

---

# Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung .....	3
Summary .....	5
2. Einleitung .....	7
3. Methode .....	11
3.1 <i>Patienten- und Normalkollektiv</i> .....	11
3.1.2 Parkinson-Patienten .....	11
3.1.3 Kontrollen mit Hyperechogenität der SN .....	12
3.1.4 Kontrollen ohne Hyperechogenität der SN .....	13
3.2 <i>Untersuchungen</i> .....	14
3.2.1 Untersuchungsmaterialien .....	14
3.2.2 Ablauf der Untersuchungen .....	14
3.2.3 Kernspintomographie .....	14
3.2.4 Transkranielle Hirnparenchymsonographie (TCD) .....	18
3.2.5 Klinische Untersuchung .....	20
3.3 <i>Kontrolle der Qualität der Messungen, Datenbearbeitung und         Datenauswertung</i> .....	21
3.3.1 Kontrolle der Qualität der Aufzeichnung .....	21
3.3.2 Datenbearbeitung .....	22
3.3.3 Datenauswertung .....	22
3.3.4 Statistische Analyse .....	24
4. Ergebnisse .....	25
4.1 <i>Analyse der T2*-Zeiten</i> .....	25
4.1.1 Analyse der T2*-Zeiten bei Parkinson-Patienten .....	25
4.1.2 Analyse der T2*-Zeiten bei gesunden Probanden mit Hyperechogenität der Substantia nigra .....	27
4.1.3 Analyse der T2*-Zeiten bei gesunden Kontrollen .....	28
4.2 <i>Vergleich der T2*-Zeiten der Kollektive</i> .....	29
4.2.1 Auswahl der zum Vergleich herangezogenen T2*-Zeiten und Differenzen .....	29
4.2.2 Vergleich der T2*-Zeiten der Substantia nigra von Parkinsonpatienten, gesunden Probanden mit Hyperechogenität und Kontrollen .....	30
4.2.3 Vergleich der T2*Zeiten der Substantia nigra von schwerer und leichter betroffenen Parkinson Patienten nach Hoehn&Yahr .....	33

---

4.2.4	Vergleich der T2*-Zeiten des Marklagers von Parkinson Patienten, gesunden Probanden mit Hyperechogenität und Kontrollen .....	35
4.2.5	Vergleich der T2*-Zeiten des Marklagers von schwerer und leichter betroffenen Patienten nach Hoehn&Yahr .....	36
4.3	<i>Vergleich der Differenz der T2*-Zeiten von Marklager und Substantia nigra in den drei Kollektiven.....</i>	37
4.3.1	Vergleich der Differenzen der T2*-Zeiten von Marklager und SN bei schwerer und leichter betroffenen Parkinsonpatienten nach Hoehn&Yahr .....	39
4.4	<i>Korrelation der Differenz der T2*-Zeiten aus Marklager und Substantia nigra mit dem Krankheitsstadium nach Hoehn&amp;Yahr</i>	41
4.5	<i>Zusammenfassung der Ergebnisse.....</i>	42
5.	Diskussion .....	43
5.1	<i>Methodische Aspekte .....</i>	43
5.1.1	Transkranielle Hirnparenchymsonographie und Patientenkollektive .....	43
5.1.2	Magnetresonanztomographie.....	45
5.1.3	Auswahl der MR-Sequenz.....	46
5.2	<i>Interpretation und Diskussion der Ergebnisse .....</i>	49
5.2.1	T2*-Zeiten der Substantia nigra.....	49
5.2.2	T2*-Zeiten des Marklagers .....	51
5.2.3	Differenz der T2*-Zeiten aus Substantia nigra und Marklager .....	53
5.3	<i>Mögliche pathophysiologische Korrelate .....</i>	54
5.4	<i>Schlussfolgerung.....</i>	57
6.	Literaturverzeichnis.....	59
7.	Danksagung.....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
8.	Lebenslauf .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>

---

# 1. Zusammenfassung

Zielsetzung dieser Arbeit war es herauszufinden, ob sich die bei Parkinson-Patienten vorhandenen Veränderungen der Substantia nigra mittels T2\*-gewichteter Magnetresonanztomographie erfassen und für diagnostische Zwecke nutzen lassen. Ein weiterer Untersuchungsaspekt waren Veränderungen des Marklagers bei Parkinson-Patienten und deren möglicher diagnostischer Wert.

Wir untersuchten 18 Parkinson-Patienten, von denen 7 schwerer (Hoehn & Yahr >2) und 11 leichter (Hoehn & Yahr ≤ 2) betroffen waren, sowie 32 gesunde Probanden. Die Gruppe der Gesunden unterteilten wir in Personen, bei denen man eine Hyperechogenität der Substantia nigra in der transkranialen Sonographie finden konnte (n=18) und Personen, die dieses Merkmal nicht aufwiesen (n=14). Alle Parkinson-Patienten zeigten eine Hyperechogenität der Substantia nigra. Bei jedem Patienten wurden im MRT 16 Echos aufgenommen aus denen eine T2\*-Zerfallskurve berechnet wurde. Mittels einer Software konnte über eine ROI (Region of Interest) die T2\*-Zeit an beliebigen Stellen berechnet werden. Es wurden in der Substantia nigra und im Marklager jeweils 3 Messpunkte pro Seite ausgewertet. Wir verglichen die gemittelten Werte für Marklager und SN zwischen sowie innerhalb der verschiedenen Gruppen. Zusätzlich wurde die Differenz der Werte aus beiden Regionen verglichen.

Innerhalb der Gruppe der Parkinson-Patienten waren die T2\*-Zeiten der Substantia nigra bei schwerer betroffenen Patienten signifikant kürzer als bei leichter Betroffenen. Im Vergleich zu den Kontrollen mit Hyperechogenität waren die T2\*-Zeiten der Substantia nigra ebenfalls kleiner, allerdings statistisch nicht signifikant. Weder die Gruppe der Parkinson-Patienten noch die Kontrollgruppe mit Hyperechogenität konnte statistisch von der Kontrollgruppe ohne Hyperechogenität abgegrenzt werden

Im Marklager zeigte sich innerhalb der Gruppe der Parkinson-Patienten ein Anstieg der T2\*-Zeiten, der das Signifikanzniveau allerdings nicht erreichte. Im Vergleich zu den Kontrollgruppen mit und ohne Hyperechogenität waren die T2\*-Zeiten des Marklagers ebenfalls verlängert, allerdings nicht signifikant. Beim

Vergleich gegen die zusammengefassten Kontrollgruppen, die sich in den T2\*-Zeiten im Marklager untereinander nicht unterschieden, waren die T2\*-Zeiten bei Parkinson-Patienten signifikant verlängert.

Innerhalb der Gruppe der Parkinson-Patienten war die Differenz aus den T2\*-Zeiten von Substantia nigra und Marklager bei schwerer betroffenen Patienten signifikant größer als bei leichter Betroffenen. Die Differenz korrelierte außerdem mit dem Krankheitsstadium nach Hoehn & Yahr. Im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Hyperechogenität war die Differenz ebenfalls signifikant größer. Die Kontrollgruppe ohne Hyperechogenität im Vergleich zur Gruppe der Parkinson-Patienten, sowie die Kontrollgruppe ohne Hyperechogenität im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Hyperechogenität zeigten im Bezug auf die Differenz der T2\*-Zeiten von Marklager und SN keinen signifikanten Unterschied.

Die Ergebnisse zeigen, dass die T2\*-gewichtete Magnetresonanztomographie in der Lage ist Veränderungen zwischen den einzelnen Gruppen, sowie innerhalb der Gruppe der Parkinson-Patienten darzustellen. Unter isolierter Betrachtung einzelner T2\*-Werte war es uns aber nicht sicher möglich Patienten von gesunden Kontrollpersonen zu unterscheiden. Somit ist die T2\*-Relaxometrie, in der von uns angewandten Form, mehr als eine zusätzliche Option in der Diagnostik des Morbus Parkinsons zu sehen. Ein interessanter Aspekt jedoch ist die nur bei Parkinson-Patienten vorkommende Verlängerung der T2\*-Zeiten im Marklager, die eventuell ein krankheitsspezifisches Korrelat darstellt und sich nach eingehender Untersuchung in Zukunft als nützlich in der Differenzierung der frühen Krankheitsstadien zeigen könnte sowie zur Abgrenzung der atypischen Parkinsonsyndrome.

# 1. Summary

The purpose of this dissertation was to find out, whether alterations that patients with Parkinson's disease show in the Substantia Nigra (SN) in T2\* magnetic resonance imaging, can be useful in diagnosis of IPD, which is until now mainly a clinical diagnosis. An further aspect were changes in the white matter of the brain of Parkinson patients and the potential diagnostic use.

18 patients with IPD and 32 healthy subjects were included into this study. 11 patients were in early stages of the disease (Hoehn & Yahr  $\leq 2$ ) and 7 in an advanced stage (Hoehn & Yahr  $>2$ ). The healthy probands were parted into two groups according to their SN signal intensity on TCS, with 18 probands showing a distinct hyperechogenic SN (extension of hyperechogenic signals of the SN  $> 0,2\text{cm}^2$ ) and 14 probands without that characteristic. All patients with IPD were found to have hyperechogenicity of the SN greater than  $0,2\text{cm}^2$ . On each patient as well as on each healthy proband cranial MR examination was performed on a 1.5 Tesla Siemens-Sonata MR-Scanner using a standard CP head array coil (Siemens AG). All were examined by using a magnetic resonance T2\*-relaxometry with 16 echoes (TE 22 ms, 44 ms, 66 ms, ...352 ms; TR 4350 ms). 12 coronar slices each of 1,5 mm thickness were positioned parallel to the brain stem. T2\*-time was calculated by a proprietary software that allowed the positioning of a region of interest (ROI) with the size of 3x3 respective 5x5 pixels manually at the any point of the brain. T2\*-times of three different points of measurement of the SN and the white matter on both hemispheres were calculated. Averaged values of SN and white matter were compared between each group. In addition the difference of the T2\*-time of the SN and the white matter were calculated and compared between the groups.

Patients with IPD in progressed stage of the disease showed significantly lower T2\*-times of the SN than patients in an early stage. Compared to healthy subjects with hyperechogenicity of the SN, there were found lower T2\*-times as well, but without being statistically significant. Neither the group of patients with IPD nor the group of healthy subjects with hyperechogenicity of the SN could be

distinguished from the group of healthy subjects without hyperechogenicity of the SN.

T2\*-times of the white matter in patients with IPD were significantly higher than in healthy subjects. The highest values were found in patients in a progressed stage of the disease.

The difference of the T2\*-times of the SN and the T2\*-times of the white matter were significantly longer in IPD-patients in advanced stages of the disease than in patients in early stages. The calculated difference correlated with the stage (Hoehn & Yahr) of the disease. Compared to the group of the healthy subjects with hyperechogenicity, the difference was also significantly greater.

The group of healthy probands without hyperechogenicity compared to the patients with IPD, as well as the group without hyperechogenicity compared to the group of healthy subjects with markable hyperechogenicity, there was no significant difference in T2\* times neither in the white matter nor in the SN.

Results showed that T2\* weighted MRI is able to detect differences between the specified groups, as well as in between the Patients with PD's. Considering T2\* times only, it was not possible to differentiate PD's patient from healthy probands without failures. Consequently T2\*-relaxometry is to be seen rather as an additional diagnostic option more than a definite diagnostic method.

An interesting aspect is yet the only in PD's patients found longer T2\* relaxation times in the white matter which might be a specific finding for PD. There may be a future possibility, after further investigation, in the use of differentiation of early stages of PD, as well as in discrimination of atypical Parkinson- syndromes.

---

## 2. Einleitung

Das Parkinsonsyndrom besteht aus einer variablen Kombination der klinischen Symptome Rigor, Tremor und Bradykinese, sowie einer charakteristischen Störung des Gangbildes und der Körperhaltung. Der Morbus Parkinson ist eine chronisch-progrediente Erkrankung, die mit einer Degeneration dopaminhaltiger Neurone in verschiedenen Regionen des Gehirns einhergeht. Für die Symptome wird hauptsächlich der Untergang der Nervenzellen der pigmentierten Pars compacta der Substantia nigra und des Locus coeruleus im Mittelhirn verantwortlich gemacht. Es konnte gezeigt werden, dass erste motorische Defizite auftreten, wenn mindestens 60 % der Neurone der Substantia nigra degeneriert sind und der Dopamingehalt der Substantia nigra um mindestens 80 % oder mehr verringert ist (BERNHEIMER et al., 1973).

Die Erkrankung kann nach LANGSTON und KOLLER (1992) in 3 Stadien eingeteilt werden:

Phase 1, in der keine Erkrankung vorliegt und der Zelluntergang in der Substantia nigra den einer Vergleichsgruppe nicht überschreitet; wohl aber eine Disposition gegeben ist. Phase 2, die frühe prädiagnostische Phase, in der das Ausmaß des Neuronenverlustes das einer Vergleichsgruppe überschreitet, die motorischen Symptome aber fehlen oder für die Diagnose eines Morbus Parkinson nicht ausreichen. Es können in diesem Stadium aber andere Symptome, wie affektive Störungen, Riechstörungen oder leichte motorische Defizite, wie z.B. asymmetrische Hypokinesen auftreten. Phase 3, in der, aufgrund der Neuronendegeneration der Substantia nigra von mindestens 60% und dem damit einhergehenden Abfall der Dopaminkonzentration auf unter 80% des Normgehalts, die motorischen Symptome so ausgeprägt sind, dass es die Diagnose eines Morbus Parkinson zulässt. Analog gibt es eine Reihe weiterer Klassifikationen, zum Beispiel anhand der histopathologischen Veränderungen des Gehirns (BRAAK et al., 2003), auf welche später eingegangen wird. Klinisch ist die Einteilung nach Hoehn & Yahr gebräuchlich.

In Studien von GIBB et al. (1986) zeigten sich bei 10% der über 60 Jährigen histopathologische Korrelate der Phase 2. Bei ihnen konnten Lewy-Körperchen im Bereich der Substantia nigra und ein vermehrter Untergang pigmentierter

---

Neurone nachgewiesen werden, ohne dass zu Lebzeiten manifeste Symptome eines Morbus Parkinson aufgetreten waren.

Die Entwicklung moderner, hochauflösender Ultraschallgeräte zum Ende des 20. Jahrhunderts ermöglichte eine unkomplizierte und günstige in-vivo Diagnostik des Hirnparenchyms. So zeigte als Erste die Arbeitsgruppe von BECKER et al. (1995), dass mittels TCD eine Signalalteration der Substantia nigra nachweisbar ist. Es lässt sich bei circa 90 % der Parkinson-Patienten eine Hyperechogenität der Substantia nigra mittels TCD feststellen. Diese Ergebnisse wurden später unabhängig von anderen Arbeitsgruppen bestätigt (BERG et al., 1999). BERG et al. (2002) konnten dieselbe Signalalteration der Substantia nigra in einer Querschnittstudie bei ungefähr 9 % der gesunden Bevölkerung finden. In einer anderen Studie von BERG et al. (2001) konnte eine mögliche klinische Relevanz der Hyperechogenität der Substantia nigra aufgezeigt werden. So waren bei über 60-jährigen Probanden mit auffälliger Signalalteration der SN, häufiger Zeichen von asymmetrischer Hypokinese, Gangverlangsamung oder Hypomimie, die nicht den diagnostischen Kriterien eines Morbus Parkinson entsprachen, zu finden als in einer Kontrollgruppe. Bei ungefähr 60% dieser Probanden war die [(18F)]-Dopa-Aufnahme in der PET der Substantia nigra verringert.

Bei post mortem Untersuchungen von Patienten mit Hyperechogenität der Substantia nigra, bei denen kein Morbus Parkinson bestand konnte ein erhöhter Eisengehalt, erhöhte Werte für L- und H-Ferritin sowie erniedrigte Werte von Neuromelanin in der Substantia nigra gefunden werden (ZECCA et al., 2005). Diese Ergebnisse entsprechen denen, die auch bei Parkinson-Patienten gefunden wurden.

Die Werte für Eisen sowie L/H-Ferritin in der Substantia nigra korrelierten mit der gemessenen Signalalteration der Substantia nigra. Die Signalalteration stellt bei Parkinsonpatienten einen möglichen Biomarker dar und bei Gesunden möglicherweise ein Dispositionsmerkmal. Die Autoren schließen jedoch andere Ursachen der Hyperechogenität im TCD, die auch Teil der Pathogenese des Morbus Parkinson sein könnten, nicht aus und sehen diese als Gegenstand zukünftiger Untersuchungen.

---

Basierend auf der Hypothese, dass Eisen bei der Pathogenese des Morbus Parkinson eine nicht unerhebliche Rolle spielt sollte die Magnetresonanztomographie (MRT) als weiteres bildgebendes Verfahren hinzugezogen werden. Sie konnte bei der Differenzierung von Gewebe mit erhöhtem Eisengehalt als potentes Verfahren identifiziert werden (BRASS et al., 2006; BARTZOKIS et al., 1995).

In verschiedenen Studien wurden zur Messung T2-gewichtete Aufnahmen verwendet, welche sich nach BRASS et. al (2006) gut zur Darstellung eisenhaltigen Gewebes eignen. Die Studien ergaben zum Teil unterschiedliche Ergebnisse. So konnten BRAFFMANN et al. (1989) sowie ANTONINI et al. (1993) keinen Unterschied zwischen Parkinson-Patienten und einer Kontrollgruppe sowie keinen Zusammenhang zur Schwere der Erkrankung feststellen. Beide berichteten aber über eine Verkürzung von T2-Zeiten in der Substantia nigra bei Parkinson Patienten. ATASOY et al. (2004) fanden hingegen einen Zusammenhang der Hypointensitäten der Substantia nigra mit klinischen Scores.

KRAFT et. al (2002) konnten mittels so genannter Gradient-Echo-Sequenzen (T2\*-gewichtete) zwischen Parkinson-Patienten und Patienten mit einer Multisystematrophie vom Parkinson-Typ unterscheiden. Sie fanden außerdem eine bessere Darstellung der Hypointensitäten in der T2\*-Gewichtung gegenüber der T2-Gewichtung.

