Hyperechogenität \geq dem CutOff und an 41 ProbandInnen (63,1 %) eine Hyperechogenität unter dem Grenzwert von 0,2 cm² diagnostiziert.

Weitere demographische und klinische Daten der Morbus Parkinson-PatientInnen

	Anzahl gemessen	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Alter in Jahren	88	30,9	81,3	63,5	10,13
Krankheitsdauer in Jahren	88	0,3	24,9	5,0	4,98
Hyperechogenität rechts in cm ²	65	0	0,48	0,14	0,141
Hyperechogenität links in cm ²	65	0	0,45	0,13	0,145
DAT-SPECT-Ratio rechts	47	0,6	4,0	2,2	0,56
DAT-SPECT-Ratio links	47	0,7	3,9	2,2	0,57
UPDRS 1	88	0	17	6,9	4,45
UPDRS 2	88	1	42	10,8	6,88
UPDRS 3	88	6	86	30,3	15,06
UPDRS 4	88	0	12	36	1,76
UPDRS Gesamt	88	14	134	48,4	22,77

Tabelle 10: Demographische und klinische Daten der Morbus Parkinson-PatientInnen

4.1.4. Psychogene Bewegungsstörungen

Die sechs an der Studie teilnehmenden Personen mit psychogenen Bewegungsstörungen bestanden jeweils zur Hälfte aus Frauen und Männern. Bis

auf eine Person (16,7 %) waren alle ProbandInnen mit einer psychogenen Bewegungsstörung RechtshänderInnen (83,3 %).

Sowohl an der rechten als auch an der linken Seite konnte sonographisch erhoben werden, dass jeweils fünf (83,3 %) der sechs betroffenen StudienteilnehmerInnen mit einer psychogenen Bewegungsstörung ein Schallfenster besitzen und diese fünf auf beiden Seiten eine SN-Hyperechogenität unter dem CutOff von 0,2 cm² aufweisen.

Weitere demographische und klinische Daten der PatientInnen mit Psychogenen Bewegungsstörungen

	Anzahl gemessen	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Alter in Jahren	6	37	69,7	52,9	11,05
Krankheitsdauer in Jahren	6	0,2	17,2	7,10	7,03
Hyperechogenität rechts in cm ²	5	0	0	0	0
Hyperechogenität links in cm ²	5	0	0,16	0,05	0,076
DAT-SPECT-Ratio rechts	3	2,0	3,2	2,7	0,63
DAT-SPECT-Ratio links	3	2,0	3,4	2,8	0,71
UPDRS 1	6	2	35	11,3	12,19
UPDRS 2	6	0	14	5,5	5,89
UPDRS 3	6	0	30	9,7	12,01
UPDRS 4	6	0	0	0	0
UPDRS Gesamt	6	2	79	26,5	27,44
FTM Gesamt	6	0	73	19,7	27,13
BFM Gesamt	2	0	4	2	2,83

Tabelle 11: Demographische und klinische Daten der PatientInnen mit Psychogenen Bewegungsstörungen

4.1.5. Kontrollpersonen

Bei der statistischen Auswertung der Studie war ersichtlich, dass 22 Personen (68,8 %) der Kontrollgruppe weiblichen Geschlechts und 10 Personen (31,2 %) männlichen Geschlechts waren.

Bis auf eine Probandin (3,3 %) bezeichneten alle 31 restlichen StudienteilnehmerInnen (96,7 %) der Kontrollgruppe ihre rechte Hand als führende Hand.

Rechts temporal konnte an 24 der 32 Personen der Kontrollgruppe untersucht werden, ob eine Hyperechogenität vorliegt. Bei fünf Personen wurde auf die TCS verzichtet und bei weiteren drei ProbandInnen konnte die Untersuchung aufgrund eines fehlenden Schallfensters nicht vonstattengehen. Von diesen 24 Kontrollpersonen mit Schallfenster erreichten zwei (8,3 %) eine SN-Hyperechogenität \geq dem CutOff von 0,2 cm², die anderen 22 Personen einen Wert unter dem CutOff. In Bezug auf die linke Seite wurde an vier ProbandInnen kein Schallfenster festgestellt. Abzüglich von fünf fehlenden Personen konnten 23 Kontrollpersonen mit Schallfenster hinsichtlich eines möglichen Hyperechogenitätswertes überprüft werden. Einen Wert unter dem CutOff von 0,2 cm² der SN konnten dabei 22 Personen (95,7 %) aufweisen. Nur eine einzige Person (4,3 %) aus der Kontrollgruppe übertraf den Grenzwert.

Weitere demographische und klinische Daten der Kontrollpersonen

	Anzahl gemessen	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Alter in Jahren	32	22,4	70,2	51,3	13,89
Hyperechogenität rechts in cm ²	25	0	0,28	0,02	0,075
Hyperechogenität links in cm ²	23	0	0,61	0,03	0,127
DAT-SPECT-Ratio rechts	2	2,8	3,0	2,9	0,21
DAT-SPECT-Ratio links	2	2,7	3,1	2,9	0,27

Tabelle 12: Demographische und klinische Daten der Kontrollpersonen

4.2. DAT-SPECT versus klinische Diagnose

Eine DAT-SPECT-Untersuchung wurde an insgesamt 71 ProbandInnen durchgeführt. Diese waren folgendermaßen aufgeteilt:

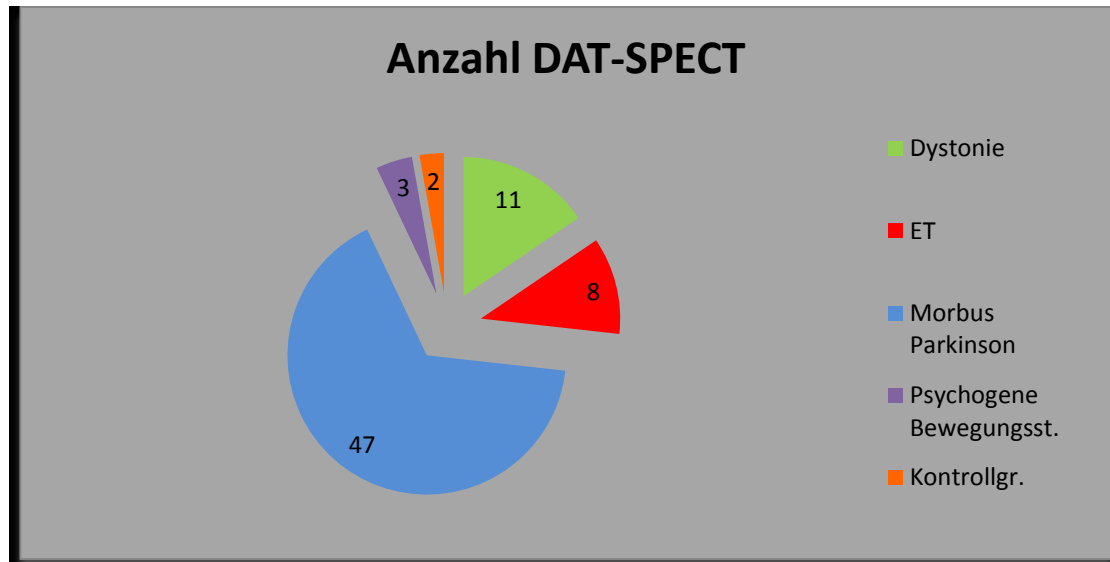


Abbildung 5: Anzahl DAT-SPECT-Untersuchungen

Die DAT-SPECT-Untersuchung ergab, dass von den 71 überprüften StudienteilnehmerInnen 27 auf beiden Seiten einen Normalbefund aufwiesen.

44 Personen hatten zumindest auf einer Seite eine abnorme Ratio von unter 2,6.

Den Hauptteil der ProbandInnen mit mindestens auf einer Seite abnormaler SPECT stellten die an Morbus Parkinson-Erkrankten mit 38 Personen (86,4 %) dar. Die Restlichen teilten sich auf zwei Dystonie-PatientInnen (4,5 %), drei ET-PatientInnen (6,8 %) sowie eine Person mit einer psychogenen Bewegungsstörung (2,3 %) auf.

Jene Untersuchten mit beidseitig normaler SPECT zeigte folgende Verteilung: Jeweils neun PatientInnen (33%) mit Morbus Parkinson beziehungsweise Dystonie machten zwei Drittel dieser Gruppe aus. Des Weiteren offenbarten fünf Personen mit ET (18,5 %) und zwei PatientInnen mit psychogener Bewegungsstörung (7,4 %) eine DAT-SPECT-Ratio von mindestens 2,6.

Auch bei zwei Kontrollpersonen (7,4 %) war eine beidseitig unauffällige DAT-SPECT sichtbar.

Mittels Chi-Quadrat-Test stellten wir fest, dass 38 der 47 klinisch diagnostizierten Morbus Parkinson-Erkrankten an zumindest einer Seite eine DAT-SPECT-Ratio unter 2,6 zeigten und somit eine Sensitivität von 80,9 % erzielten. Im umgekehrten Fall hatten 18 der 24 nicht an Morbus Parkinson leidenden Personen eine normale DAT-SPECT, was eine Spezifität von 75 % mit sich brachte. Damit bestätigten wir, dass ein klinisch diagnostizierter Morbus Parkinson mit guter Sensitivität zumindest auf einer Seite eine DAT-SPECT-Ratio von unter 2,6 aufweist ($P < 0,001$).

4.3. TCS versus klinische Diagnose

Von den insgesamt 71 mittels DAT-SPECT untersuchten ProbandInnen konnte an 45 Personen ein beidseitiges Schallfenster für die TCS ermittelt werden. Diese teilten sich wie folgt auf:

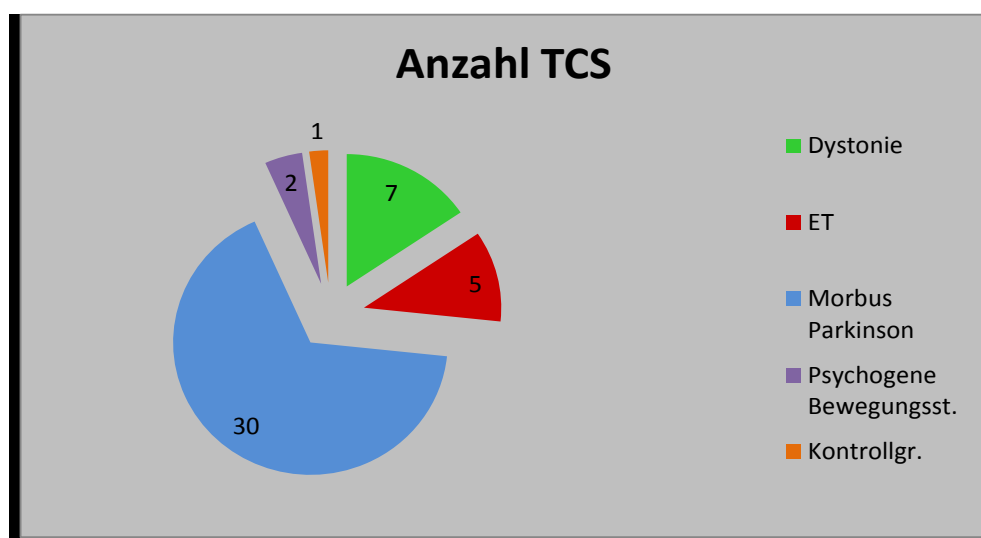


Abbildung 6: Anzahl TCS-Untersuchungen

Exakt 30 Personen der mittels TCS untersuchten PatientInnen manifestierten eine der Norm entsprechende SN-Hyperechogenität unter $0,2 \text{ cm}^2$. Dies gliederte sich in 15 Personen mit Morbus Parkinson (50 %), sieben Dystonie-PatientInnen

(23,3 %), fünf ET-PatientInnen (16,7 %), zwei Personen mit einer psychogenen Bewegungsstörung (6,7 %) und einer Kontrollperson (3,3 %).