Eine Reihe weiterer Studien konnten mit anderen MRT-Techniken ebenfalls Veränderungen feststellen. So fanden HUTCHINSON et. al (2000) durch eine Kombination mehrerer unterschiedlicher MRT-Aufnahmen unter Bildung eines visuellen Scores einen signifikanten Korrelation mit der Schwere der Parkinsonerkrankung.

Die Tatsache, dass ein Teil der gesunden Bevölkerung im TCD eine Hyperechogenität aufweist (BERG et al., 2002) und diese analog den Parkinson-Patienten mit erhöhten Eisen-Werten einhergeht, könnte ein Grund gewesen sein, dass ältere MRT-Studien nicht zwischen Parkinsonpatienten und Gesunden unterscheiden konnten. Dies könnte auf den Einschluss von Kontrollen mit erhöhten Eisen-Werten zurückzuführen sein. Aus diesem Grund wählten wir einen Studienansatz, in dem wir zwischen Kontrollen mit und ohne

Hyperechogenität im TCD unterschieden. Es wurden von die T2\*-gewichtete Magnetresonanztomographie genutzt.

Zielsetzung war es, herauszufinden, ob mittels der T2\*-gewichteten MRT ein Unterschied zwischen Kontrollen mit und ohne Hyperechogenität der SN, und zwischen Kontrollen und Parkinson-Patienten zu finden ist.

Folgende Fragestellungen wurden von uns im Einzelnen untersucht:

- Unterscheiden sich die T2\*-Zeiten der Substantia nigra von Parkinson-Patienten, gesunden Probanden mit auffälliger Substantia nigra und Kontrollen
- Unterscheiden sich die T2\*-Zeiten des Marklagers von Parkinson-Patienten, gesunden Probanden mit auffälliger Substantia nigra und Kontrollen
- Besteht eine Korrelation zwischen den Ergebnissen der MRT-Untersuchung und den klinischen Scores

### **3. Methode**

Bei Studienkonzeption wurde die Ethikkommission der Universität des Saarlands informiert und ein entsprechendes Votum eingeholt. Alle Patienten nahmen freiwillig und nach ausführlicher Information und Aufklärung über die Art und Zielsetzung der Untersuchungen teil.

#### **3.1 *Patienten- und Normalkollektiv***

An unseren Untersuchungen, die zwischen Januar und August 2004 stattfanden, nahmen 18 Parkinsonpatienten teil, von denen 7 Patienten schwerer (Hoehn & Yahr > II) und 11 leichter (Hoehn & Yahr I und II) betroffen waren. Alle Patienten hatten im transkraniellen Ultraschall eine auffällige Echogenität. Ebenfalls untersuchten wir 18 gesunde Personen mit auffälliger Echogenität der Substantia nigra und 14 gesunde Patienten mit unauffälligem transkraniellem Ultraschallbild. Die teilnehmenden Personen wurden über die Untersuchung, ihren Ablauf und Zweck aufgeklärt und mussten ihr Einverständnis erklären.

##### **3.1.2 Parkinson-Patienten**

Das Patientenkollektiv bestand aus 9 Frauen und 9 Männern. Die Parkinsonpatienten, die zwischen 47 und 81 Jahren alt waren, wurden mittels des Magnetresonanztomographen und des transkraniellen Ultraschall an bestimmten Tagen in der Neurologische Klinik der Universität des Saarlandes untersucht. Das mittlere Alter betrug 66,6 Jahre mit einer Standardabweichung von 8,3 Jahren.

Als Untersuchungsteilnehmer wurden sowohl Parkinsonpatienten vom Äquivalenz- bzw. akinetisch-rigiden Typ als auch Tremordominanztyp ausgewählt.

**Tabelle 1 : Übersicht der Parkinsonpatienten mit Schweregradeinteilung nach Höhn & Jahr bzw. UPDRS (s. Kap. 3.2.2).**

Patient	Alter	Hoehn & Jahr	UPDRS 3
I.K.(w)	47	2	23
J.P.(m)	63	2	21
R.G.(w)	74	1,5	17
H.S.(m)	74	1,5	16
G.M.(m)	60	1	18
H.S.(w)	61	1,5	12
K.L.(m)	68	1,5	10
I.S.(w)	68	1,5	12,5
H.H.(m)	67	2	21
I.H.(w)	73	2	23
H.M.(w)	57	1	3,5
K.M.(m)	68	3	31
E.B.(w)	77	4	41
E.W.(m)	65	3	41
A.S.(m)	81	4	37
I.W.(w)	58	2,5	22
W.H.(m)	74	3	25
I.H.(w)	64	4	62

Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war, dass bei den Patienten ein gesichertes idiopathisches Parkinsonsyndrom und außerdem keine weiteren neurologischen Erkrankungen vorlagen. Weiterhin mussten die Patienten im TCD eine Hyperechogenität der SN aufweisen. Als auffällig wurden Patienten eingestuft, die im Bereich der Substantia Nigra eine mindestens 0,2 cm<sup>2</sup> große Hyperechogenität aufwiesen (BEHNKE et al., 2004).

### 3.1.3 Kontrollen mit Hyperechogenität der SN

Das Kollektiv der gesunden Probanden bestand aus 14 Männern und 4 Frauen, die zwischen 38 und 67 Jahren alt waren. Das mittlere Alter betrug 58 Jahre mit einer Standardabweichung von 8,5 Jahren.

Probanden die in diese Studie aufgenommen wurden, durften keine neurologischen Erkrankungen haben, welche die MRT-Aufnahme hätten beeinflussen können, ferner mussten sie im TCD eine auffällige Echogenität aufweisen.

**Tab.2 : Kontrollgruppe mit auffälliger SN**

Patient	Alter	Größe der Echogenität in cm <sup>2</sup>	
		links	rechts
G.N.(w)	65	0,23	0,22
R.S. (m)	75	0,21	0,24
K.W.(m)	65	0,26	0,21
I.M.(w)	63	0,24	0,2
H.F.(m)	49	0,26	0,23
P.B. (w)	38	0,23	0,22
M.H. (w)	53	0,22	0,24
HD.W.(m)	52	0,26	0,2
R.K.(m)	66	0,23	0,21
W.W.(m)	61	0,26	0,29
M.S.(m)	54	0,29	0,21
W.K.(m)	65	0,22	0,38
KD.B.(m)	55	0,21	0,28
M.F.(m)	53	0,22	0,21
R.G.(m)	54	0,23	0,41
H.G.(m)	55	0,29	0,28
E.K.(m)	67	0,25	0,21
G.M.(m)	56	0,25	0,28

### 3.1.4 Kontrollen ohne Hyperechogenität der SN

Das Kontrollkollektiv setzte sich aus 8 Männern und 6 Frauen, im Alter zwischen 57 und 67 Jahren zusammen, die ebenfalls im Zeitraum zwischen Januar und August 2004 in der Neurologie der Universitätskliniken Homburg untersucht wurden. Das mittlere Alter betrug 61 Jahre und die Standardabweichung 3,1 Jahre. Die Probanden der Kontrollgruppe hatten alle einen unauffälligen TCD sowie keine neurologischen Erkrankungen die eine der durchgeführten Untersuchungen beeinträchtigt hätten.

## **3.2 Untersuchungen**

### **3.2.1 Untersuchungsmaterialien**

Folgende Geräte wurde verwendet bzw. Untersuchungen durchgeführt:

- Magnetresonanztomograph MAGNETOM der Firma Siemens; Feldstärke 1,5 Tesla.
- Sonoline Elegra Farbduplex Sonographie-Gerät der Firma Siemens
- Klinische Untersuchung (UPDRS)

### **3.2.2 Ablauf der Untersuchungen**

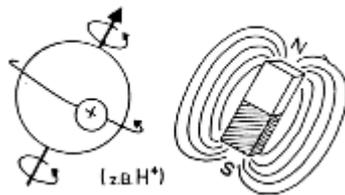
Die Patienten wurden nach Aufklärung über den Ablauf der Studie durch Dr. med. Gerhard Fuß untersucht. Es wurde neben der neurologischen Untersuchung auch ein Befund nach dem UPDRS erhoben, sowie das Stadium der Erkrankung nach Hoehn & Yahr festgestellt.

Danach wurden die Patienten zunächst mittels TCD und MRT untersucht. Die transkranielle Hirnparenchymsonographie wurde durch einen erfahrenen Untersucher der neurologischen Universitätsklinik durchgeführt. Die MRT erfolgte unter ärztlicher Aufsicht und wurde in Klinik für Neuroradiologie in Homburg durchgeführt.

### **3.2.3 Kernspintomographie**

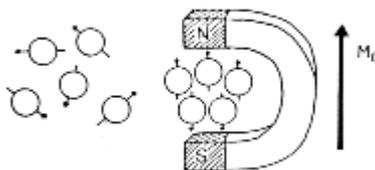
Unter Kernspin versteht man einen Eigendrehimpuls von Atomkernen um ihre Längsachse. Diese Eigenschaft besitzen Atomkerne mit einer ungeraden Zahl an von Protonen und Neutronen. Der im menschlichen Körper am häufigsten

vorkommende Atomkern, der diese Eigenschaften besitzt, ist der Wasserstoffkern ( $H^+$ ).



**Abb1: Die Rotation des Atomkerns induziert ein magnetisches Dipolmoment**

Die Rotation der elektrischen Ladung induziert ein schwaches Magnetfeld, d.h. die Atomkerne stellen kleine Dipole dar. In normaler Materie sind die Kernachsen willkürlich verteilt, sodass nach außen hin die Nettomagnetisierung null beträgt und folglich nicht messbar ist. Bringt man nun Materie in ein starkes externes Magnetfeld, so richten sich die Protonenkerne aufgrund ihres magnetischen Moments entlang dem externen Magnetfeld aus.



**Abb. 2: Normale Materie ohne Nettomagnetisierung und Materie in einem externen Magnetfeld mit der Nettomagnetisierung  $M_0$**

Die Ausrichtung der Kerne kann parallel oder antiparallel erfolgen, wobei aufgrund der energetisch günstigeren Lage mehr Kerne parallel ausgerichtet sind. Durch die ungleiche Verteilung der parallel und antiparallel ausgerichteten Kerne entsteht eine Nettomagnetisierung, die auch als Longitudinalmagnetisierung bezeichnet wird.

Jedoch kann die Ausrichtung der Kerne im Magnetfeld nie vollständig parallel zur Achse des externen Magnetfelds erfolgen, da sich durch die Eigenrotation der Kerne ein Winkel ergibt, unter dem die Kerne um die Achse des externen Magnetfelds rotieren.

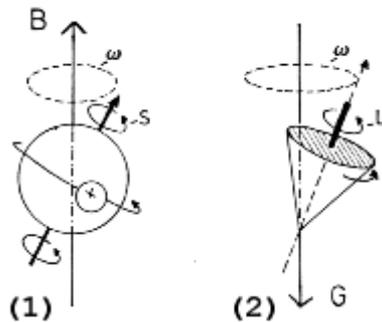


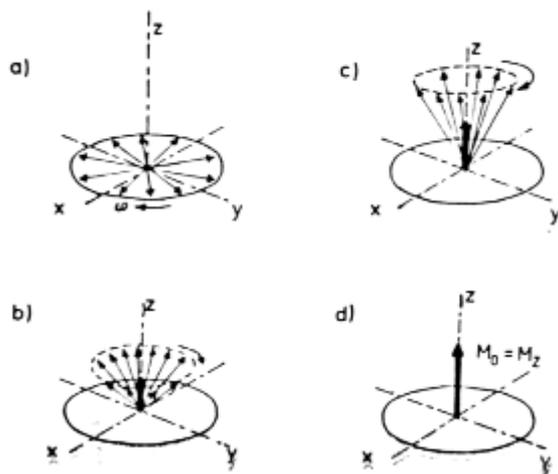
Abb.3 : (1): Protonen mit Spin ( $S$ ) kreiseln mit einer Präzessionsfrequenz ( $\omega$ ) in einem externen Magnetfeld ( $B$ )  
 (2): Analogie zu einem Kreisel mit einem Drehimpuls ( $L$ ) im Gravitationsfeld ( $G$ ) der Erde

Diese Kreiselbewegung bezeichnet man auch als Präzession. Die Geschwindigkeit der Bewegung ist von der Stärke des externen Magnetfelds abhängig.

Durch Einstrahlen eines Hochfrequenzimpulses werden die im externen Magnetfeld ausgerichteten Protonen um 90 (bzw. 180) Grad herausgekippt. Dies ist nur dann möglich, wenn der eingestrahelte Impuls und die Präzessionsfrequenz zueinander passen; sie müssen in Resonanz treten können. Der eingestrahelte Impuls muss also auf die Atomkerne sowie das externe Magnetfeld, welches selbst die Präzessionsfrequenz beeinflusst, abgestimmt sein.

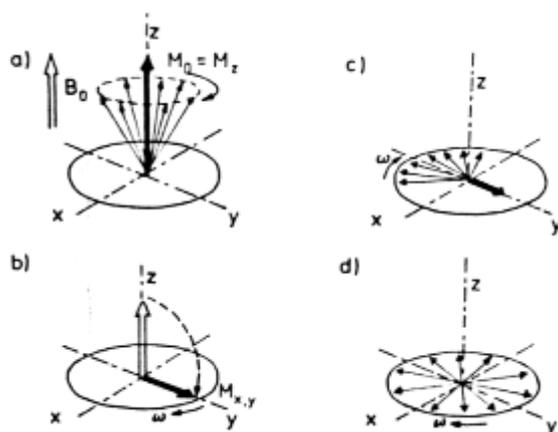
Durch den Hochfrequenzimpuls kippen alle Kerne um 90 Grad aus ihrer Ausgangslage und zusätzlich werden die Präzessionbewegungen der angeregten Kerne synchronisiert; sie befinden sich dann in Phase. Dies hat zur Folge, dass die anfangs bestandene Longitudinalmagnetisierung verschwindet, und eine neue, transversale Magnetisierung auftritt.

Nach Abschalten des Hochfrequenzimpulses bewegen sich die Atomkerne wieder in Richtung ihrer Ausgangslage zurück. Diesen Vorgang bezeichnet man auch als Relaxation. Man kann hier zwei verschiedene Arten der Relaxation unterscheiden; die Longitudinalrelaxation ( $T_1$ ) und die Transversalrelaxation ( $T_2$ ). Beide laufen gleichzeitig und unabhängig voneinander ab.



**Abb.4: Schematische Darstellung der T1-Relaxation**

Die Abbildung 4 verdeutlicht den Vorgang der Longitudinalrelaxation (T1). Bei Einstrahlung des Hochfrequenzimpulses kippen die Kerne aus der z-Achse um 90 Grad ab, die Longitudinalmagnetisierung verschwindet (a). Nach Abschalten des Hochfrequenzimpulses kehren die Kerne wieder in ihre Ausgangslage zurück (b,c). Die Longitudinalmagnetisierung ( $M_0 = M_z$ ) nimmt wieder zu, bis sie ihren Ausgangswert erreicht hat (d).



**Abb.5: Schematische Darstellung der T2-Relaxation**

Die Abbildung 5 zeigt den Vorgang der Transversalrelaxation (T2). Im Ruhezustand besteht eine Longitudinalmagnetisierung ( $M_0 = M_z$ , durch das externe Magnetfeld hervorgerufen); die Transversalmagnetisierung hingegen ist null, da sich die einzelnen magnetischen Momente durch die inkohärente Präzession aufheben (a). Bei Einstrahlen des Hochfrequenzimpulses kippen die Kerne um 90 Grad ab und werden Phasenkohärent; es entsteht eine transversale

---

Magnetisierung ( $M_{x,y}$ ) (b). Nach Abschalten des Hochfrequenzimpulses verlieren die Kerne aufgrund von Wechselwirkungen ihre Kohärenz; die Transversalmagnetisierung nimmt langsam ab (c), bis sich schließlich die einzelnen magnetischen Momente wieder ausgleichen (d).

Die T1-Zeit ist die Zeit, die vergeht, bis ein bestimmter Anteil der Longitudinalmagnetisierung wieder hergestellt ist. Die T2-Zeit ist die Zeit die vergeht bis ein bestimmter Anteil der Transversalmagnetisierung verschwunden ist.

Die von uns verwendeten T2\*-Kurven werden aus mehreren Einzelmessungen mit verschiedenen Echozeiten gewonnen. Die Echozeit ist dabei die Zeit die zwischen Einstrahlen des Hochfrequenzimpulses und Messung der Transversalmagnetisierung vergeht.

Die MRT-Untersuchung wurde mit einem 1,5 Tesla Siemens „Sonata“ Tomographen durchgeführt.

Zur Bestimmung der T2\*-Zeiten wurden von jedem Patienten 16 Echos aufgenommen (TE 22 ms, 44 ms, 66 ms, ... 352 ms; TR 4350 ms), die Voxelgröße betrug 0,45x0,45x1,5 mm. Der Flipwinkel 180°. Es wurden 12 koronare Schichten á 1,5 mm durch den Hirnstamm gelegt.

Die aus den 16 Echos gewonnenen T2\*-Zerfallskurven wurden mit einer Exponentialfunktion gefittet. In einer Region of Interest (ROI) von 3x3 und 5x5 Voxels, die sowohl in die jeweilige SN als auch in verschiedene Stellen im Marklager gesetzt wurde, wurde aus den Fits durch eine algebraische Auflösung die T2\*-Zeit errechnet ;  $T2^* = 1/(-\text{Dämpfungskonstante})$  .

Die so errechneten Bilder wurden mittels einer von Dr.rer. med. Christoph Krick programmierten Software zur T2\*-Relaxometrie ausgewertet.

### **3.2.4 Transkranielle Hirnparenchymsonographie (TCD)**

Zur TCD-Untersuchung wurde das farbkodierte Ultraschallgerät „Elegra“ der Firma Siemens mit einer 2,25 MHz Phased Array Sonde verwendet. Die

Untersuchung wurde durch ein temporales Knochenschallfenster beidseits durchgeführt. Es wurde nach einer Hyperechogenität der Substantia nigra gesucht, indem der mesenzephaler Hirnstamm in axialen Schichten durch das ipsilaterale Schallfenster dargestellt wurde. Die dargestellten Hyperechogenitäten wurden umrandet und planimetrisch ausgemessen (BEHNKE et al., 2002)

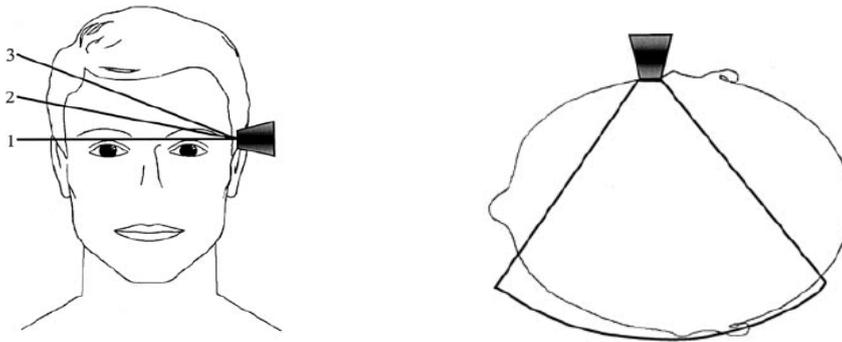


Abb. 6: Schematische Darstellung der Ultraschallmessung des Hirnstamms

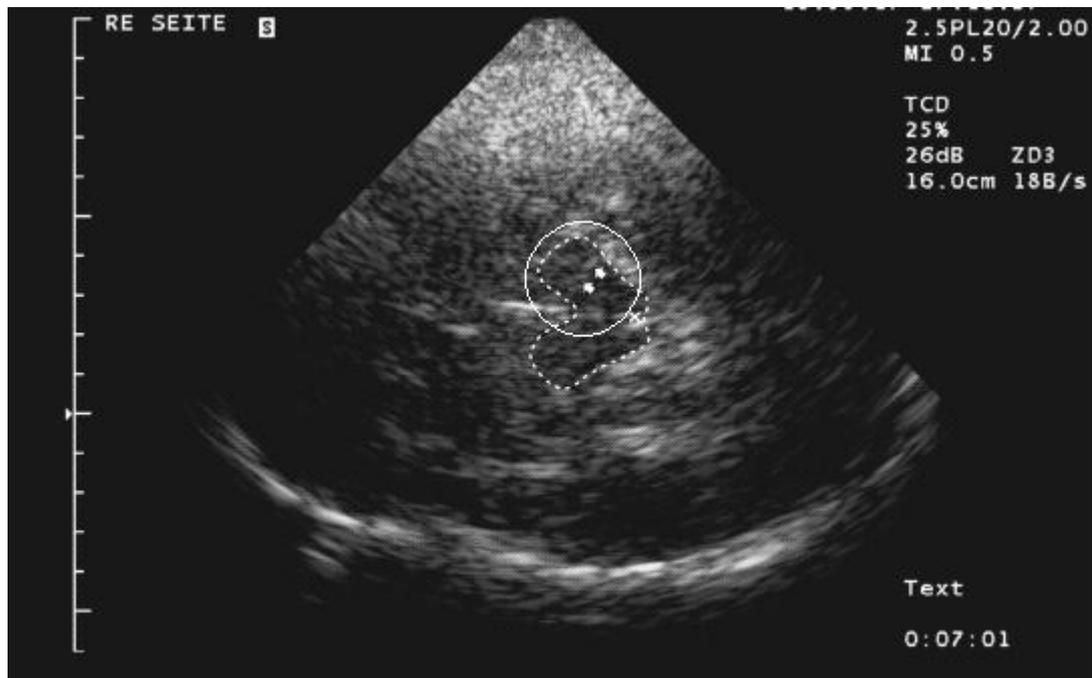


Abb. 7a: Innerhalb des schmetterlingsförmigen Hirnstamm ist die SN allenfalls als schwach echogene Struktur zu erkennen (Pfeile). Hier dargestellt ist ein Normalbefund.

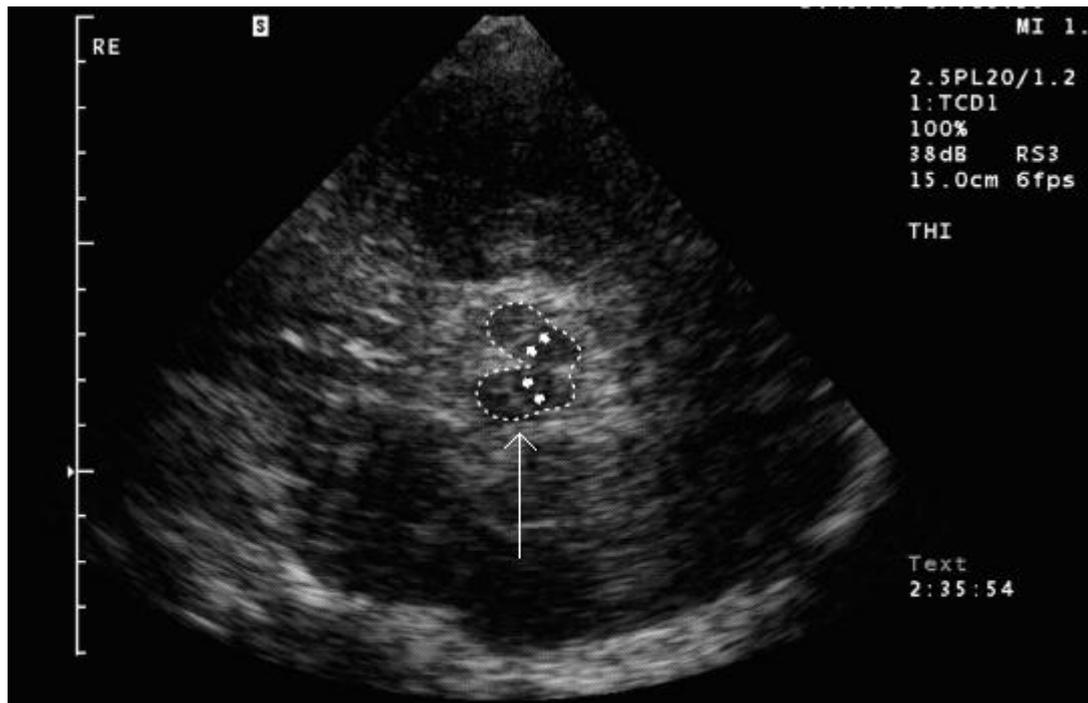


Abb. 7b: Beidseitig deutliches hyperechogenes Signal der SN (Pfeile). Hier dargestellt ist der Befund eines Parkinson-Patienten

### 3.2.5 Klinische Untersuchung

Neben der allgemeinen neurologischen Untersuchung wurden die Patienten nach dem UPDRS untersucht. Die Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) ist eine Skala zur Beurteilung des Parkinson-Syndroms, die aus sechs verschiedenen Teiluntersuchungen besteht. Von uns wurde nur der dritte Teil, der die motorischen Funktionen erfasst, verwendet. Parkinsonpatienten mit einem Score von 0-19 Punkte wurden als leicht-, 20-38 Punkte als mittel- und 39-56 Punkte als schwer betroffen eingeteilt (DILLMANN et al., 1996). Die klinische Untersuchung sowie die Einteilung nach UPDRS erfolgte durch Herrn Dr. med. Gerhard Fuß.

### 3.3 Kontrolle der Qualität der Messungen, Datenbearbeitung und Datenauswertung

#### 3.3.1 Kontrolle der Qualität der Aufzeichnung

Alle aufgezeichneten MRT-Schnittbilder wurden am PC-Bildschirm dargestellt. Hierbei wurde die Qualität der Bilder beurteilt. Bilder von Patienten, die während der Messungen nicht still gelegen hatten, in denen also Unschärfen auftraten, wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

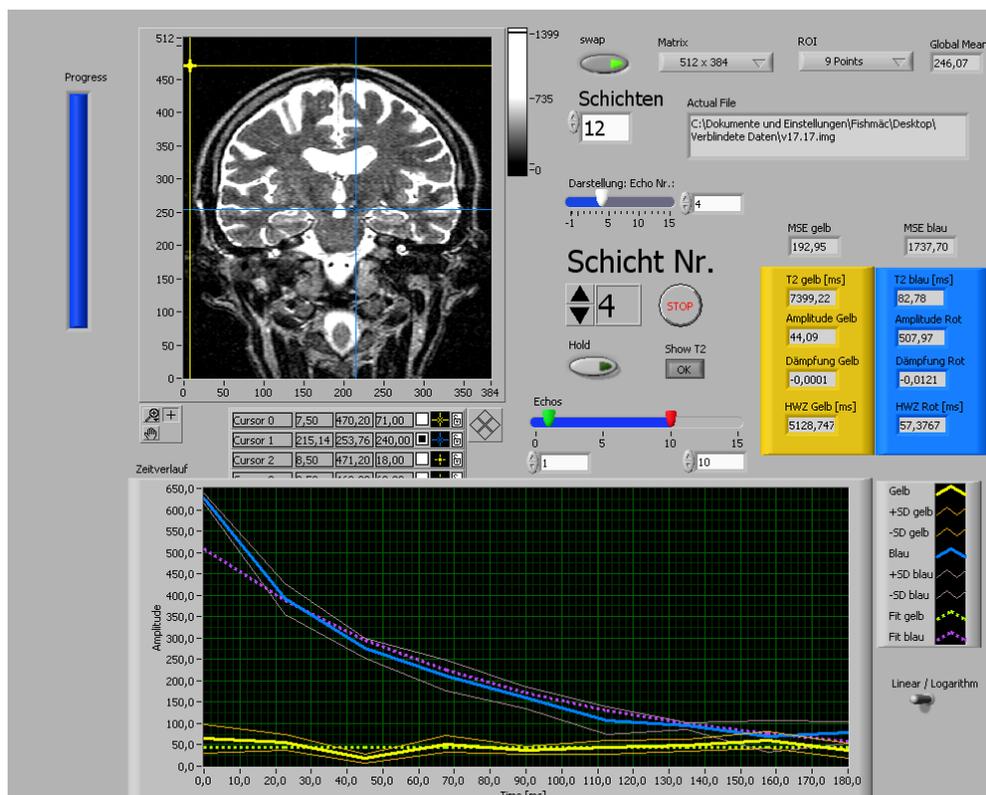


Abb.8: Bildschirmdruck einer Originalaufnahme. Die zu untersuchende Region ist mit dem blauen Fadenkreuz markiert. Auf der rechten Seite im blauen Kasten kann die entsprechende T2\*-Relaxationszeit abgelesen werden.

### 3.3.2 Datenbearbeitung

Die mittels dem MRT aufgezeichneten Daten, die in Form eines spezifischen DICOM-Formats (Siemens-Dicom) vorlagen, wurden mittels der Software *Osiris* umgewandelt werden. Dies erfolgte im ersten Schritt in das internationale DICOM-Format und in einem zweiten schließlich in das später ausgewertete ANALYZE-Format. Alle Schritte wurden für jeden Patienten einzeln ausgeführt.

### 3.3.3 Datenauswertung

Zur Datenauswertung wurde eine auf LabView basierende, von Dr. rer. med. Christoph Krick programmierte Software zur T2\*-Relaxometrie verwendet.

Es wurden bei jedem Patienten entlang der Substantia Nigra beider Seiten 3 Messungen vorgenommen. Die Messpunkte wurden dabei so gesetzt, dass sie gleichweit voneinander entfernt waren und nach anatomischen Gesichtspunkten noch in der Substantia nigra lagen. Das Messinstrument, die *Region of Interest* (ROI) wurde auf 3x3 bzw. 5x5 Punkte eingestellt.

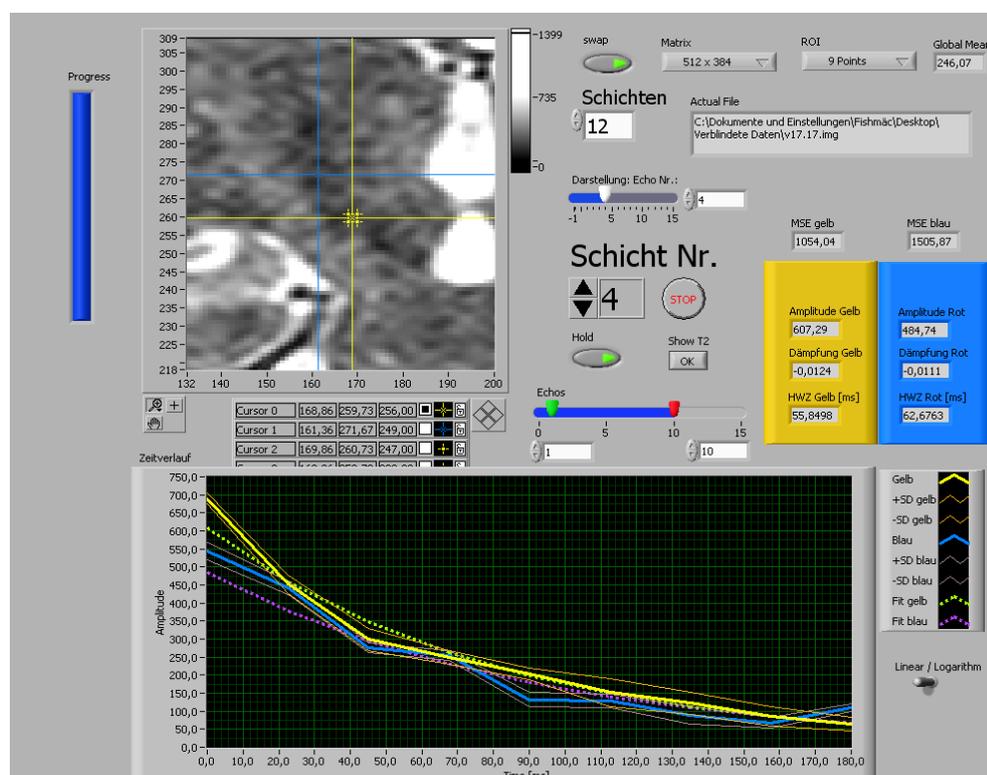
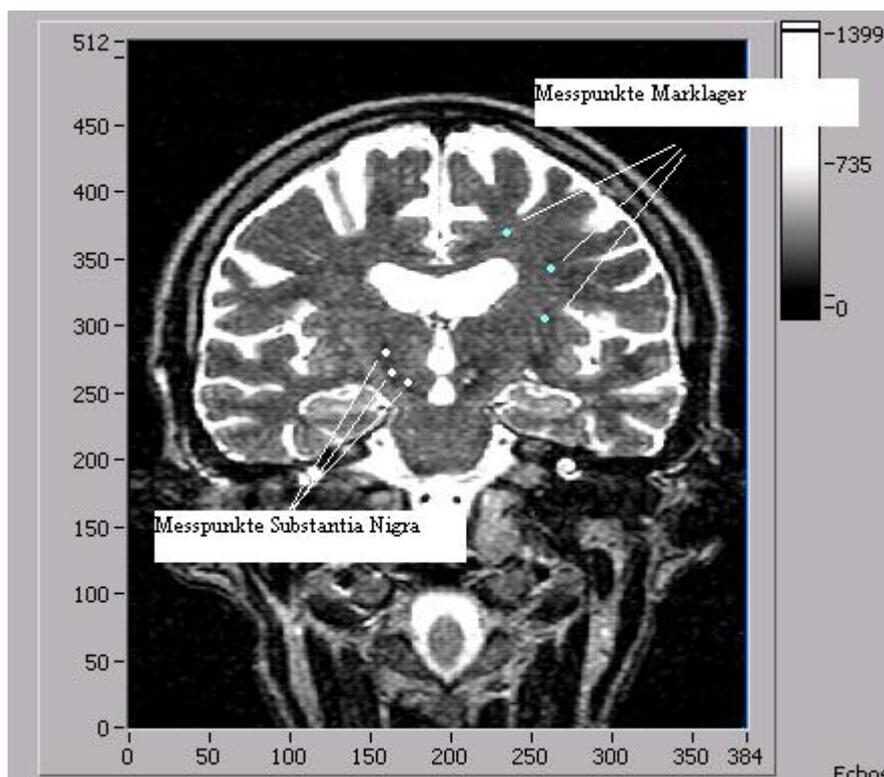


Abb.9: Aufnahme der Substantia Nigra rechts mit zwei Messpunkten.

Ferner wurden bei jedem Patienten 3 Messungen pro Seite im Marklager vorgenommen (ROI 3x3/5x5). Diese wurden nach anatomischen Gesichtspunkten gesetzt; es wurde darauf geachtet kein Kerngebiet der Basalganglien sowie kein Kerngebiet des Kortex zu treffen. Es wurde ein Meßpunkt kranial, ein Messpunkt lateral und ein Messpunkt kaudal des 2. Ventrikel ins Marklager platziert.

Für alle Messungen konnte der beste Bildkontrast in der Echosequenz Nr.4 gefunden werden. Die Schichtnummer variierte je nach Kopflage des jeweiligen Patienten. Das Setzen der ROI erfolgte ohne direkte Kontrolle der T2\*-Zeiten. Diese wurden von der Software erst auf Anforderung ausgegeben.

Die Positionen der Messpunkte sind in folgender Abbildung schematisch dargestellt.



**Abb.10: Schematische Darstellung der Messpunkte in SN und Marklager**

Zusätzlich wurde noch eine Messung unter direkter Sichtkontrolle der T2\*-Zeit in der Substantia nigra vorgenommen. Dabei wurde die ROI so lange in der SN verschoben bis die absolut kürzeste Relaxationszeit der SN gefunden wurde. In den nachfolgenden Abbildungen ist diese Zeit mit dem Zusatz „gesucht“

gekennzeichnet. Die Patientendaten waren auch in der Messung unter direkter Ausgabe der T2\*-Zeiten für den Auswerter verblindet.