15 Personen wiesen zumindest auf einer Seite eine pathologische TCS mit einer SN-Hyperechogenität von $0,2 \text{ cm}^2$ und darüber auf, wovon zu 100 % ProbandInnen mit Morbus Parkinson betroffen waren.

Mittels Chi-Quadrat-Test konnten wir hervorbringen, dass 15 der 30 klinisch diagnostizierten Morbus Parkinson-PatientInnen mindestens auf einer Seite eine Hyperechogenität von mindestens $0,2 \text{ cm}^2$ aufwiesen beziehungsweise, dass das Hyperechogenitätsausmaß bei den anderen 15 an Morbus Parkinson-Erkrankten die $0,2 \text{ cm}^2$ -Grenze beidseits nicht erreicht hatte. Die Sensitivität dieses Ergebnisses betrug somit lediglich 50 %. Im Gegensatz dazu offenbarten sämtliche nicht an Morbus Parkinson leidenden ProbandInnen eine normale TCS unter $0,2 \text{ cm}^2$, weswegen sich eine Spezifität von 100 % ergab. Die Behauptung, dass ein klinisch diagnostizierter Morbus Parkinson parallel dazu eine pathologische TCS impliziert, konnte damit nicht bewiesen werden.

4.4. DAT-SPECT versus TCS

Alle 45 möglichen Personen:

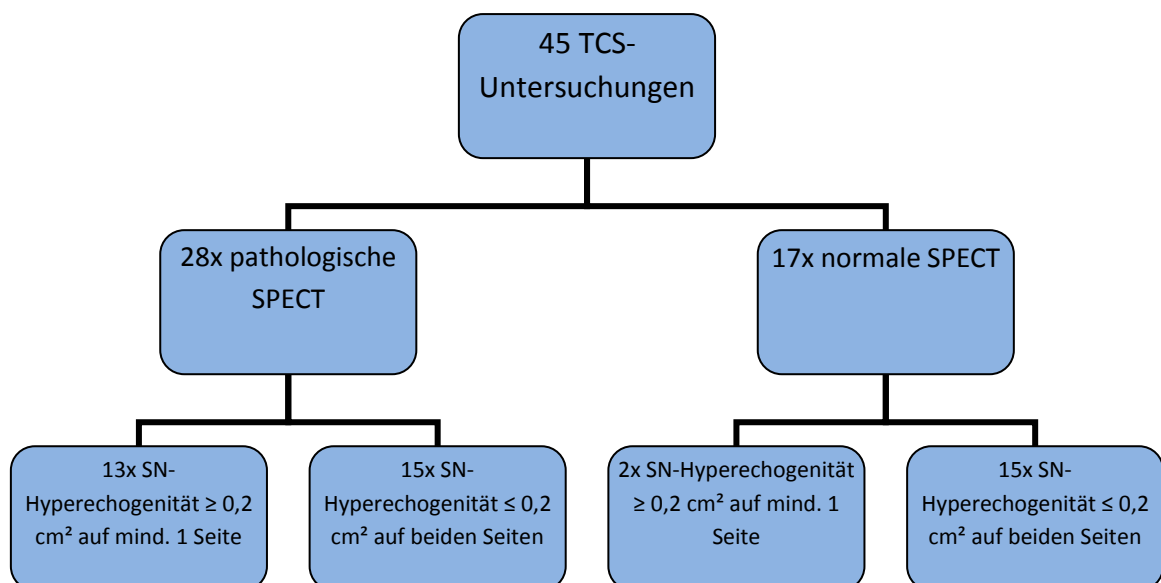


Abbildung 7: Vergleich DAT-SPECT vs. TCS bei allen PatientInnen

Nur 13 von 28 Personen (mit einer Bewegungsstörung beziehungsweise Kontrollpersonen), die mindestens auf einer Seite ein pathologisches DAT-SPECT-Ergebnis aufwiesen, manifestierten ebenso zumindest auf einer Seite eine SN-Hyperechogenität $\geq 0,2 \text{ cm}^2$. Die Sensitivität belief sich dabei auf lediglich 46,4 %.

Weiters wurde unsererseits festgestellt, dass 15 von 17 Personen mit normaler DAT-SPECT auch keine SN-Hyperechogenität \geq dem CutOff-Wert von $0,2 \text{ cm}^2$ offenbarten, was eine Spezifität von 88.2 % ergab.

Aufgrund dieser Ergebnisse konnte in dieser gemischten Gruppe an Kontrollpersonen und BewegungsstörungspatientInnen gezeigt werden, dass bei einem normalen TCS-Ergebnis nicht von einem normalen DAT-SPECT-Ergebnis auszugehen ist. Umgekehrt liegt jedoch bei einem pathologischen TCS-Ergebnis mit hoher Wahrscheinlichkeit auch ein pathologisches DAT-SPECT-Ergebnis vor.

Nur Morbus Parkinson-PatientInnen:

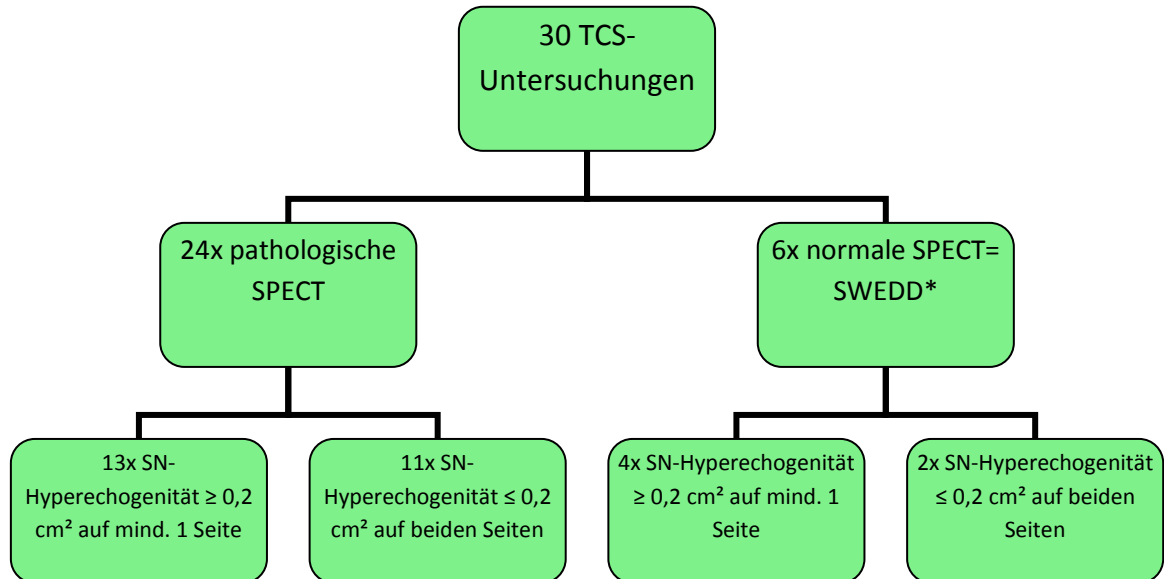


Abbildung 8: Vergleich DAT-SPECT vs. TCS bei Morbus Parkinson-PatientInnen

*SWEDD (Scans without evidence of dopaminergic deficit)

Nur 13 von 24 ProbandInnen mit Morbus Parkinson, die mindestens auf einer Seite eine DAT-SPECT-Ratio $\leq 2,6$ aufwiesen, hatten zumindest auch auf einer

Seite eine SN-Hyperechogenität $\geq 0,2 \text{ cm}^2$. Dies bedeutet eine Sensitivität von 54,2 %.

Außerdem konnten wir herausfinden, dass vier von sechs Personen mit normalem DAT-SPECT-Ergebnis ebenfalls ein normales TCS-Ergebnis vorzeigen konnten, was eine Spezifität von 66,7 % ans Licht bringt.

Aufgrund dieser Ergebnisse konnte in dieser Gruppe von klinisch diagnostizierten Morbus Parkinson-PatientInnen gezeigt werden, dass bei einem normalen TCS-Ergebnis nicht von einem normalen DAT-SPECT Ergebnis auszugehen ist. Das heißt, bei klinischem Verdacht auf Morbus Parkinson und unauffälligem TCS-Ergebnis, sollte weiterführend eine DAT-SPECT durchgeführt werden.

Umgekehrt liegt jedoch bei einem pathologischen TCS-Ergebnis mit hoher Wahrscheinlichkeit auch ein pathologisches DAT-SPECT-Ergebnis vor. Das heißt, bei klinischem Verdacht auf Morbus Parkinson und pathologischem TCS-Ergebnis, kann auf eine weiterführende DAT-SPECT verzichtet werden.

4.5. Korrelationsanalysen

Mit Hilfe von Korrelationsanalysen nach Pearson bzw. der Berechnung des Korrelationskoeffizienten wurde untersucht, in welchem Zusammenhang bestimmte Variablen unserer Studie zueinander stehen.

Die Auswertung des Korrelationskoeffizienten erfolgte dabei nach folgenden Kriterien:

Gering = 0-0,2

Mittel = 0,2-0,5

Hoch = 0,5-0,7

Sehr hoch = $>0,7$

4.5.1. Korrelationsanalysen aller Personen mit beidseitigem Schallfenster

4.5.1.1. DAT-SPECT mit TCS

Zwischen der DAT-SPECT rechts und der TCS an der rechten Seite zeigte sich eine mittelgradige negative Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von -0,4; ($p=0.017$).

Auch im umgekehrten Fall korrelierte die DAT-SPECT links mittelgradig negativ mit dem Ergebnis der TCS an der linken Seite mit einem Korrelationskoeffizienten von -0,4; ($p=0.008$).

4.5.2. Korrelationsanalysen ausschließlich aller Morbus Parkinson-PatientInnen mit beidseitigem Schallfenster

4.5.2.1. DAT-SPECT mit TCS

Zwischen der DAT-SPECT rechts und der TCS an der rechten Seite bestand nur eine geringe negative Beziehung (Korrelationskoeffizient von -0,2; ($p=0.421$)).

Zwischen der DAT-SPECT links und der TCS an der linken Seite bestand eine mittlere negative Beziehung (Korrelationskoeffizient von -0,3; ($p=0.117$)).

4.5.2.2. DAT-SPECT mit UPDRS 3

Hinsichtlich der Interaktion zwischen der klinischen Parkinson-Symptomatik anhand der UPDRS 3 und der DAT-SPECT rechts beziehungsweise links ergab sich ein außerordentlich geringer negativer Korrelationskoeffizient von -0,063 rechts sowie -0,049 links. Beide Resultate lagen im nicht-signifikanten Bereich.

4.5.2.3. DAT-SPECT mit Alter und Krankheitsdauer

Das Alter der Morbus Parkinson-PatientInnen korrelierte kaum mit dem Ergebnis der DAT-SPECT rechts (-0,182) sowie mittelmäßig negativ mit dem der DAT-SPECT an der linken Seite (-0,290).

Die weitere Analyse offenbarte, dass die Krankheitsdauer in keinerlei erwähnenswertem Zusammenhang mit der DAT-SPECT, weder rechts noch links, stand.

Keiner dieser Korrelationskoeffizienten war von Signifikanz geprägt.

4.5.2.4. TCS mit UPDRS 3

Die UPDRS 3 verhielt sich mäßig positiv zur TCS rechts (0,271) sowie mittelmäßig negativ zur TCS links (-0,257) bei bestenfalls minimaler Signifikanz.

4.5.2.5. TCS mit Alter und Krankheitsdauer

Es spielte eine mittlere bis geringe Rolle in welchem Alter die TCS vorgenommen wurde, da der Korrelationskoeffizient rechts lediglich 0,235 sowie links -0,077 betrug und nicht signifikant war.