### **3.3.4 Statistische Analyse**

Die statistische Analyse wurde mit dem Programm SPSS in der Version 14.0 unter Enger Zusammenarbeit mit Dr. rer. med. Christoph Krick durchgeführt. Zur Analyse wurden der Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben, der t-Test für unverbundenen Stichproben sowie die Korrelation nach Pearson verwendet. Statistische Signifikanz wurde bei einem p-Wert von  $<0,05$  angenommen.

Es wurden für die Messpunkte in SN und Marklager jeweils die Mittelwerte für beide Seiten zusammen berechnet. Verwendet wurden die Werte, die mittels der 3x3 Voxel ROI gemessen wurden, da sich zwischen den Werten der 3x3 ROI und der 5x5 ROI keine Unterschiede fanden. Die Zusammenlegung der Werte für Links und Rechts erfolgte, da sich die Werte absolut nicht unterschieden und die statistische Aussagefähigkeit somit verbessert werden konnte.

Für die medialen Messpunkte der SN wurde ein gesonderter Mittelwert berechnet, da sich nach ersten Analysen zeigte, dass die kranialen und kaudalen Messpunkte der SN durch die Werte des angrenzenden Marklagers überlagert wurden. Diese wurden von der statistischen Auswertung ausgeschlossen.

Weiterhin wurde die Differenz des Mittelwerts der T2\*-Zeiten im Marklagers und dem Mittelwert der medialen Messpunkte der Substantia Nigra gebildet und ausgewertet.

## 4. Ergebnisse

Es wurden bei jedem Patienten sowohl in der Substantia nigra als auch im Marklager pro Seite 3 Messungen (kranial, lateral, kaudal) vorgenommen (s. Kap. 3.3.3). Die 6 Messwerte für das Marklager (je 3 Messpunkte für Rechts bzw. Links) wurde gemittelt. Für die SN wurden die 6 Messwerte (ebenfalls je 3 Messwerte für Rechts bzw. Links) gemittelt; ferner wurden die Werte der beiden medialen Messpunkte (je einer pro Seite) gesondert gemittelt.

Als Drittes wurden noch die in der „offenen“ Messung registrierten (s. Kap. 3.3.3), niedrigsten T2\*-Zeiten der Substantia nigra notiert (mit „**gesucht**“ gekennzeichnet) und ebenfalls zu einem Mittelwert zusammengefasst.

### 4.1 Analyse der T2\*-Zeiten

#### 4.1.1 Analyse der T2\*-Zeiten bei Parkinson-Patienten

Die mittlere T2\*-Zeit in dem Kollektiv der Parkinson Patienten betrug 109,6 im Marklager mit einer Standardabweichung von 8,6. In der Substantia nigra betrug das Mittel 86,4 bei einer Standardabweichung von 4,2. Für den **medialen Messpunkt** der Substantia nigra war das Mittel 82,9 mit einer Standardabweichung von 5,6. Bei der „**gesuchten**“ Messung ergab sich für die Substantia nigra ein Mittelwert von 64,7 bei einer Standardabweichung von 4,7.

Tabelle 3: T2\*-Zeiten für Marklager und SN bei PARKINSON Patienten (ms)

	N	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum
Mittelwert <b>Marklager</b> links & rechts	18	109,6	8,6	95,6	124,1
Mittelwert <b>SN</b> links & Rechts	18	86,4	4,3	80,8	97,3
Mittelwert <u>mediale</u> <b>SN</b> links & rechts	18	82,9	5,6	73,6	96,5
Mittelwert <b>SN</b> links & rechts " <u>gesucht</u> "	18	64,7	4,7	56,6	71,9

Für die Differenz der T2\*-Zeiten in Marklager und Substantia nigra ergab sich ein Mittel von 23,2 bei einer Standardabweichung von 7,2; die Differenz mit dem medialen Messpunkt ergab 26,7 mit einer Standardabweichung von 9,3. Bei der Differenz mit der offen ermittelten T2\*-Zeit der Substantia nigra war das Mittel 44,89 bei einer Standardabweichung von 9,0.

Tabelle 4: Differenz der T2\*-Zeiten von Marklager und SN bei PARKINSON Patienten (ms)

	N	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum
T2*-Differenz (Marklager-SN)	18	23,2	7,2	5,6	36,3
T2*-Differenz Marklager-SN " <u>medialer Messpunkt</u> "	18	26,7	9,34	9,9	45,6
T2*-Differenz Marklager - SN " <u>gesucht</u> "	18	44,8	9,0	28,9	67,4

#### 4.1.2 Analyse der T2\*-Zeiten bei gesunden Probanden mit Hyperechogenität der Substantia nigra

Bei den gesunden Probanden mit bestehender Hyperechogenität im TCD war die T2\*-Zeit im Marklager im Mittel 104,7 bei einer Standardabweichung von 4,9 und 86 bei einer Standardabweichung von 5,4 in der Substantia nigra. Der Mittelwert der **medialen Messpunkte** betrug 84,1 mit einer Standardabweichung von 6,6. Die „**gesuchte**“ T2\*-Zeit der Substantia nigra betrug 65,3 bei einer Standardabweichung von 3,5.

**Tabelle 5: T2\*-Zeiten für Marklager und SN bei Probanden mit Hyperechogenität der SN im TCD**

	N	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum
Mittelwert <b>Marklager</b> links & rechts	18	104,7	4,9	96,5	114,3
Mittelwert <b>SN</b> links & Rechts	18	86,0	5,4	75,6	96,5
Mittelwert <b>mediale SN</b> links & rechts	18	84,1	6,6	71,2	95,1
Mittelwert <b>SN</b> links & rechts " <b>gesucht</b> "	18	65,3	3,5	58,6	70,8

Die Differenz der T2\*-Zeiten in Marklager und Substantia nigra ergab sich im Mittel zu 18,7 bei einer Standardabweichung von 6,2 und 20,5 bei einer Standardabweichung von 6,8 für die Differenz mit dem **medialen Messpunkt**. Die Differenz mit der offen ermittelte („**gesuchten**“) T2\*-Zeit der Substantia nigra betrug 39,3 bei einer Standardabweichung von 5,7.

**Tabelle 6: Differenz der T2\*-Zeiten von Marklager und SN bei Probanden mit Hyperechogenität der SN**

	N	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum
T2*-Differenz Marklager-SN	18	18,7	6,2	7,6	30,2
T2*-Differenz Marklager-SN " <u>medialer Messpunkt</u> "	18	20,5	6,8	1,4	28,9
T2*-Differenz Marklager-SN " <u>gesucht</u> "	18	39,3	5,7	30,3	49,0

### 4.1.3 Analyse der T2\*-Zeiten bei gesunden Kontrollen

In der Kontrollgruppe lag der Mittelwert der T2\*-Zeiten im Marklager bei 104,7 bei einer Standardabweichung von 4,9. In der Substantia nigra betrug er 83,3 bei einer Standardabweichung von 6,2. Der Mittelwert der medialen Messpunkte in der Substantia nigra betrug 81,2 mit einer Standardabweichung von 6,5. Die „gesuchte“ T2\*-Zeit der Substantia nigra betrug 62,2 bei einer Standardabweichung von 3,9.

**Tabelle 7: T2\*-Zeiten für Marklager und SN bei unauffälligen Kontrollen**

	N	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum
Mittelwert <b>Marklager</b> links & rechts	14	104,7	4,9	96,6	115,2
Mittelwert <b>SN</b> links & Rechts	14	83,3	6,2	73,7	92,0
Mittelwert <u>mediale SN</u> links & rechts	14	81,2	6,5	69,7	89,4
Mittelwert <b>SN</b> links & rechts " <u>gesucht</u> "	14	62,2	3,9	56,8	69,4

Der Mittelwert der Differenz der T2\*-Zeiten betrug 22,0 bei einer Standardabweichung von 4,9 und 24,0 mit einer Standardabweichung von 5,7 für die Differenz mit den **medialen Messpunkten** der Substantia nigra. Die Differenz mit der „**gesuchten**“ T2\*-Zeit der Substantia nigra betrug 43,0 bei einer Standardabweichung von 4,7

**Tabelle 8: Differenz der T2\*-Zeiten von Marklager und SN bei unauffälligen Kontrollen**

	N	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum
T2*-Differenz Marklager-SN	14	22,0	4,9	11,1	29,4
T2*-Differenz Marklager-SN " <b>medialer Messpunkt</b> "	14	<b>24,0</b>	<b>5,7</b>	13,2	31,3
T2*-Differenz Marklager - SN " <b>gesucht</b> "	14	<b>43,0</b>	<b>4,7</b>	33,8	47,7

## 4.2 Vergleich der T2\*-Zeiten der Kollektive

### 4.2.1 Auswahl der zum Vergleich herangezogenen T2\*-Zeiten und Differenzen

Zum Vergleich der T2\*-Zeiten der Substantia nigra und der mit diesen Werten gebildeten Differenzen, wurden nur die Werte der **medialen** Messpunkte und die absolut niedrigsten (**gesuchten**) Werte verwendet, da die Werte der kranialen und kaudalen Messpunkte der Substantia nigra von den T2\*-Zeiten des Marklagers überlagert sind.

Dies zeigte sich in einer signifikanten Korrelation der Werte des Marklagers mit den Werten der Substantia nigra unter Ein- bzw. Ausschluss der kranialen und kaudalen Messpunkte.

**Tabelle 9: Die Tabelle zeigt die Korrelation der T2\*-Zeiten des Marklagers und der SN bei Einschluss aller Messpunkte der SN.**

		Mittelwert Marklager links & rechts	Mittelwert SN links & Rechts
Mittelwert Marklager links & rechts	Korrelation nach Pearson	1	<b>,446(**)</b>
	Signifikanz (2-seitig)		<b>,001</b>
	N	50	50

**Tabelle 10: Die Tabelle zeigt die Korrelation der T2\*-Zeiten des Marklagers und der SN unter Ausschluss der kranialen und kaudalen Messpunkte der SN.**

		Mittelwert Marklager links & rechts	Mittelwert mediale SN links & rechts
Mittelwert Marklager links & rechts	Korrelation nach Pearson	1	<b>,262</b>
	Signifikanz (2-seitig)		<b>,072</b>
	N	50	50

#### **4.2.2 Vergleich der T2\*-Zeiten der Substantia nigra von Parkinsonpatienten, gesunden Probanden mit Hyperechogenität und Kontrollen**

Beim Vergleich der T2\*-Zeiten der Substantia nigra der drei Kollektive konnte statistisch kein signifikanter Unterschied gefunden werden. Gegenüber den gesunden Kontrollen erscheint die Relaxation sowohl bei Parkinson-Patienten als auch bei Probanden mit hyperechogener Substantia nigra im TCD verlängert.

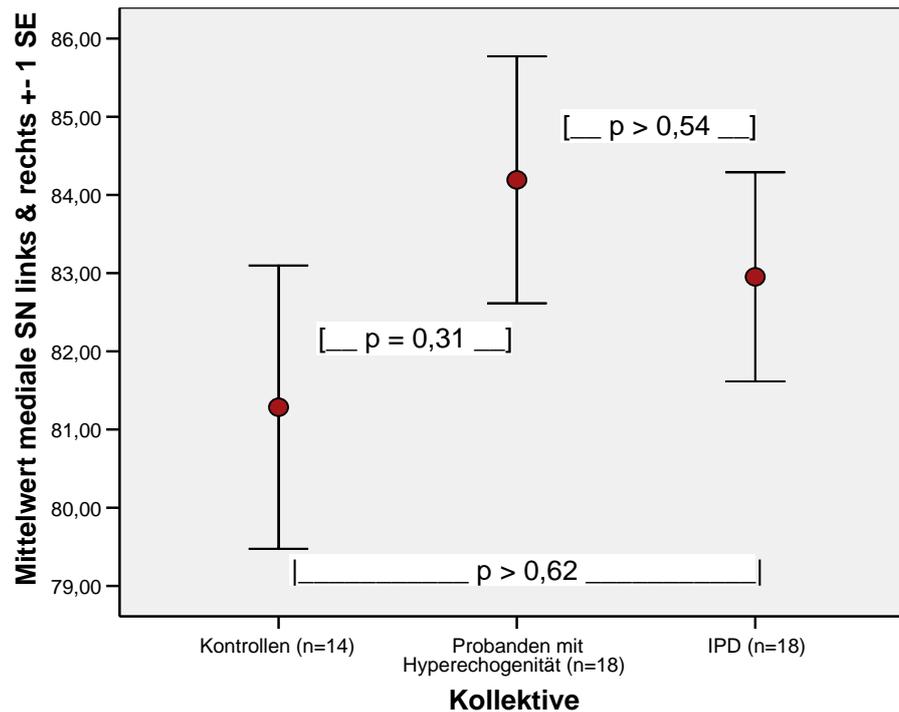


Abb. 11: Mittelwerte der T2\*-Zeiten der SN der 3 Kollektive (ms)

Vergleicht man nun die jeweils kürzeste ermittelte Relaxationszeit („gesuchte“ T2\*-Zeit) der Substantia nigra bei den gleichen drei Kollektiven ergibt sich ein im Verhältnis ähnlich Bild, bei absolut niedrigeren T2\*-Zeiten. Auch hier erscheint die T2\*-Relaxation im Vergleich zur Kontrollgruppe sowohl bei den gesunden Probanden mit Hyperechogenität als auch bei den Parkinson-Patienten verlängert. Hierbei konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe der gesunden Probanden mit hyperechogener Substantia nigra gefunden werden. (Mann-Whitney-U-Test:  $p=0,038$ ). Zwischen den anderen beiden Gruppen ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

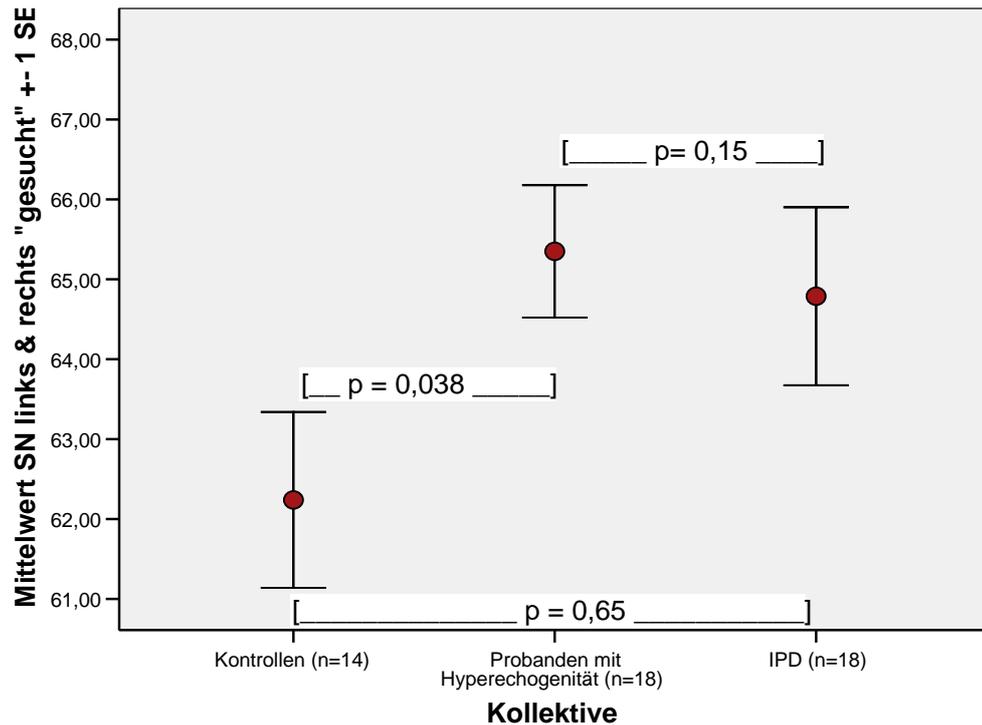


Abb. 12: Mittelwerte der T2\*-Zeiten (gesucht) der SN in den 3 Kollektiven (ms)

Tabelle 11: Mann-Whitney-U-Test: T2\*-Zeit der SN bei Kontrollen vs. Kontrollen mit Hyperechogenität

Kollektive		N	Mittlerer Rang	Rangsumme	T2*Zeit SN links & rechts "gesucht"	
T2*Zeit SN links & rechts "gesucht"	Kontrollen	14	12,00	156,00	Mann-Whitney-U	65,000
	Probanden mit Hyperechogenität	18	18,89	340,00	Wilcoxon-W	156,000
	Gesamt	32			Z	-2,082
					Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	<b>,037</b>
					Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]	,038(a)

### 4.2.3 Vergleich der T2\*-Zeiten der Substantia nigra von schwerer und leichter betroffenen Parkinson Patienten nach Hoehn & Yahr

Es zeigten sich im Vergleich mit der Kontrollgruppe und der Gruppe der gesunden Probanden die T2\*-Relaxationszeiten in der Substantia nigra bei Parkinson-Patienten als verlängert. Differenziert man nun zwischen Parkinson-Patienten in einem früheren Stadium (Hoehn & Yahr  $\leq 2$ ) und Patienten, bei denen die Erkrankung weiter fortgeschritten ist (Hoehn & Yahr  $> 2$ ) findet sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Mann-Whitney-U-Test:  $p=0,221$ ). Anhand der Grafik stellen sich die schwerer betroffenen Patienten mit einer kürzeren T2\*-Zeit dar.