Die Krankheitsdauer der an Morbus Parkinson erkrankten Personen korrelierte ebenfalls nur in sehr geringen positiven bzw. negativen Maßen mit der TCS rechts (0,070) sowie links (-0,115), ohne eine Signifikanz zu entwickeln.

5. Diskussion

Bewegungsstörungen, insbesondere der Morbus Parkinson, werden seit geraumer Zeit aufgrund von klinischen Symptomen und bei differentialdiagnostischer Unsicherheit ergänzend mittels DAT-SPECT diagnostiziert. Vor bereits 20 Jahren

wurde eine mögliche Hyperechogenität der Substantia nigra bei Morbus Parkinson von Becker et al. erstbeschrieben.

Mit unserer Studie wurde anhand einer gemischten Kohorte untersucht, ob die Ergebnisse der Transkraniellen Sonographie mit den DAT-SPECT-Ergebnissen sowie der klinischen Symptomatik von verschiedenen Bewegungsstörungen, insbesondere eines Morbus Parkinson, übereinstimmt.

Derzeit gilt die kostengünstigere, nicht invasive und ohne radioaktive Substanz auskommende Transkranielle Sonographie lediglich als unterstützende Maßnahme für die Diagnostik eines Morbus Parkinson und nicht als Kompensationsmethode.

Mit dieser Studie zeigten wir sowohl für die Gruppe von klinisch diagnostizierten Morbus Parkinson-PatientInnen als auch für die gesamte Kohorte, dass bei einem normalen TCS-Ergebnis nicht von einem normalen DAT-SPECT-Ergebnis auszugehen ist. Das bedeutet dass bei klinischem Verdacht auf Morbus Parkinson und unauffälligem TCS-Ergebnis, weiterführend eine DAT-SPECT indiziert ist.

Umgekehrt lassen unsere Ergebnisse schlussfolgern, dass bei einem pathologischen TCS-Ergebnis mit hoher Wahrscheinlichkeit auch ein pathologisches DAT-SPECT-Ergebnis vorliegt. Das heißt, bei klinischem Verdacht auf Morbus Parkinson und pathologischem TCS-Ergebnis, kann auf eine anschließende DAT-SPECT-Untersuchung verzichtet werden.

In Bezug auf PatientInnen mit Morbus Parkinson zeigten sich nur geringe Ausmaße einer Korrelation der TCS mit dem Alter und der Krankheitsdauer. Einzig die UPDRS korrelierte im mittleren Bereich mit der SN-Hyperechogenität.

Die reduzierte ¹²³I-FP-CIT-Aufnahme im Striatum präsentierte hingegen ein deutlich sensitiveres Ergebnis in Bezug auf die klinische Symptomatik von Personen mit Morbus Parkinson. Die pathologische DAT-SPECT korrelierte zudem nicht mit der UPDRS sowie der Krankheitsdauer. Lediglich mit dem Alter konnte die pathologische DAT-SPECT ein geringes bis mittelmäßiges Korrelationsergebnis erzielen.

Aus der deutschen Studie von Spiegel et al. von 2006 mit 53 Morbus Parkinson-PatientInnen ging hervor, dass die TCS eine hohe Sensitivität und Spezifität von über 80 % in Bezug auf die klinische Diagnose erreichen konnte. Diese hohe Sensitivität bzw. Spezifität indizierte, dass die SN-Hyperechogenität einen prädisponierenden Faktor für Morbus Parkinson darstellt.

Andererseits gab es in dieser Studie keine Korrelation zwischen der SN-Hyperechogenität und der UPDRS bzw. der Krankheitsdauer. Weiters wurde hier auch beschrieben, dass die TCS nicht mit der DAT-SPECT korreliert. Sehr wohl bestand aber eine Korrelation zwischen DAT-SPECT und UPDRS bzw. Krankheitsdauer. (48)

Ressner et al. führten im Jahre 2007 ebenfalls eine Studie zur Bewertung der Substantia nigra mittels TCS durch. In die Studie involviert waren sowohl 47 klinisch diagnostizierte Morbus Parkinson-PatientInnen als auch 39 Kontrollpersonen. Die Morbus Parkinson-PatientInnen offenbarten dabei keine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Erkrankung und der Hyperechogenität der SN. Zudem kam es zu keiner Korrelation zwischen der pathologischen TCS und dem Alter der betroffenen Personen.

Die TCS zeigte überdies ein sensitives Ergebnis von 87,2 % und eine Spezifität von 94,9 % in Bezug auf das klinische Ausmaß. (59)

Die deutsche Gruppe um Weise und Lorenz berichtete in ihrer Arbeit aus dem Jahr 2009 von ihrer Studie mit 50 TeilnehmerInnen mit Morbus Parkinson, wovon 45 ein bilaterales Schallfenster aufweisen konnten. Die SN-Hyperechogenität korrelierte dabei umgekehrt proportional mit der pathologischen DAT-SPECT-Untersuchung ($r = -0,438$; $p = 0,003$). Weiters ging weder eine Korrelation zwischen der TCS und dem Alter ($r = 0,103$; $p = 0,476$) noch mit der Krankheitsdauer ($r = 0,187$; $p = 0,194$) hervor. (60)

Doepf et al. untersuchten die Nutzung der TCS im Vergleich zur DAT-SPECT zur Differenzierung zwischen Morbus Parkinson und ET. Die für uns relevanten Erkenntnisse dabei waren rein auf die Morbus Parkinson-Ergebnisse bezogen. Diese Studie umfasste 46 Personen mit der klinischen Diagnose Morbus Parkinson. 42 davon wiesen eine reduzierte striatale ^{123}I -FP-CIT-Aufnahme auf,

was eine Sensitivität von 91 % bedeutete. 36 PatientInnen erzielten bei der TCS eine SN-Hyperechogenität $\geq 0,2 \text{ cm}^2$, was ein sensitives Ergebnis von 78 % darstellte. Weiters kam es zu keiner signifikanten Korrelation zwischen DAT-SPECT und TCS ($p = 0,9$). (47)

Bouwman et al. evaluierten in ihrer 2013 veröffentlichten prospektiven Kohorten-Studie die diagnostische Exaktheit der TCS bei PatientInnen mit einem noch nicht klinisch diagnostizierten Morbus Parkinson, der erst kürzlich begonnen hatte, im Vergleich zur DAT-SPECT. Abzüglich von 45 Personen, die kein dementsprechendes temporales Schallfenster aufweisen konnten, wurden 196 ProbandInnen in die Studie aufgenommen. Die Sensitivität der SN-Hyperechogenität für die Diagnose Morbus Parkinson betrug 40 % und die Spezifität 61 %.