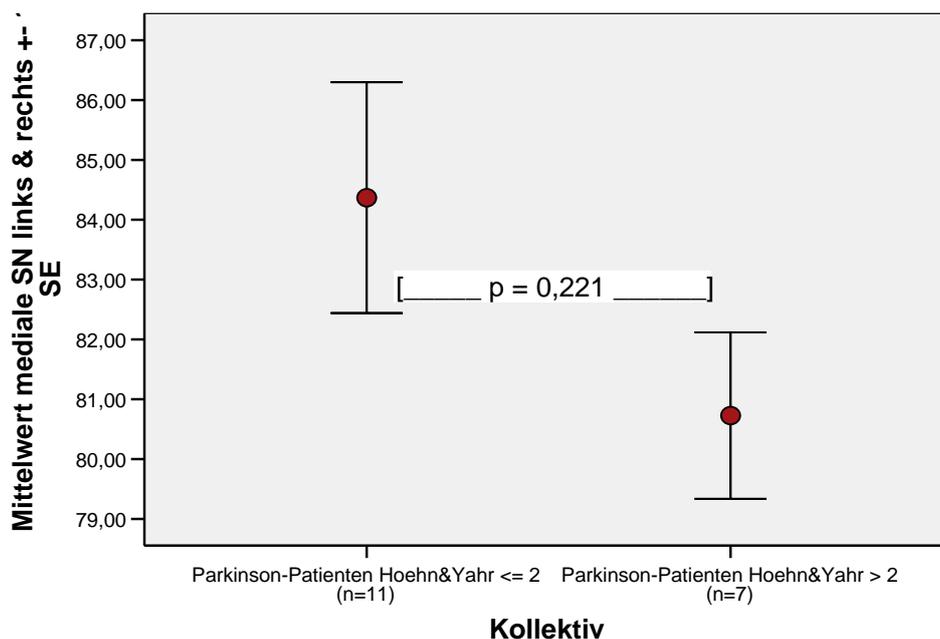


Abb. 13: Mittelwerte der T2\*-Zeit in SN bei schwerer und leichter betroffenen Parkinson-Patienten (ms)

Betrachtet man nun die absolut kürzesten T2\*-Zeiten der Substantia nigra, die mittels gesuchter Messung erhoben wurden, so stellt sich der Unterschied zwischen den beiden Gruppen als statistisch signifikant dar.

Bei diesen **gesuchten** T2\*-Zeiten der Substantia nigra wurde ein p-Wert von 0,044 ermittelt.

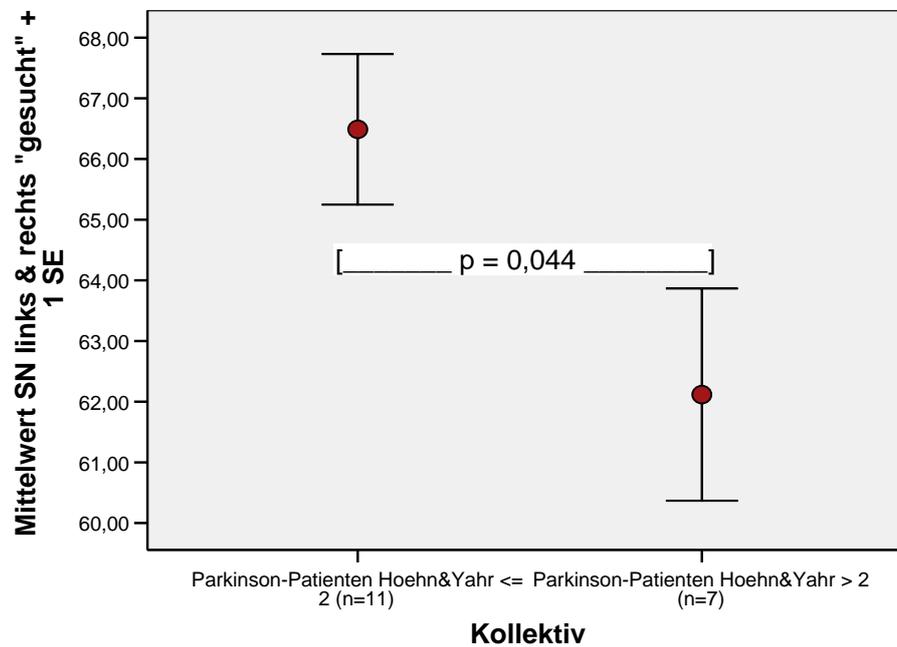


Abb. 14: Mittelwerte der T2\*-Zeit (**gesucht**) der SN bei schwerer und leichter betroffenen Parkinson-Patienten (ms)

Tabelle 12: Mann-Whitney-U-Test: Mittelwerte der T2\*-Zeiten Parkinson-Patienten H&Y<=2 vs. Parkinson-Patienten H&Y>2

	Kollektiv	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Mittelwert SN links & rechts "gesucht"	Parkinson-Patienten Hoehn & Yahr <= 2	11	11,55	127,00
	Parkinson-Patienten Hoehn & Yahr > 2	7	6,29	44,00
	Gesamt	18		

	Mittelwert SN links & rechts "gesucht"
Mann-Whitney-U	16,000
Wilcoxon-W	44,000
Z	-2,038
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,042
Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]	,044(a)

#### 4.2.4 Vergleich der T2\*-Zeiten des Marklagers von Parkinson Patienten, gesunden Probanden mit Hyperechogenität und Kontrollen

Der Vergleich der T2\*-Zeiten im Marklager der drei Gruppen zeigt eine Verlängerung der Relaxation in der Gruppe der Parkinson-Patienten. Im Gegensatz zur T2\*-Zeit in der Substantia nigra und zur Gruppe der Parkinson-Patienten stellt sich das Kollektiv der Probanden mit hyperechogener Substantia nigra im Bezug auf die Kontrollgruppe als unverändert dar. Statistisch zeigte weder die Kontrollgruppe noch die Gruppe der Probanden mit Hyperechogenität gegenüber der Gruppe der Parkinson-Patienten einen signifikanten Unterschied. (Mann-Whitney-U-Test:  $p=0,118$ ;  $p=0,104$ ).

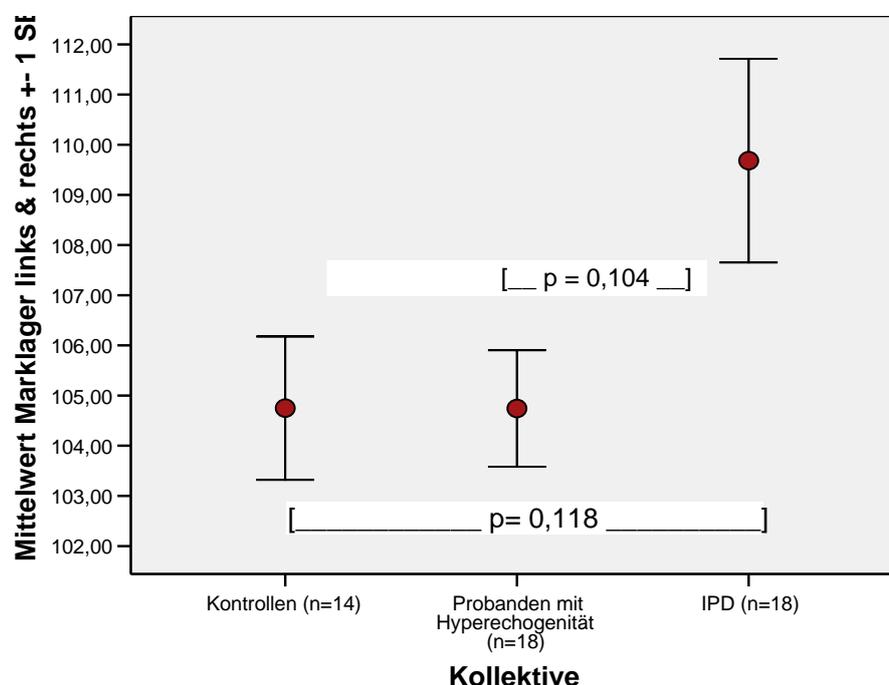


Abb. 14: Mittelwerte der T2\*-Zeit des Marklagers in den 3 Kollektiven (ms)

Fasst man die beiden Gruppen der klinisch gesunden Personen, deren T2\*-Zeiten des Marklagers im Mittelwert und der Standardabweichung nicht differierten

zusammen, erhält man im statistischen Vergleich gegen die Gruppe der Parkinson-Patienten ein bessere Aussagekraft. Die Verlängerung der T2\*-Zeit bei den Parkinson-Patienten ist statistisch signifikant. (t-Test für unverbundene Stichproben :  $p=0,036$ ; Mann-Whitney-U-Test:  $p=0,058$ )

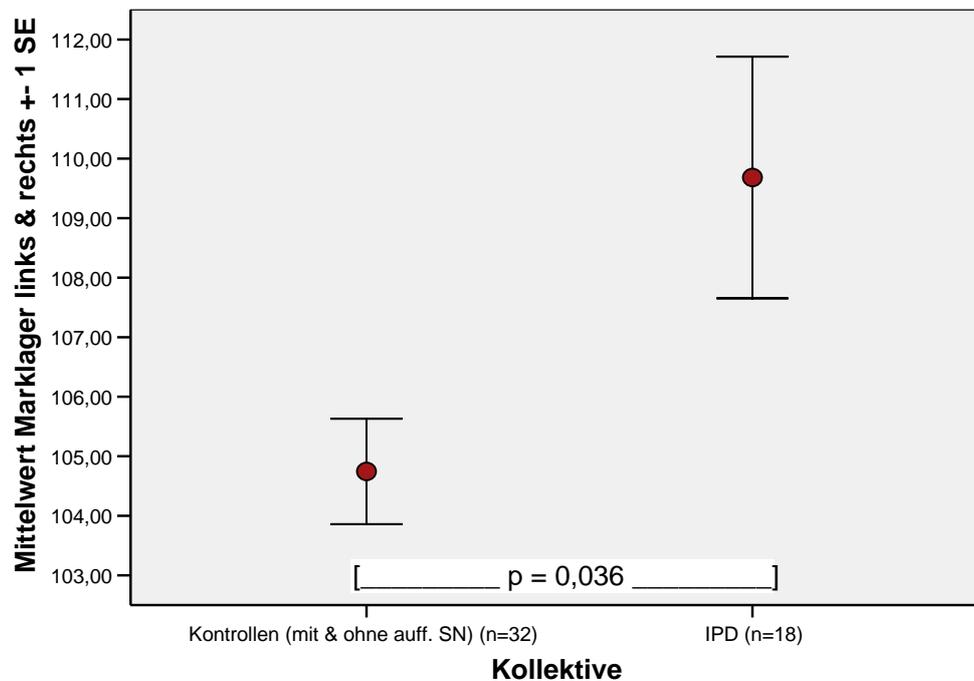


Abb. 14a: Mittelwerte der T2\*-Zeit im Marklager bei klinisch Gesunden und Parkinson-Patienten (ms)

#### 4.2.5 Vergleich der T2\*-Zeiten des Marklagers von schwerer und leichter betroffenen Patienten nach Hoehn&Yahr

Betrachtet man die im Marklager gemessene T2\*-Zeit in der Gruppe der Parkinson-Patienten nach Aufteilung in schwerer und leichter Betroffene nach Hoehn & Yahr findet sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Die längsten T2\*-Zeiten fanden sich jedoch bei schwerer betroffenen Patienten.

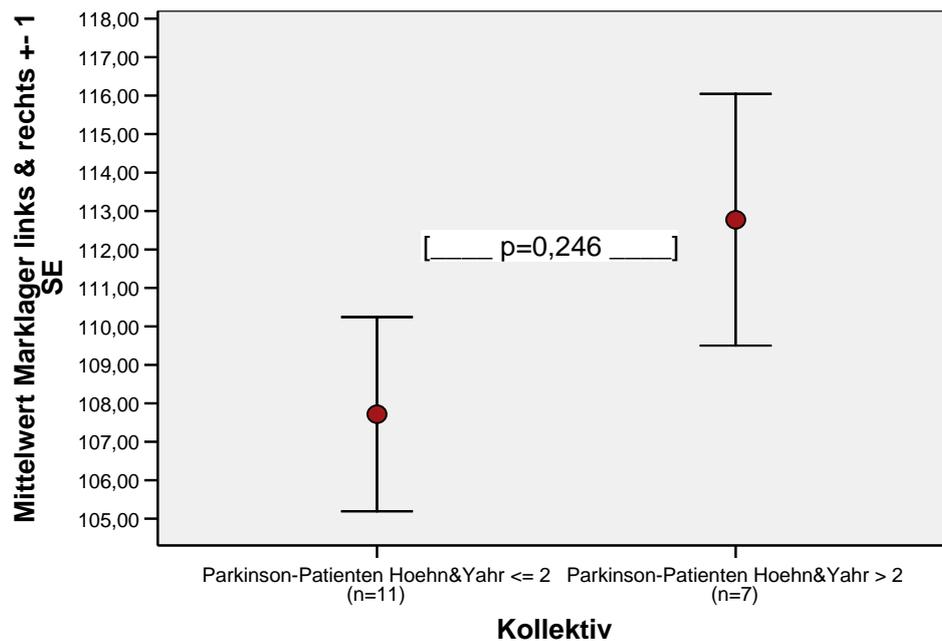
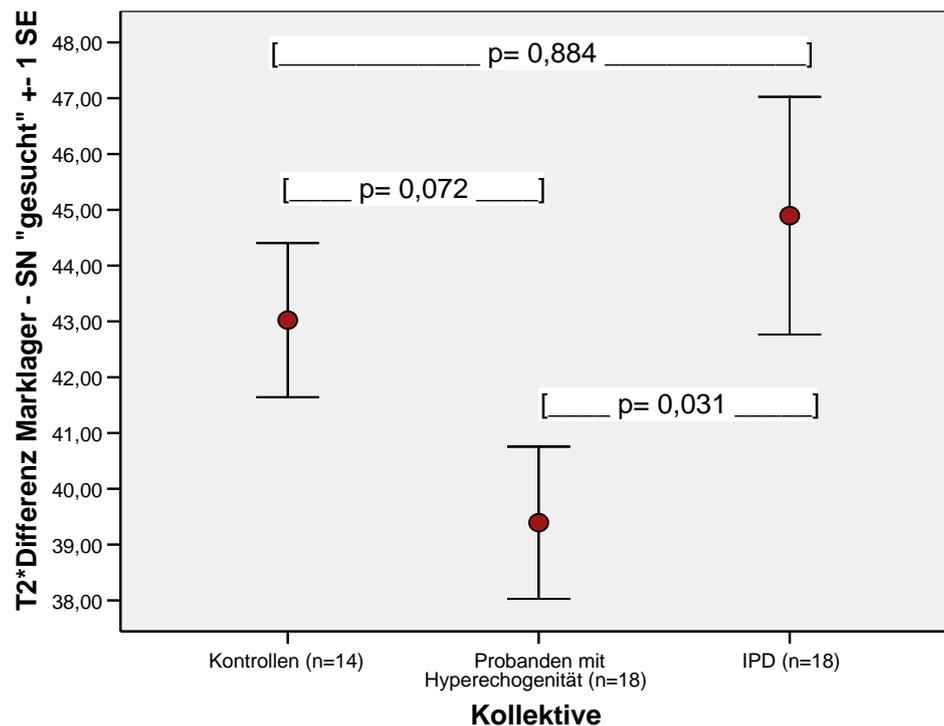


Abb. 15: Mittelwerte der T2\*-Zeit im Marklager bei schwerer und leichter betroffenen Parkinson-Patienten (ms)

### 4.3 Vergleich der Differenz der T2\*-Zeiten von Marklager und Substantia nigra in den drei Kollektiven

Durch Bildung der Differenz der T2\*-Zeiten von Marklager und SN lassen sich die Unterschiede in den beiden Regionen Substantia nigra und Marklager hervorheben. Dies gilt insbesondere für die Gruppe der gesunden Probanden im Bezug auf die Parkinson-Patienten. Aufgrund der Verlängerung der T2\*-Zeit im Marklager bei Parkinson-Patienten im Gegensatz zu den klinisch Gesunden, fällt die Differenz der T2\*-Zeiten der beiden Regionen größer aus. Dies zeigt sich besonders im Vergleich zur Gruppe der Probanden mit Hyperechogenität der Substantia nigra, da diese im Marklager keine Verlängerung der T2\*-Relaxation zeigten, allerdings in der Substantia nigra selbst.



**Abb. 16:** T2\*-Zeit-Differenz der Mittelwerte aus SN (**gesucht**) und Marklager in den 3 Kollektiven

Der Unterschied der Differenzen der T2\*-Zeiten des Marklager und den „**gesuchten**“ T2\*-Zeiten der Substantia nigra ist zwischen der Gruppe der Probanden mit Hyperechogenität und der Parkinson-Patienten signifikant ( $p=0,031$ ).

**Tabelle 13: Mann-Whitney-U-Test: T2\*-Zeit-Differenz (Marklager-SN) bei Kontrollen mit Hyperechogenität vs. Parkinson-Patienten**

	T2*-Differenz Marklager-SN "gesucht"
Mann-Whitney-U	94,000
Wilcoxon-W	265,000
Z	-2,151
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,031
Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]	,031(a)

Die Kontrollgruppe und die Gruppe der Parkinson-Patienten, sowie die Kontrollgruppe und die Gruppe der Probanden mit Hyperechogenität zeigten im

Bezug auf die Differenz der T2\*-Zeiten von Marklager und Substantia nigra keinen signifikanten Unterschied.

#### 4.3.1 Vergleich der Differenzen der T2\*-Zeiten von Marklager und SN bei schwerer und leichter betroffenen Parkinsonpatienten nach Hoehn&Yahr

Innerhalb der Gruppe der Parkinson-Patienten lässt sich zwischen schwerer und leichter Betroffenen nach Hoehn & Yahr feststellen, dass die Differenz der T2\*-Zeiten von Marklager und den medialen Messpunkten der Substantia nigra bei den schwerer betroffenen Parkinson-Patienten ( $H&Y > 2$ ) größer ist. Dies beruht auf den kürzeren T2\*-Zeiten der Substantia nigra und längeren T2\*-Zeiten des Marklagers bei schwerer betroffenen Parkinson-Patienten im Vergleich zu den Patienten im früheren Stadium ( $H&Y \leq 2$ ).