Von den 196 TCS-ProbandInnen wurde anschließend an 176 PatientInnen eine DAT-SPECT durchgeführt. Hierbei belief sich die Sensitivität auf 88 % und die Spezifität auf 68 %.

Diese Ergebnisse kamen unseren sehr nahe und bestätigen unsere Annahme. (61)

Berg, Siefker und Becker beschrieben in ihrer 2001 veröffentlichten Studie nicht den Vergleich der TCS-Ergebnisse mit den DAT-SPECT-Ergebnissen, sondern mit den klinischen Charakteristiken von 112 Morbus Parkinson-PatientInnen.

94 Personen mit einem bitemporalen Schallfenster wiesen mindestens auf einer Seite eine SN-Hyperechogenität \geq dem Grenzwert von $0,2 \text{ cm}^2$ auf, was ein sehr gutes sensitives Ergebnis von 91,3 % ergab. Die SN-Hyperechogenität war signifikant größer als die klinischen Symptome an der kontralateralen Seite.

Personen mit einem Morbus Parkinson, die eine stärker ausgeprägte Hyperechogenität aufwiesen, waren jene, an denen die Erkrankung früh ausgebrochen war. Zusätzlich zeigten diese Patienten mehr motorische Komplikationen, wie zum Beispiel Dyskinesien oder das sogenannte Freezing. (62)

Bis auf die Studie von Bouwman et al. konnten alle hier aufgelisteten Studien eine deutlich höhere Sensitivität in Bezug auf den Zusammenhang der TCS mit

der klinischen Diagnose, als unsere Arbeit aufweisen. Da sich aber die Quantität der TeilnehmerInnen dieser Studien eher auf ein kleineres Maß beschränkt, besteht die Wahrscheinlichkeit, dass unsere Ergebnisse bzw. jene von Bouwmans und ihren MitarbeiterInnen diesbezüglich mehr Aussagekraft besitzen.

Zwischen der TCS und der DAT-SPECT konnten wir eine geringe bis mittlere Korrelation feststellen. Demgegenüber zeigte der Vergleich mit den Studien von Spiegel et al. bzw. Doepp et al. ein anderes Bild, da diese keine Korrelation zwischen SN-Hyperechogenität und reduzierter striataler ¹²³I-FP-CIT-Aufnahme erkennen ließen.

Eine große Zahl der durchgeführten Studien ist von rein retrospektiver Natur. Als Stärke unserer Datenerhebungsstudie ist ihr prospektiver Charakter zu nennen. Der große Vorteil prospektiven gegenüber retrospektiven Studien liegt in der höheren Datenqualität. Sie besitzen somit auch eine höhere Aussagekraft.

Ein weiterer großer Pluspunkt unserer Studie ist unsere relativ große Anzahl an StudienteilnehmerInnen im Vergleich zu anderen Studien. Nach Eliminierung aller Personen, die die Einschlusskriterien nicht zu 100 Prozent erfüllen konnten, blieben immer noch beachtliche 189 ProbandInnen übrig, die in die Studie aufgenommen werden konnten.

Als Einschränkung unserer Studie gilt jedoch der Mangel an einem objektiven Gold-Standard. Wir verwendeten die klinische Diagnose nach der ersten Baseline-Untersuchung als Gold-Standard. Der Gold-Standard nach den stattgefundenen Follow-up-Untersuchungen die Jahre darauf hätte die diagnostische Exaktheit wahrscheinlich noch ansteigen lassen. Dies hätte aber eventuell zu einer deutlichen Abnahme an StudienteilnehmerInnen führen können, da sich unser Studienteilnehmerfeld doch eher aus älteren Personen gebildet hatte und die Gefahr des plötzlichen Ablebens oder einer überraschenden Willensänderung einer Person bestanden hätte.

Zusammengefasst zeigen unsere Ergebnisse, dass die DAT-SPECT-Untersuchung der TCS in punkto Sensitivität und Spezifität in der Diagnose eines

Morbus Parkinson deutlich überlegen ist. Somit kann die TCS die DAT-SPECT-Untersuchung nicht generell ersetzen.

Lediglich im Falle eines klinischen Parkinson-Verdachts und SN-Hyperechogenität kann auf die ergänzende DAT-SPECT-Untersuchung verzichtet werden. Auch dies ist jedoch ein für die Praxis relevantes Studienergebnis, da eine nicht unerhebliche Anzahl an SPECT-Untersuchungen durch den Einsatz der TCS eingespart werden kann.

6. Referenzen

1. Berlit P. Klinische Neurologie: mit 363 Tabellen. Berlin [u.a.: Springer Medizin; 2011.
2. Ceballos-Baumann AO, Abele M. Bewegungsstörungen. Georg Thieme Verlag; 2005. 448 p.
3. Silbernagl S, Lang F. Taschenatlas der Pathophysiologie. Stuttgart: Thieme; 2013.
4. Deuschl G, Poewe W. Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen. Georg Thieme Verlag; 2011. 649 p.
5. Zeiler K, Auff E. Klinische Neurologie II: Die wichtigsten neurologischen Erkrankungen für Human- und Zahnmediziner. facultas.wuv / maudrich; 2007. 612 p.
6. Hacke W, Poeck, Klaus, Poeck, Klaus. Neurologie mit 83 Tabellen. Heidelberg: Springer-Medizin-Verl.; 2010.
7. Rohkamm R. Taschenatlas Neurologie. Georg Thieme Verlag; 2008. 544 p.
8. Hufschmidt A, Lücking CH, Bär M, Bengel G, Bogdan C. Neurologie compact. Auflage: 4., aktualis. u. erw. Aufl. Stuttgart u.a.: Thieme/KNO VA; 2006. 693 p.
9. Thümler R. Die Parkinson-Krankheit Mehr wissen - besser verstehen: Diagnose, Verläufe und neue Therapien. Auflage: 3., vollständig aktualisierte Aufl. Stuttgart: TRIAS; 2006.
10. Masuhr KF, Neumann M. Duale Reihe Neurologie. Auflage: 6., Auflage. Stuttgart; New York: Thieme; 2007.
11. Mattle H, Mumenthaler M. Neurologie. Auflage: 13., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2012. 768 p.
12. Jankovic J, Schwartz KS, Ondo W. Re-emergent tremor of Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999 Nov;67(5):646–50.
13. Trenkwalder C, Krukemeyer MG, Möllenhoff G, Trautmann E. Parkinson: Die Krankheit verstehen und bewältigen. Auflage: 1. Ndr. der 1. DeAufl. 2011. Stuttgart: Schattauer; 2011. 128 p.
14. Beubler E. Kompendium der Pharmakologie: Gebräuchliche Arzneimittel in der Praxis. Auflage: 3., aktualisierte und erw. Auflage 2011. Wien; u.a.: Springer; 2011. 292 p.
15. Galvin JE, Balasubramaniam M. Lewy Body Dementia: The Under-Recognized but Common FOE. Cerebrum Dana Forum Brain Sci [Internet]. 2013 Oct [cited 2014 May 13];2013. Available from: <http://han.medunigraz.at/han/pubmed/www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3999867/>
16. Fujishiro H, Kasanuki K, Nakamura S. Levodopa treatment and mood fluctuation in dementia with Lewy bodies: a case report: L-dopa and mood fluctuation in DLB. Psychogeriatrics. 2013 Dec;13(4):250–3.

17. Ferman TJ, Boeve BF, Smith GE, Silber MH, Lucas JA, Graff-Radford NR, et al. Dementia with Lewy bodies may present as dementia and REM sleep behavior disorder without parkinsonism or hallucinations. *J Int Neuropsychol Soc.* 2002;8(07):907–14.
18. Bragg DC, Sharma N. Update on treatments for dystonia. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014 Jun;14(6):454.
19. Boyd JT, Fries TJ, Nagle KJ, Hamill RW. A Novel Presentation of an Ocular Geste Antagoniste in Cervical Dystonia: A Case Report. *Tremor Hyperkinetic Movements [Internet].* 2013 Nov 14 [cited 2014 May 13];3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3849767/>
20. Laskawi R, Rohrbach S. Gestörte motorische Funktionen Operative und konservative Verfahren zur Wiederherstellung der motorischen Funktionen des Nervus facialis, Nervus accessorius, Nervus hypoglossus. *Laryngo-Rhino-Otol.* 2005 Apr;84:142–58.
21. Debadatta M, Mishra AK. Meige’s Syndrome: Rare Neurological Disorder Presenting as Conversion Disorder. *Indian J Psychol Med.* 2013 Jul;35(3):317–8.
22. Skogseid IM. Dystonia - new advances in classification, genetics, pathophysiology and treatment. *Acta Neurol Scand.* 2014 Apr;129:13–9.
23. Marsh WA, Monroe DM, Brin MF, Gallagher CJ. Systematic review and meta-analysis of the duration of clinical effect of onabotulinumtoxinA in cervical dystonia. *BMC Neurol.* 2014 Apr 27;14(1):91.
24. Fitzgerald JJ, Rosendal F, de Pennington N, Joint C, Forrow B, Fletcher C, et al. Long-term outcome of deep brain stimulation in generalised dystonia: a series of 60 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014 Apr 1;
25. Hobbs NZ, Barnes J, Frost C, Henley SMD, Wild EJ, Macdonald K, et al. Onset and Progression of Pathologic Atrophy in Huntington Disease: A Longitudinal MR Imaging Study. *Am J Neuroradiol.* 2010 Jun 1;31(6):1036–41.
26. Perucho J, Casarejos MJ, Gómez A, Ruíz C, Fernández-Estevéz MÁ, Muñoz MP, et al. Striatal infusion of glial conditioned medium diminishes huntingtin pathology in r6/1 mice. *PloS One.* 2013;8(9):e73120.
27. Rüb U, Hentschel M, Stratmann K, Brunt E, Heinsen H, Seidel K, et al. Huntington’s Disease (HD): Degeneration of Select Nuclei, Widespread Occurrence of Neuronal Nuclear and Axonal Inclusions in the Brainstem. *Brain Pathol Zurich Switz.* 2014 Apr;24(3):247–60.
28. Victorson D, Carlozzi NE, Frank S, Beaumont JL, Cheng W, Gorin B, et al. Identifying Motor, Emotional-Behavioral, and Cognitive Deficits that Comprise the Triad of HD Symptoms from Patient, Caregiver, and Provider Perspectives. *Tremor Hyperkinetic Movements New York N.* 2014;4:224.
29. Gonzalez V, Cif L, Biolsi B, Garcia-Ptacek S, Seychelles A, Sanrey E, et al. Deep brain stimulation for Huntington’s disease: long-term results of a prospective open-label study. *J Neurosurg.* 2014 Apr 4;