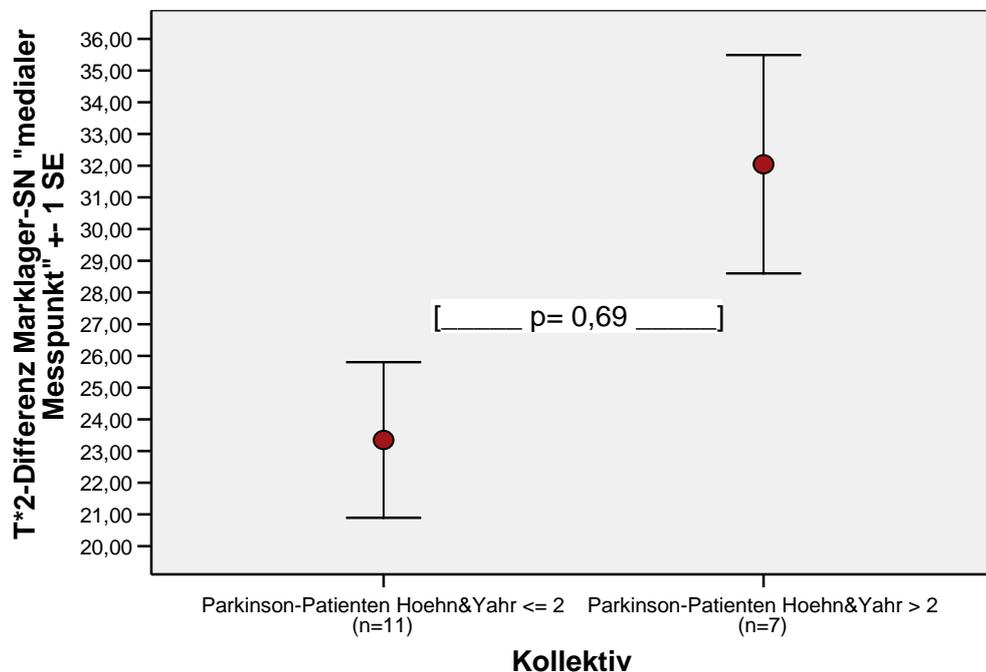
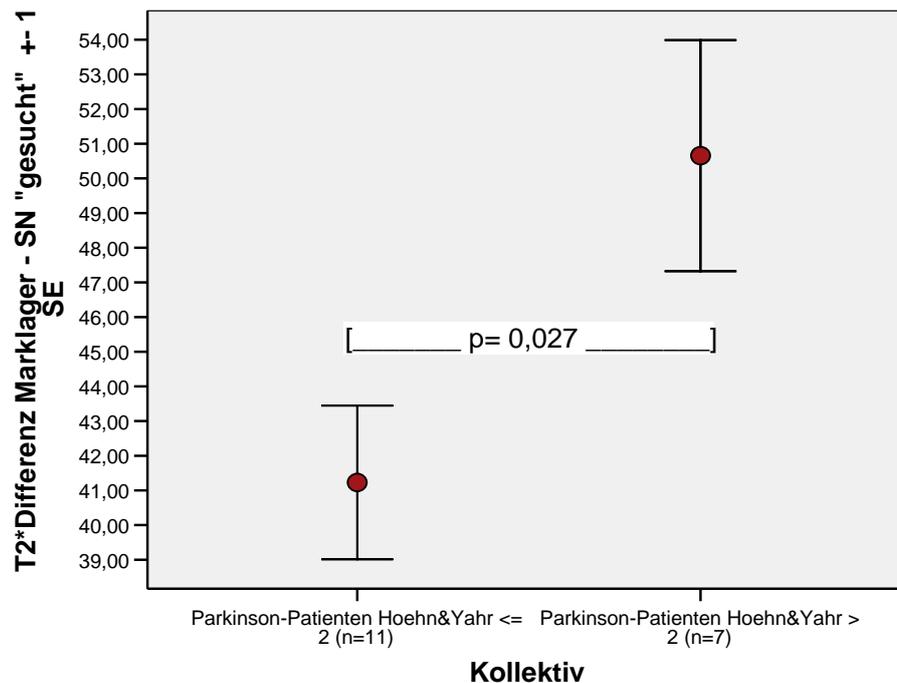


Abb. 19: T2\*-Zeit-Differenz der Mittelwerte von SN (medialer Messpunkt) und Marklager bei schwerer und leichter betroffenen Parkinson-Patienten

Für die Differenz mit den **medialen Messpunkten** der Substantia nigra ergab sich für den Unterschied statistisch keine Signifikanz ( $p=0,069$ ). Vergleicht man die Differenzen mit den absoluten („**gesuchten**“) Werten der Substantia nigra so stellt sich der Unterschied innerhalb der Parkinson-Patienten als signifikant dar ( $p=0,027$ ).



**Abb. 19a:** T2\*-Zeit-Differenz der Mittelwerte von SN (**gesucht**) und Marklager bei schwerer und leichter betroffenen Parkinson-Patienten

**Tabelle 14:** Mann-Whitney-U-Test: T2\*-Zeit-Differenz bei Parkinson-Patienten H&Y<=2 vs. Parkinson-Patienten H&Y>2; linke Tabelle für medialen Messpunkt der SN, rechte Tabelle gesuchte SN-Werte

	T*2-Differenz Marklager-SN "medialer Messpunkt"
Mann-Whitney-U	18,000
Wilcoxon-W	84,000
Z	-1,857
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,063
Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]	,069(a)

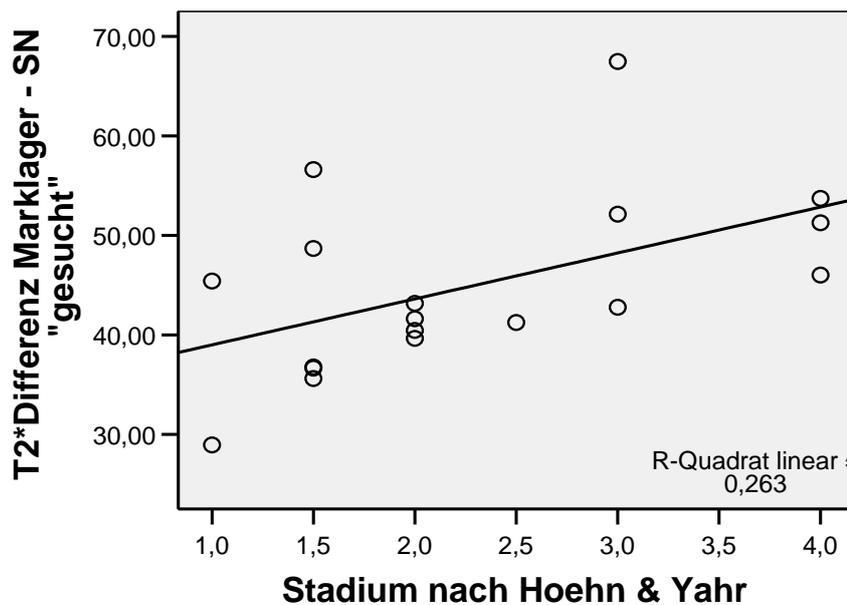
	T2*Differenz Marklager - SN "gesucht"
Mann-Whitney-U	14,000
Wilcoxon-W	80,000
Z	-2,219
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,026
Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]	,027(a)

#### 4.4 Korrelation der Differenz der T2\*-Zeiten aus Marklager und Substantia nigra mit dem Krankheitsstadium nach Hoehn&Yahr

Die Differenzen der T2\*-Zeiten der beiden Regionen Marklager und Substantia nigra korrelierten in der Gruppe der Parkinson-Patienten mit dem Stadium der Erkrankung nach Hoehn&Yahr. ( $r=0,47/p=0,049$ ,  $r=0,513/p=0,03$ ).

**Tabelle 15: Korrelation nach Pearson von Krankheitsstadium nach Hoehn & Yahr mit der T2\*-Zeit-Differenz; getrennt nach Differenz mit dem medialen Messpunkt der SN und dem gesuchten T2\*-Wert der SN**

		Stadium nach Hoehn & Yahr	T*2-Differenz Marklager-SN "medialer Messpunkt"	T*2-Differenz Marklager - SN "gesucht"
Stadium nach Hoehn & Yahr	Korrelation nach Pearson	1	,470(*)	,513(*)
	Signifikanz (2-seitig)		,049	,030
	N	18	18	18
T*2-Differenz Marklager-SN "medialer Messpunkt"	Korrelation nach Pearson	,470(*)	1	,860(**)
	Signifikanz (2-seitig)	,049		,000
	N	18	18	18
T*2-Differenz Marklager - SN "gesucht"	Korrelation nach Pearson	,513(*)	,860(**)	1
	Signifikanz (2-seitig)	,030	,000	
	N	18	18	18



**Abb.20: Grafische Darstellung der Korrelation von Krankheitsstadium und t2\*-Zeit-Differenz**

## **4.5 Zusammenfassung der Ergebnisse**

### **Substantia Nigra:**

Signifikant kürzere T2\*-Zeiten bei Gesunden gegenüber Kontrollen mit auffälliger SN im TCD

Signifikant kürzere T2\*-Zeiten bei Parkinson-Patienten Hoehn & Yahr > 2 gegenüber Parkinson-Patienten Hoehn & Yahr < 2

### **Marklager:**

Signifikant längere T2\*-Zeiten bei Parkinson-Patienten gegenüber klinisch Gesunden

### **Differenz der T2\*-Zeiten von SN und Marklager:**

Signifikant größere Differenz bei Parkinson-Patienten gegenüber Kontrollen mit auffälliger SN im TCD

Signifikant größere Differenz bei Parkinson-Patienten Hoehn & Yahr >2 gegenüber Hoehn & Yahr <2 → Korrelation der Differenz mit Krankheitsstadium im signifikanten Bereich

## **5. Diskussion**

### **5.1 Methodische Aspekte**

Unsere Untersuchungen basierten auf einer Vorläuferstudie von BECKER et al. (unveröffentlicht), in der 7 Parkinsonpatienten mittels TCD und MRT untersucht wurden. Es wurden für die Studie von BECKER et al. Patienten ausgewählt, die eine ausgesprochen deutliche Hyperechogenität im TCD aufwiesen.

Unser Ziel war herauszufinden, ob sich die Ergebnisse von BECKER et al. an einem breiteren Kollektiv an Patienten nachvollziehen lassen. Wir wählten deswegen eine größere Anzahl an Patienten. Außerdem wurden auch Patienten eingeschlossen, deren Befund im TCD zwar als auffällig bewertet wurde, aber nicht besonders unter den Parkinsonpatienten hervortrat.

Insgesamt blieb die Studie mit nur 50 Patienten in den drei Kollektiven relativ klein, somit sind statistische Ergebnisse vor diesem Hintergrund zu sehen. Dieses wurde aber bewusst in Kauf genommen, da der Rahmen der Studie trotzdem eine Grundlage für die Entscheidung über weitere Untersuchungen bietet.

#### **5.1.1 Transkranielle Hirnparenchymsonographie und Patientenkollektive**

Die Technik der transkraniellen Hirnparenchymsonographie war und ist Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Insbesondere im Bezug auf den Morbus Parkinson existieren verschiedene Studien. So zeigten BECKER et al. (1995) sowie BERG et al. (2001), dass sich bei ca. 90 % der Parkinson-Patienten eine Hyperechogenität der Substantia nigra darstellen lässt. In ca. 9 % der gesunden Bevölkerung bestand ebenfalls eine solche Hyperechogenität.

Als auffällig hyperechogen definiert wurde, wenn das echoreiche Gebiet der SN im Hirnstamm eine gewisse, planimetrisch ausgemessene Fläche übersteigt. In unserer Studie wurde diese Größe auf 0,2cm<sup>2</sup> festgelegt. Die Grenze zwischen hyperechogen und normal sollte sich an einem Normkollektiv orientieren, welches unter gleichen Bedingungen untersucht wurde wie später auch die Studienkollektive. Der neurologischen Klinik der Universitätsklinik des Saarlandes stand hierzu ein Kollektiv von mehr als 500 gesunden Personen zur Verfügung. Diese Normierung ist notwendig, da die Messung der hyperechogenen Fläche durch eine Reihe von externen Faktoren beeinflusst wird. So ist das dargestellte Bild zunächst abhängig vom verwendeten Ultraschallgerät sowie der entsprechenden Sonde. Es muss ein geeignetes temporales Knochenfenster vorhanden sein, da sich der Hirnstamm sonst nicht adäquat darstellen lässt. Weiterhin wird die gemessene Größe durch den Schallwinkel unter dem sich der Hirnstamm darstellt beeinflusst. Die Hyperechogenität wird beim Ausmessen durch den Untersucher mittels eines Cursors umrandet, somit spielt die subjektive Einschätzung von hyperechogen vs. normal ebenfalls eine nicht unerhebliche Rolle.

Durch Orientierung an einem Normkollektiv des jeweiligen Untersuchungssettings kann der Einfluss dieser Faktoren minimiert werden.

Die Tatsache, dass ein Teil der gesunden Bevölkerung im TCD eine Hyperechogenität aufweist (BERG et al., 2002) und diese, wie auch bei Parkinson-Patienten mit erhöhten Eisen-Werten einhergeht, könnte ein Grund gewesen sein, dass ältere MRT-Studien nicht zwischen Parkinsonpatienten und Gesunden unterscheiden konnten. Dies könnte auf den Einschluss von Kontrollen mit erhöhten Eisen-Werten zurückzuführen sein. Aus diesem Grund wählten wir einen Studienansatz, in dem wir zwischen Kontrollen mit und ohne Hyperechogenität im TCD unterschieden.

---

## 5.1.2 Magnetresonanztomographie

Auch bei der Datenerhebung mittels MRT, wie in Kapitel 3.3.3 beschrieben, müssen einige Faktoren berücksichtigt werden. Als Grundlage für eine spätere valide Messung ist zunächst die Qualität der erhobenen Rohdaten entscheidend. Diese sind auf der einen Seite abhängig von der eingesetzten Untersuchungstechnik, auf der anderen von der Compliance des Patienten.

Ersteres bezieht sich sowohl auf das MR-Gerät selbst als auch die gefahrene Sequenz. Die Relaxationszeiten sind grundsätzlich abhängig von der Stärke des Magnetfeldes (in unserer Untersuchung 1,5 Tesla). Es können keine Daten verglichen werden, die nicht mit Geräten gleicher Feldstärke gewonnen wurden. Ferner ist auf die Schichtdicke der einzelnen Schnitte durch den Hirnstamm zu achten. Diese sollte so gewählt werden, dass sich bei der Auswertung die SN von umliegendem Hirngewebe ausreichend differenziert darstellt. Ansonsten können die Messergebnisse aufgrund von Überlagerung verfälscht werden. Dieses konnte in unseren Messungen für den kranialen und kaudalen Messpunkt der SN nachgewiesen werden (s. Kap. 3.3.3 und 4.2.1). Bei Einlage des Messinstruments (ROI, s. Kap. 3.3.3.) sollte durch ausreichende Vergrößerung eine sichere Positionierung innerhalb der SN sichergestellt sein. Somit wird vermieden, dass einzelne Voxel der ROI außerhalb des gewünschten Messgebietes liegen.

Mit Compliance ist die Fähigkeit des Patienten gemeint, für den Zeitraum der Messung still zu liegen. Vor allem bei Patienten in fortgeschrittenem Krankheitsstadium eines Tremordominanz-Typ kann dies problematisch sein. Aufgrund der geringen Schichtdicke (1,5 mm, s. Kap. 3.2.2) kann es durch Verwackeln zu verfälschten Messergebnissen kommen. Diese Aufnahmen können aber anhand der starken Artefaktbildung identifiziert und ausgesondert werden.

Der Untersucher sollte in der Lage sein, anatomische Strukturen des Hirnstamms zu erkennen und voneinander zu differenzieren. Die Messpunkte sollten dann einheitlich in den entsprechenden Strukturen der jeweiligen Patienten bzw. Kontrollen platziert werden.

---

### 5.1.3 Auswahl der MR-Sequenz

Eisenhaltiges Gewebe kann mittels verschiedener MRT-Verfahren identifiziert und, in Abhängigkeit der angewandten Technik, quantifiziert werden. Die wichtigsten beiden Verfahren sind die T2-gewichtete Fast-Spin-Echo-Zeit (T2) und die T2-gewichtete Gradient-Echo-Zeit (T2\*) (BRASS et al., 2006).

Die T2/T2\*-Relaxationszeiten stehen im Zusammenhang mit der Protonendichte eines Gewebes, sowie dem Wassergehalt. Eine Verkürzung der Relaxationszeiten zeigt sich in der T2\*-gewichteten Aufnahme als Hypointensität (im Gegensatz zur T1-gewichteten Aufnahme). Paramagnetische Substanzen, wie zum Beispiel Eisen, eisenhaltige Proteine, die die transversale Magnetisierung nach Einstrahlung eines HF-Impulses stören (s. Kap. 3.1.2) verursachen typischerweise eine Verkürzung der T2\*-Relaxationszeiten (SCHENCK et al., 1995).

So konnten ZYWICKE et al. (2002) zeigen, dass bei Ratten mit einem genetischen Defekt eines Eisentransport-Proteins im Vergleich zum Wildtyp die aufgenommenen T2\*-gewichteten Bilder sehr stark mit den nach Pearl gefärbten histologischen Schnitten der Gehirne korrelierten. HARDY et al. (2005) untersuchten den Zusammenhang der Fast-Spin-Echo-Zeit (T2-Zeit) mit dem totalen Eisengehalt der Substantia nigra im Tiermodell. Sie konnten in Geweben mit relativ hohem Eisengehalt ( $> 150 \mu\text{g/g}$ ) eine antiproportionale lineare Abhängigkeit beider Werte nachweisen. Ebenso konnten THOMAS et al. (1993) einen Zusammenhang der T2-Zeit mit dem Eisengehalt in verschiedenen Regionen des Gehirns nachweisen. Sie untersuchten hierzu in vivo eine Gruppe von Probanden im Alter von 1 Monat bis 35 Jahre und verglichen die Ergebnisse mit Eisenkonzentrationen aus post mortem Untersuchungen Gleichaltriger.