30. Cath DC, Hedderly T, Ludolph AG, Stern JS, Murphy T, Hartmann A, et al. European clinical guidelines for Tourette Syndrome and other tic disorders. Part I: assessment. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2011 Apr;20(4):155–71.
31. Bloch MH, Leckman JF. Clinical course of Tourette syndrome. *J Psychosom Res*. 2009 Dec;67(6):497–501.
32. Pullen SJ, Wall CA, Lee KH, Stead SM, Klassen BT, Brown TM. Neuropsychiatric Outcome of an Adolescent Who Received Deep Brain Stimulation for Tourette’s Syndrome. *Case Reports Neurol Med* [Internet]. 2011 [cited 2014 May 21];2011. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3420565/>
33. Kojovic M, Cordivari C, Bhatia K. Myoclonic disorders: a practical approach for diagnosis and treatment. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011 Jan;4(1):47–62.
34. Anouti A, Koller WC. Tremor disorders. Diagnosis and management. *West J Med*. 1995 Jun;162(6):510–3.
35. Deuschl G, Bain P. Klassifikation des Tremors. *Aktuelle Neurol*. 2002 Aug;29(6):273–81.
36. Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 1998;13 Suppl 3:2–23.
37. Reiser M, Kuhn F-P, Debus J. *Duale Reihe Radiologie*. Georg Thieme Verlag; 2011. 747 p.
38. Reutern G-M von, Büdingen HJ von, Kaps M. *Ultraschalldiagnostik der hirnersorgenden Arterien: Dopplersonographie der extra- und intrakraniellen Arterien; 39 Tabellen*. Thieme; 2000. 339 p.
39. Berg D, Steinberger JD, Warren Olanow C, Naidich TP, Yousry TA. Milestones in magnetic resonance imaging and transcranial sonography of movement disorders. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2011 May;26(6):979–92.
40. Stockner H. *Transkranielle sonographie des Hirnparenchyms*. *Wien Klin Wochenschr*. 2010 Jan;
41. Behnke S, Schroeder U, Dillmann U, Buchholz HG, Schreckenberger M, Fuss G, et al. Hyperechogenicity of the substantia nigra in healthy controls is related to MRI changes and to neuronal loss as determined by F-Dopa PET. *Neuroimage*. 2009 Oct 1;47(4):1237–43.
42. De la Fuente-Fernández R. Role of DaTSCAN and clinical diagnosis in Parkinson disease. *Neurology*. 2012 Mar 6;78(10):696–701.
43. Urban PP. *Erkrankungen des Hirnstamms: Klinik, Diagnostik, Therapie ; mit 43 Tabellen*. Schattauer Verlag; 2009. 354 p.
44. Schicha H, Schober O, Dietlein M. *Nuklearmedizin: Basiswissen und klinische Anwendung*. Stuttgart: Schattauer; 2012.
45. Van Heertum RL, Tikofsky RS, Ichise M, Ovid Technologies I. *Functional cerebral SPECT and PET imaging*. Philadelphia, Pa.: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.

46. W P, T B. SPECT in der Diagnostik von Parkinson-Syndromen. *J Für Neurol Neurochir Psychiatr.* 2004 Jun 28;5(2):9–20.
47. Doepp F, Plotkin M, Siegel L, Kivi A, Gruber D, Lobsien E, et al. Brain parenchyma sonography and 123I-FP-CIT SPECT in Parkinson's disease and essential tremor. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2008 Feb 15;23(3):405–10.
48. Spiegel J, Hellwig D, Möllers M-O, Behnke S, Jost W, Fassbender K, et al. Transcranial sonography and [123I]FP-CIT SPECT disclose complementary aspects of Parkinson's disease. *Brain J Neurol.* 2006 May;129(Pt 5):1188–93.
49. Benamer TS, Patterson J, Grosset DG, Booij J, de Bruin K, van Royen E, et al. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [123I]-FP-CIT SPECT imaging: the [123I]-FP-CIT study group. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2000 May;15(3):503–10.
50. Kägi G, Bhatia KP, Tolosa E. The role of DAT-SPECT in movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010 Jan 1;81(1):5–12.
51. Catafau AM, Tolosa E. Impact of dopamine transporter SPECT using 123I-Ioflupane on diagnosis and management of patients with clinically uncertain parkinsonian syndromes. *Mov Disord.* 2004;19(10):1175–82.
52. Martínez-Martín P, Rodríguez-Blázquez C, Forjaz MJ, Álvarez-Sánchez M, Arakaki T, Bergareche-Yarza A, et al. Relationship between the MDS-UPDRS domains and the health-related quality of life of Parkinson's disease patients. *Eur J Neurol.* 2014 Mar 1;21(3):519–24.
53. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord.* 2008 Nov 15;23(15):2129–70.
54. Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stebbins GT, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Mov Disord.* 2007 Jan 1;22(1):41–7.
55. Stacy MA, Elble RJ, Ondo WG, Wu S-C, Hulihan J. Assessment of interrater and intrarater reliability of the Fahn–Tolosa–Marin Tremor Rating Scale in essential tremor. *Mov Disord.* 2007 Apr 30;22(6):833–8.
56. Mostile G, Giuffrida JP, Adam OR, Davidson A, Jankovic J. Correlation between Kinesia system assessments and clinical tremor scores in patients with essential tremor. *Mov Disord.* 2010 Sep 15;25(12):1938–43.
57. Comella CL, Leurgans S, Wu J, Stebbins GT, Chmura T. Rating scales for dystonia: A multicenter assessment. *Mov Disord.* 2003 Mar 1;18(3):303–12.
58. Jost WH, Hefter H, Stenner A, Reichel G. Rating scales for cervical dystonia: a critical evaluation of tools for outcome assessment of botulinum toxin therapy. *J Neural Transm.* 2013 Mar;120(3):487–96.
59. Ressler P, Skoloudík D, Hlustík P, Kanovský P. Hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease. *J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging.* 2007 Apr;17(2):164–7.

60. Weise D, Lorenz R, Schliesser M, Schirbel A, Reiners K, Classen J. Substantia nigra echogenicity: A structural correlate of functional impairment of the dopaminergic striatal projection in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2009 Aug 15;24(11):1669–75.
61. Bouwmans AEP, Vlaar AMM, Mess WH, Kessels A, Weber WEJ. Specificity and sensitivity of transcranial sonography of the substantia nigra in the diagnosis of Parkinson's disease: prospective cohort study in 196 patients. *BMJ Open.* 2013;3(4).
62. Berg D, Siefker C, Becker G. Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. *J Neurol.* 2001 Aug;248(8):684–9.