Da vermehrte Eisenspeicherung sowie Veränderungen des Eisenmetabolismus im Bezug auf den M. Parkinson schon länger diskutiert werden, bietet sich vor diesem Hintergrund die T2\*-Relaxometrie an, strukturelle Veränderungen bei Parkinsonpatienten zu erfassen.

Die Messung des Eisengehalts mit Gradient-Echo-Sequenzen (T2\*) unterliegt aber gewissen Einschränkungen. So können nach REICHENBACH et al. (1997) lokale Inhomogenitäten des magnetischen Feldes zu einem Signalverlust führen,

---

welcher wiederum eine Hypointensität in der T2\*-Wichtung impliziert. So kann es zu Fehlern bei der Messung des Eisengehaltes eines Gewebes kommen.

Nach HAACKE und SCHENCK et al. ist die Fast-Spin-Echo-Zeit (T2) alleine ebenfalls kein ausreichend sensitiver und spezifischer Indikator für erhöhte oder erniedrigte Eisenkonzentrationen insbesondere in pathologisch verändertem Gewebe, da der Wassergehalt die Relaxation merklich beeinflussen kann. Dies spielt eine Rolle, wenn eine T2\*-Zeitverlängerung, die z.B. durch entzündliche Prozesse, Ödeme oder eine Gliose hervorgerufen wird, eine mögliche Verkürzung der Relaxationszeit durch erhöhte Konzentrationen an Eisen maskiert.

Bisherige Studien, die T2\*-Relaxationssequenzen nutzten, kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. MONDINO et al. (2002) untersuchten in einer Studie 25 Parkinson-Patienten sowie 27 gleichaltrige Kontrollen. Sie ermittelten in der Substantia nigra, den Basalganglien und dem Nucleus ruber aus einer Gradient-Echo-Sequenz die T2\*-Relaxationszeit. Es konnte dabei kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gefunden werden. BRAFFMANN et al. (1989) konnten in der SN ebenfalls keinen Unterschied zwischen Parkinson-Patienten und Kontrollen mittels der T2\*-Zeit finden.

Anders hingegen gelang es KRAFT et al. zwischen Parkinson-Patienten und Patienten mit einer Multisystematrophie anhand der T2\*-Aufnahmen zu unterscheiden. Sie untersuchten allerdings das Putamen auf Hypointensitäten und konnten auf Basis einer visuellen Evaluation der Bilder einen klaren Unterschied feststellen.

BECKER et al. (unveröffentlicht) fanden in einer Studie mit 7 Parkinson-Patienten und 14 Kontrollen, von denen 7 eine Auffälligkeit im TCD hatten, signifikant kürzere T2\*-Zeiten bei Parkinson-Patienten im Vergleich zu beiden Kontrollgruppen. Schon im frühen Stadium zeigten die Parkinson-Patienten außerdem eine T2\*-Zeitverlängerung des Marklagers.

Studien die nicht die Gradient-Echo-Sequenz sondern eine T2-Wichtung nutzten waren ebenfalls inkonsistent. So konnten die Studien von ATONINI et al. (1993) sowie BRAFFMANN et al. (1989) zwar eine Verkürzung der T2-Zeiten in Substantia nigra bei Parkinsonpatienten feststellen, allerdings nicht zwischen der Gruppe der Patienten und einer Kontrollgruppe unterscheiden. Es konnte auch

kein Zusammenhang mit dem klinischen Stadium der Erkrankung nachgewiesen werden. ATASOY et al. (2004) konnten hingegen einen signifikanten Unterschied in den T2-Zeiten der Substantia nigra bei Parkinson-Patienten und einer Kontrollgruppe finden. Ebenso korrelierten die Verkürzungen der T2-Relaxation mit klinischen Scores.

Wir nutzten für unsere Untersuchungen eine Gradient-Echo-Sequenz (T2\*). Damit wollten wir die in der Vorläuferstudie von BECKER et al. (unveröffentlicht) gefundenen Ergebnisse an einem größeren Kollektiv nachvollziehen.

Es gibt eine Reihe weiterer Untersuchungen die mit verschiedenen MRT-Sequenztechniken arbeitet. Genannt sei an dieser Stelle noch eine Feldstärke-abhängigen T2-Studie von BARTZOKIS et al. (1994), die einen signifikanten Unterschied zwischen leicht- und schwer betroffenen Parkinson-Patienten feststellen. Dabei wurde eine Differenz von T2-Zeiten gebildet, die in zwei MRT-Geräten unterschiedlicher Feldstärke (1,5 vs. 3 Tesla) gemessen wurde. Das Eisenspeicherprotein Ferritin liefert in verschiedenen Feldstärken unterschiedliche Relaxationszeiten. So zeigten Patienten in einem frühen Krankheitsstadium eine Feldstärke-abhängige Verkürzung der T2-Zeiten im Gegensatz zu Patienten im fortgeschrittenen Stadium. Dies passte zu veröffentlichten post mortem Studien (ZECCA et al., 2005), die bei leichter betroffenen Parkinson-Patienten eher erhöhte Ferritin-Konzentrationen fanden, im Gegensatz zu erhöhten Eisen-Konzentrationen bei schwerer betroffenen Parkinson-Patienten. Dieses Verfahren ermöglicht eine gute qualitative und quantitative Analyse eisenhaltigen Gewebes, allerdings ist es aufwändig und zeitintensiv und erfordert entsprechende infrastrukturelle Voraussetzungen.

---

## **5.2 Interpretation und Diskussion der Ergebnisse**

### **5.2.1 T2\*-Zeiten der Substantia nigra**

Betrachtet man die Gruppen, die eine Hyperechogenität im TCD zeigten, so nimmt die T2\*-Zeit in der Reihenfolge - gesunde Probanden mit Hyperechogenität, leicht betroffene Parkinson-Patienten und schwer betroffene Parkinson-Patienten - im Mittel ab. Eine statistische Signifikanz fand sich dabei nur innerhalb der Gruppe der Parkinsonpatienten. Ähnliche Ergebnisse konnte auch die Studie zur T2\*-Zeit von BECKER et al. (unveröffentlicht) vorweisen. So zeigten sich dort ebenfalls Verkürzungen der T2\*-Zeiten der Substantia nigra in der gerade genannten Reihenfolge. BECKER et al. fanden allerdings zwischen allen Gruppen einen statistisch signifikanten Unterschied.

Die Abnahme der T2\*-Relaxationszeit innerhalb der Parkinsongruppe passt zu der schon länger diskutierten Annahme, dass der Eisenmetabolismus und eine vermehrte Eisenspeicherung eine Rolle in der Entstehung des Morbus Parkinson spielt. Somit könnte über die erhöhte Speicherung von Eisen und eine dadurch bedingte vermehrte Feldinhomogenität die Abnahme der T2\*-Zeit bedingt sein (SCHENCK et al. ,1995).

Die Ergebnisse der Probanden mit auffälligem TCD sind ebenfalls mit dieser Hypothese vereinbar, zeigten doch ZECCA et al. (2005), dass auch hier erhöhte Eisenwerte in der SN gefunden werden, allerdings in etwas niedrigerer Konzentration.

Nicht kohärent dazu sind die Ergebnisse bei den gesunden Kontrollen. Die T2\*-Zeit war im Vergleich zu den Kontrollen mit Hyperechogenität signifikant kürzer, im Vergleich zu den Parkinsonpatienten konnte keine Signifikanz gefunden werden.

In Anbetracht der Tatsache, dass Kontrollen mit hyperechogener Substantia nigra von gesunden Kontrollen getrennt betrachtet wurden, erstaunt dieses Ergebnis. So erwarteten wir für die Kontrollgruppe eigentlich längerer T2\*-Zeiten, da aufgrund der fehlenden Eisenablagerung auch eine geringere Inhomogenität und somit längere T2\*-Zeiten vorliegen müssten.

Es gibt mehrere Ansätze diese kurzen T2\*-Zeiten der Kontrollgruppe zu erklären. Zum einen könnte es aufgrund nicht-eisenabhängiger Inhomogenitäten des Magnetfelds innerhalb der SN über einen Signalverlust zur Verkürzung der T2\*-Zeit gekommen sein (REICHENBACH et al., 1997). Diese hätten bei externer Ursache, z.B. Inhomogenität des statischen Magnetfelds, aber alle Kollektive gleich betroffen und sind somit eher individuell zu sehen und entziehen sich aktuell unserer Meßmethode.

Zum anderen könnten die im Vergleich zu den gesunden Kontrollen längeren T2\*-Zeiten der SN bei Parkinson-Patienten und Kontrollen mit auffälligem TCD durch induzierte Prozesse entstanden sein. So würden lokale Inflammation und reaktive Gliosen, die durch vermehrte Eisenablagerung getriggert sind, die T2\*-Zeit verlängern. Das T2\*-Zeitniveau bei den betroffenen Gruppen mit vermehrter Eisenablagerung würde insgesamt angehoben.

Eine weitere Möglichkeit wäre, dass die Bandbreite der T2\*-Zeit groß ist, und wir nur Kontrollen mit relativ kurzer T2\*-Zeit untersuchten. Somit wäre die Anzahl der untersuchten Kontrollen zu klein gewesen.

BECKER et al. fanden längere T2\*-Zeiten bei gesunden Kontrollen im Vergleich zu Parkinsonpatienten und auffälligen Kontrollen. Das ganze steht vor dem Hintergrund, dass insgesamt eine gute Übereinstimmung der T2\*-Zeiten unsere Untersuchung mit den T2\*-Zeiten von BECKER et. al bei Parkinson-Patienten und auffälligen Kontrollen vorlag. Diese Tatsache würde eher dafür sprechen, dass es sich um einen Selektionsbias handelt und gegen die Überlegung einer Anhebung des T2\*-Zeitniveau bei Parkinsonpatienten und auffälligen Kontrollen. In Anbetracht, dass verschiedene Studien eine Verkürzung der T2/T2\*-Zeiten bei Parkinson-Patienten in Bezug auf gleichaltrige Kontrollen fanden, ist uns die Ursache der niedrigen T2\*-Zeiten unserer Kontrollgruppe letztendlich nicht bekannt. (ATASOY et al., 2004; BRAFFMANN et al., 1989; ANTONINI et al., 1993; BECKER et al.).

Anhand der T2\*-Zeiten der Substantia nigra alleine konnten wir im Gegensatz zu BECKER et al. nicht sicher zwischen den Gruppen unterscheiden. Statistisch signifikant war eine stärkere Verkürzung der T2\*-Zeit bei schwerer betroffenen Parkinson-Patienten im Vergleich zu leichter Betroffenen.

### 5.2.2 T2\*-Zeiten des Marklagers

Die T2\*-Zeiten des Marklagers waren in der Kontrollgruppe und in der Gruppe der Probanden mit Hyperechogenität im Mittel gleich. Bei den Parkinson-Patienten konnte im Marklager eine Verlängerung der T2\*-Relaxation gefunden werden. Im Vergleich zu den klinisch gesunden Probanden war es auch möglich einen statistisch signifikanten Unterschied zu finden. Innerhalb der Gruppe der Parkinson-Patienten waren die T2\*-Zeiten ohne signifikanten Unterschied. BECKER et al. fanden ebenfalls verlängerte T2\*-Zeiten des Marklagers bei Parkinson-Patienten. So konnten sie zeigen, dass auch bei Patienten in einem früheren Stadium der Erkrankung (Hoehn&Yahr 1/2) die T2\*-Zeiten in Bezug sowohl auf Kontrollen mit – als auch auf Kontrollen ohne Hyperechogenität verlängert waren. Innerhalb der Kontrollen differierten die T2\*-Zeiten nicht.

Aufgrund der Übereinstimmung beider Studien in Bezug auf die isolierte Verlängerung der T2\*-Zeiten des Marklagers bei Parkinson-Patienten, scheint es einen, schon in frühem Krankheitsstadium diffus das Marklager betreffenden Prozess zu geben. So könnte eine neuronale Degeneration, die über die Substantia nigra hinaus geht oder unabhängig von ihr abläuft, eine Mögliche Ursache sein. Der dem neuronalen Zelluntergang folgende Markscheidenzerfall könnte aufgrund der dadurch entstehenden strukturellen Veränderung des Marklagers zu einer Verlängerung der T2\*-Zeiten geführt haben.

Die Hypothese, dass die T2\*-Hyperintensitäten des Marklagers die axonale Degeneration betroffener Nervenzellen widerspiegelt, passt zu histopathologischen Untersuchungen. So beschrieben BRAAK et al. (2003), dass der Verlauf des Nervenzelluntergangs bei Parkinson-Patienten einem bestimmten Muster folgt. Hauptsächlich betroffen sind dabei projizierende Nervenzellen mit einem langen und eher dünnen Axon. Beginnend im dorsalen motorischen Kerngebiet des N. Vagus breitet sich der Prozess über den Hirnstamm und das Mittelhirn dann letztendlich bis in die Regionen des Kortex aus. Dabei würde das Ausmaß der strukturellen Veränderungen im Marklager zu den ansteigenden T2\*-

---

Zeiten im Verlauf der Erkrankung passen. Diese strukturellen Veränderungen durch Entzündung oder Degeneration bei Parkinsonpatienten ließen sich im MRT nachweisen (TAMBASCO et al., 2003). Zurückzuführen war dies auf eine Änderung des Verhältnisses zwischen an Makromoleküle gebundenen und frei in Wasser vorkommenden Protonen. Dies wäre gut mit einem Markscheidenzerfall im Rahmen degenerativer Veränderungen bei Parkinsonpatienten zu erklären, da Myelin als eines der am stärksten Protonen-bindenden Makromoleküle identifiziert wurde (KOENIG et al., 1990). Der lokale Zerfallsprozess könnte so über einen Entzündungsprozess und ein lokales Ödem die längeren T2\*-Zeiten bei Parkinsonpatienten erklären.

Die Arbeitsgruppe von PICCINI et al. (1995) konnten ebenfalls zeigen, dass Hyperintensitäten des Marklagers auf T2-gewichteten Bildern häufiger und ausgedehnter bei Parkinson-Patienten zu finden waren als in entsprechenden Kontrollen.

Neben den neurodegenerativen Prozessen, die unserer Meinung nach die T2\*-Zeitverlängerung des Marklagers bei Parkinsonpatienten verursachen, sind in der Literatur noch eine Reihe weitere Faktoren beschrieben, die sich in ansteigenden T2\*-Zeiten des Marklagers widerspiegeln. Autoren berichten über einen Zusammenhang der Hyperintensitäten im Marklager mit Veränderungen der kleinen intraparenchymatösen Arterien und Arteriolen und der Autoregulation des cerebralen Blutflusses (PANTONI et al., 1997), sowie Amyloidangiopathien (HAGLUND et al., 2002) oder mit Veränderungen des hämodynamischen Status (MARSTRAND et al., 2002).

Manche Autoren berichten über ein gehäuftes Auftreten von cerebrovaskulären Erkrankungen bei Parkinson-Patienten (PICCINI et al., 1995), während andere ein vermindertes Vorkommen beschreiben (STRUCK et al., 1990). Zusammenfassend steht fest, dass die Untersuchung anfällig für Fehler ist, da cerebrale Begleiterkrankungen die T2\*-Zeiten merklich beeinflussen und so eine Messung verfälschen können.

Wir wählten für unsere Untersuchung Patienten und Kontrollen aus, bei denen keine anderen neurologischen Erkrankungen im Sinne einer subkortikalen arteriosklerotischen Enzephalopathie, cerebralen Makroangiopathie oder ischämischer Apoplexe vorlagen. Somit konnten vaskulär bedingte Faktoren für T2\*-Verlängerungen ausgeschlossen werden.

### **5.2.3 Differenz der T2\*-Zeiten aus Substantia nigra und Marklager**

Bei getrenntem Vergleich der T2\*-Zeiten von Marklager und Substantia nigra war es nicht immer möglich zwischen den Gruppen einen statistisch signifikanten Unterschied zu finden. So nahm die T2\*-Zeit in der Substantia nigra bei Probanden mit Hyperechogenität sowie bei Parkinson-Patienten zwar ab, nachweislich signifikant waren die Unterschiede aber nur innerhalb der Gruppe der Parkinson-Patienten. Für die T2\*-Zeiten des Marklagers ergab sich ein umgekehrtes Bild. Innerhalb der Gruppe der Parkinson-Patienten konnte der beobachtete Anstieg der T2\*-Zeiten nicht signifikant nachgewiesen werden, es bestand aber ein signifikanter Unterschied im Bezug zur Gruppe der klinisch Gesunden.

In Anbetracht der Tatsache, dass mit zunehmender Schwere der Erkrankung bei Parkinson-Patienten die T2\*-Zeiten von Substantia nigra und Marklager divergierten und dass bei Gesunden die T2\*-Zeiten im Marklager unverändert blieben, kann man durch Bildung einer Differenz beider Werte einen Gruppenunterschied finden.

So zeigte die Differenz der T2\*-Zeiten in der Gruppe der Parkinson-Patienten einen klaren Unterschied zwischen schwer- und leicht Betroffenen. Ebenfalls konnte ein Unterschied zwischen den Probanden mit Hyperechogenität und den Parkinson-Patienten gefunden werden. Die Differenz der T2\*-Zeiten korrelierte bei den Parkinson-Patienten mit der Schwere der Erkrankung.

Somit kann die Differenzbildung dienen, zwischen Kontrollpersonen mit auffälligem TCD-Befund und Parkinsonpatienten zu unterscheiden. Dies ist insbesondere bei frühen Krankheitsstadien interessant, in denen klinische Symptome nicht immer eindeutig verwertbar sind, sich aber bereits degenerative Prozesse im Bereich des Marklagers nachweisen lassen.

Die Gruppe der gesunden Kontrollen konnte mittels der Differenz nicht gegenüber den Parkinsonpatienten abgegrenzt werden. Dies lag in unserem Fall an den niedrigen T2\*-Zeiten der Substantia nigra innerhalb der gesunden

---

Kontrollen, da die Größe der Differenz bei gesunden Kontrollen durch die niedrigen T2\*-Zeiten der SN bedingt war.

### **5.3 Mögliche pathophysiologische Korrelate**

Diese Kapitel soll als Zusammenfassung einen Überblick über die gefundenen signifikanten Unterschiede im MRT bei Parkinsonpatienten und Kontrollen geben und jeweils mögliche Ursachen aufzeigen. Dafür werden die beiden Regionen SN und Marklager getrennt betrachtet.

#### **Substantia Nigra:**

Signifikant kürzere T2\*-Zeiten in der SN fanden sich innerhalb der Gruppe der Parkinsonpatienten zwischen schwerer und leichter Betroffenen. Als Hypothese wurde angenommen, dass es aufgrund einer vermehrten Eisenablagerung bei Erkrankten zu einer erhöhten lokalen Feldinhomogenität im MRT kommt, welche wiederum einen Abfall der T2\*-Zeit verursacht. Die Rolle des Eisenmetabolismus und der Eisenablagerung in der SN bei Morbus Parkinson wird schon länger diskutiert; in Studien konnten erhöhte Eisenwerte in der SN sowohl bei Erkrankten als auch bei Gesunden mit auffälligem TCD-Befund nachgewiesen werden (ZECCA et al., 2005; BERG et al., 2001). Die Ergebnisse von verschiedenen Studien kommen zu ähnlichen Ergebnissen in Bezug auf die Parkinsonpatienten, nämlich einem Abfall der T2\*-Zeiten im Verlauf der Erkrankung (ATASOY et al., 2004; BRAFFMANN et al., 1989; ANTONINI et al., 1993; BECKER et al.).

Inkonsistent mit den vorangegangenen Studien anderer Arbeitsgruppen waren unsere Ergebnisse der T2\*-Zeiten der SN bei gesunden Kontrollen. Diese waren signifikant kürzer als die T2\*-Zeiten der SN bei Kontrollen mit auffälligem TCD-Befund. Aufgrund der Eisenhypothese hätten wir bei gesunden Kontrollen durch

---

fehlende Eisenablagerung längere T2\*-Zeiten erwartet. Diese niedrigen T2\*-Zeiten könnten folgendermaßen erklärt werden:

Zum jetzigen Zeitpunkt sind die genauen Mechanismen, die zur Störung des Eisenmetabolismus und zur vermehrten Ablagerung von Eisen bei Parkinsonpatienten führen nicht bekannt. Vermutet wird, dass es über Interaktionen mit anderen Molekülen und über Bildung freier Radikale zu einem Zelluntergang kommt (BERG et al., 2001). Die damit einhergehende Entzündungsreaktion und lokale Ödembildung würde eine T2\*-Zeitverlängerung verursachen. So könnten bei auffälligen Kontrollen sowie bei Parkinsonpatienten bereits eiseninduzierte degenerative bzw. entzündliche Prozesse in Gang sein, welche eine erwartungsgemäße Verkürzung der T2\*-Zeiten gegenüber gesunden Kontrollen maskiert. Im Verlauf der Erkrankung würde mit zunehmenden Zelluntergang und der damit einhergehenden reaktiven Gliose der Gehalt an Eisen und Ferritin steigen und das Ausmaß der lokalen Ödembildung langsam zurückgehen, was die Reduktion der T2\*-Zeit im MRT bei schwerer erkrankten Patienten erklärt. Passend hierfür konnten BECKER et al. bei Parkinsonpatienten mit niedrigen T2\*-Zeiten einen geringeren 18F-DOPA-Uptake der SN nachweisen. Die 18F-Dopa-Aufnahme steht nach SNOW et al. (1996) mit der Anzahl an dopaminergen Neurone in Zusammenhang. Somit könnte also die Abnahme der T2\*-Zeiten der Substantia nigra mit einer Abnahme der Zellzahl in der Substantia nigra und mit einer Veränderung des dopaminergen nigrostriatalen Systems einhergehen.

Allerdings waren die absoluten Werte der T2\*-Zeiten bei Parkinsonpatienten und auffälligen Kontrollen unserer Untersuchung und die T2\*-Zeiten der Parkinsonpatienten der Arbeitsgruppe von BECKER et al. in ähnlicher Größenordnung. Dieses spricht mehr dafür, dass die T2\*-Zeiten unserer Kontrollen aufgrund anderer Faktoren so niedrig waren. Nach BRASS et al. (2006) sind T2\*-Zeiten anfällig für eine Reihe Hintergrundfaktoren, welche jeweils zu einer Feldinhomogenität führen können und dadurch ebenfalls eine Verkürzung der T2\*-Zeiten bedingen.

Auch möglich wäre ein Selektionsbias, bei dem zufällig aufgrund einer geringen Fallzahl (n=14) nur Kontrollen mit sehr niedrigen T2\*-Zeiten der SN eingeschlossen wurden.

---

Um dieses sicher ausschließen zu können müsste ein größeres Kollektiv untersucht werden.

### **Marklager**

Die T2\*-Zeiten des Marklagers waren bei Parkinsonpatienten gegenüber den klinisch Gesunden Personen signifikant verlängert. Wir gehen davon aus, dass diese Verlängerung der T2\*-Zeit einen krankheitsspezifischen Prozess widerspiegelt. Passend zu den histopathologischen Studien von BRAACK et al. (2003), nach dem der Verlauf des Nervenzelluntergangs bei Parkinson-Patienten einem bestimmten Muster folgt, sind hauptsächlich projizierende Nervenzellen mit einem langen und eher dünnen Axon betroffen. Beginnend im dorsalen motorischen Kerngebiet des N. Vagus breitet sich der Prozess über den Hirnstamm (SN) und das Mittelhirn (Nucleus ruber) dann letztendlich über aufsteigende Bahnen (Marklager) bis in die Regionen des Kortex aus. Dabei würde das Ausmaß der strukturellen Veränderungen im Marklager zu den ansteigenden T2\*-Zeiten im Verlauf der Erkrankung passen. Diese spiegeln letztendlich einen Nervenzelluntergang mit konsekutivem Markscheidenzerfall und einhergehender reaktiver Gliabildung mit Ödem wieder. Diese Prozesse sind verantwortlich für den Anstieg der T2\*-Zeiten (KOENIG et al., 1990; THOMAS et al., 2003). Dem hingegen fanden sich keine T2\*-Zeitverlängerung im Marklager weder bei Gesunden mit auffälligem TCD noch bei gesunden Kontrollen.

Andere Ursachen für die T2\*-Zeitverlängerung wären wie in Kap. 5.2.3 bereits beschrieben, am ehesten cerebrovaskuläre Erkrankungen (SAE, Apoplex, Makroangiopathie, Amyloidangiopathie). Da aber durch entsprechende Patientenauswahl der Ausschluss anderer neurologischer Erkrankungen erfolgte, konnte ein möglicher Einfluss dieser Faktoren eliminiert werden.

Diese isolierte T2\*-Zeitverlängerung bei Parkinsonpatienten bietet einen guten Ansatz zur Differenzierung zwischen Kontrollen mit auffälligem TCD und Parkinsonpatienten in frühem Krankheitsstadium. Interessant wäre dies dann, wenn der Verdacht auf das Vorliegen eines M. Parkinson besteht, klinische

Symptome die Diagnose allerdings noch nicht sicher zulassen. Eine weitere sehr interessante klinische Implikation bietet möglicherweise die Differenzierung zwischen dem klassischen M. Parkinson und den atypischen Parkinsonsyndromen. Wenn es sich bei den T2\*-Zeitverlängerungen im Marklager um krankheitsspezifisches Korrelat handelt, dass im Rahmen der aufsteigenden Degeneration von Nervenzellen auftritt, dürfte dies eine Möglichkeit bieten eine Abgrenzung zu atypischen Parkinsonsyndromen zu ermöglichen.

## **5.4 Schlussfolgerung**

Es lässt sich zusammenfassend sagen, dass mittels der T2\*-Relaxation Unterschiede zwischen Parkinson-Patienten und Kontrollen mit und ohne Hyperechogenität im TCD gefunden werden können. Im Bezug auf die Substantia nigra wurden Veränderungen in den Relaxationszeiten sowohl bei T2- als auch bei T2\*-gewichteten Bildern in früheren Studien beschrieben. In unserem Falle ließen sich die in der Literatur beschriebenen Unterschiede zum Teil nachvollziehen, zum Teil jedoch ohne statistische Signifikanz. Eine klare Differenzierung zwischen gesund und krank bei alleiniger Analyse der Substantia nigra mittels MRT-Aufnahmen erwies sich aufgrund der Überlappungen einzelner Gruppen als nicht möglich.

Im Bezug auf die T2\*-Zeiten des Marklagers waren die Unterschiede zwischen den Parkinson-Patienten und den Kontrollen signifikant ausgeprägt. Somit konnten durch Kombination dieser beiden Messregionen die Unterschiede innerhalb der Parkinson-Patienten sowie zwischen Parkinson-Patienten und Kontrollen mit Hyperechogenität signifikant dargestellt werden.

Einen interessanten Ansatz für weitere Studien bietet die T2\*-Zeitverlängerung des Marklagers. Da sich diese ausschließlich bei Parkinson-Patienten fand besteht eventuell hier die Möglichkeit einer Frühdiagnostik bei Patienten mit Verdacht auf einen M. Parkinson aber noch nicht ausreichenden klinischen Symptomen. Ein weiterer durchaus noch interessanterer Aspekt ist die Abgrenzung der Parkinsonpatienten gegenüber Patienten mit atypischen Parkinsonsyndromen.

Hierfür müssten weitere Untersuchungen zeigen, ob es sich bei den T2\*-Zeitverlängerungen des Marklagers tatsächlich um M. Parkinson-spezifische Veränderungen handelt.

---

## 6. Literaturverzeichnis

1. Acharya, H. J., Bouchard, T. P., Emery, D. J., Camicioli, R. M. Axial signs and magnetic resonance imaging correlates in Parkinson's disease  
  
Can.J.Neurol.Sci. 34, 56-61,2007
  
2. Adachi, M., Hosoya, T., Haku, T., Yamaguchi, K.,Kawanami, T. Evaluation of the substantia nigra in patients with Parkinsonian syndrome accomplished using multishot diffusion-weighted MR imaging  
AJNR Am.J.Neuroradiol. 20, 1500-1506,1999
  
3. Antonini, A., Leenders, K. L., Meier, D., Oertel, W. H., Boesiger, P., Anliker, M. T2 relaxation time in patients with Parkinson's disease  
  
Neurology 43, 697-700,1993
  
4. Atasoy, H. T., Nuyan, O., Tunc, T., Yorubulut, M., Unal, A. E., Inan, L. E. T2-weighted MRI in Parkinson's disease; substantia nigra pars compacta hypointensity correlates with the clinical scores  
Neurol.India 52, 332-337,2004
  
5. Becker, G., Seufert, J., Bogdahn, U., Reichmann, H.,Reiners, K. Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography  
Neurology 45, 182-184,1995
  
6. Behnke, S. ,Becker,G. Sonographic imaging of the brain parenchyma  
  
European Journal Ultrasound,16,73-80, 2002
  
7. Behnke, S., Berg, D., Naumann, M.,Becker, G. Differentiation of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes by transcranial ultrasound  
  
J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry 76, 423-425,2005
  
8. Berg, D., Grote, C., Rausch, W. D., Maurer, M., Wesemann, W., Riederer, P.,Becker, G. Iron accumulation in the substantia nigra in rats visualized by ultrasound  
  
Ultrasound Med.Biol. 25, 901-904,1999
  
9. Berg, D., Gerlach, M., Youdim, M. B., Double, K. L., Zecca, L., Riederer, P., Becker, G. Brain iron pathways and their relevance to Parkinson's disease  
  
J.Neurochem. 79, 225-236,2001

- 
10. **Berg, D., Siefker, C., Ruprecht-Dorfler, P., Becker, G.** Relationship of substantia nigra echogenicity and motor function in elderly subjects  
  
Neurology 56, 13-17,9-1-2001
11. **Berg, D., Roggendorf, W., Schroder, U., Klein, R., Tatschner, T., Benz, P., Tucha, O., Preier, M., Lange, K. W., Reiners, K., Gerlach, M., Becker, G.** Echogenicity of the substantia nigra: association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury  
  
Arch.Neurol. 59, 999-1005,2002
12. **Berg, D., Merz, B., Reiners, K., Naumann, M., Becker, G.** Five-year follow-up study of hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease  
  
Mov Disord. 20, 383-385,2005
13. **Bernheimer, H., Birkmayer, W., Hornykiewicz, O., Jellinger, K., Seitelberger, F.** Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations  
  
J.Neurol.Sci. 20, 415-455,1973
14. **Beyer, M. K., Aarsland, D., Greve, O. J., Larsen, J. P.** Visual rating of white matter hyperintensities in Parkinson's disease  
  
Mov Disord. 21, 223-229,2006
15. **Braak, H., Rub, U., Gai, W. P., Del, Tredici K.** Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen  
  
J.Neural Transm. 110, 517-536,2003
16. **Braffman, B. H., Grossman, R. I., Goldberg, H. I., Stern, M. B., Hurtig, H. I., Hackney, D. B., Bilaniuk, L. T., Zimmerman, R. A.** MR imaging of Parkinson disease with spin-echo and gradient-echo sequences  
  
AJR Am.J.Roentgenol. 152, 159-165,1989

- 
17. **Brass, S. D., Chen, N. K., Mulkern, R. V., Bakshi, R.** Magnetic resonance imaging of iron deposition in neurological disorders  
  
Top.Magn Reson.Imaging 17, 31-40,2006
18. **Burton, E. J., McKeith, I. G., Burn, D. J., Firbank, M. J., O'Brien, J. T.** Progression of white matter hyperintensities in Alzheimer disease, dementia with lewy bodies, and Parkinson disease dementia: a comparison with normal aging  
  
Am.J.Geriatr.Psychiatry 14, 842-849,2006
19. **Danish, S. F., Jaggi, J. L., Moyer, J. T., Finkel, L., Baltuch, G. H.** Conventional MRI is inadequate to delineate the relationship between the red nucleus and subthalamic nucleus in Parkinson's disease  
  
Stereotact.Funct.Neurosurg. 84, 12-18,2006
20. **Derejko, M., Slawek, J., Wieczorek, D., Dubaniewicz, M., Lass, P.** [The influence of vascular risk factors and white matter hyperintensities on the degree of motor impairment in Parkinson's disease]  
Neurol.Neurochir.Pol. 40, 276-283,2006
21. **Gibb, W. R.** Idiopathic Parkinson's disease and the Lewy body disorders  
  
Neuropathol.Appl.Neurobiol. 12, 223-234,1986
22. **Haglund, M., Englund, E.** Cerebral amyloid angiopathy, white matter lesions and Alzheimer encephalopathy - a histopathological assessment  
  
Geriatr.Cogn Disord. 14, 161-166,2002
23. **Hornykiewicz, O., Kish, S. J.** Biochemical pathophysiology of Parkinson's disease  
  
Adv.Neurol. 45, 19-34,1987

- 
24. **Hutchinson, M., Raff, U.** Structural changes of the substantia nigra in Parkinson's disease as revealed by MR imaging  
  
AJNR Am.J.Neuroradiol. 21, 697-701,2000
25. **Kalbe,E.; Kessler,J.; Calabrese,P.; Smith,R.; Passmore,A.P.; Brand,M.; Bullock,R.** DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia  
  
Int.J.Geriatr.Psychiatry,19,136-143,2004
26. **Koenig, S. H., Brown, R. D., III, Spiller, M., Lundbom, N.** Relaxometry of brain: why white matter appears bright in MRI  
  
Magn Reson.Med. 14, 482-495,1990
27. **Kraft, E., Winkelmann, J., Trenkwalder, C.,Auer, D. P.** Visual hallucinations, white matter lesions and disease severity in Parkinson's disease  
  
Acta Neurol.Scand. 99, 362-367,1999
28. **Kraft, E., Trenkwalder, C., Auer, D. P.** T2\*-weighted MRI differentiates multiple system atrophy from Parkinson's disease  
  
Neurology 59, 1265-1267,22-10, 2002
29. **Langston, J. W., Koller, W. C.** Preclinical detection of Parkinson's disease. The next frontier: presymptomatic detection. Introduction  
  
Geriatrics 46 Suppl 1, 5-7,1991
30. **Langston, J. W., Koller, W. C.** The next frontier in Parkinson's disease: presymptomatic detection  
  
Neurology 41, 5-7,1991
31. **Marstrand, J. R., Garde, E., Rostrup, E., Ring, P., Rosenbaum, S., Mortensen, E. L., Larsson, H. B.** Cerebral perfusion and cerebrovascular reactivity are reduced in white matter hyperintensities  
  
Stroke 33, 972-976,2002

- 
32. **Pantoni, L. , Garcia, J. H.** Pathogenesis of leukoaraiosis: a review  
  
Stroke 28, 652-659,1997
33. **Piccini, P., Pavese, N., Canapicchi, R., Paoli, C., Del, Dotto P., Puglioli, M., Rossi, G., Bonuccelli, U.** White matter hyperintensities in Parkinson's disease. Clinical correlations  
  
Arch.Neurol. 52, 191-194,1995
34. **Pujol, J., Junque, C., Vendrell, P., Grau, J. M., Capdevila, A.** Reduction of the substantia nigra width and motor decline in aging and Parkinson's disease  
  
Arch.Neurol. 49, 1119-1122,1992
35. **Reichenbach, J. R., Venkatesan, R., Yablonskiy, D. A., Thompson, M. R., Lai, S., Haacke, E. M.** Theory and application of static field inhomogeneity effects in gradient-echo imaging  
  
J.Magn Reson.Imaging 7, 266-279,1997
36. **Snow, B. J.** Fluorodopa PET scanning in Parkinson's disease  
  
Adv.Neurol. 69, 449-457,1996
37. **Sohmiya, M., Tanaka, M., Aihara, Y.,Okamoto, K.** Structural changes in the midbrain with aging and Parkinson's disease: an MRI study  
  
Neurobiol.Aging 25, 449-453,2004
38. **Struck, L. K., Rodnitzky, R. L., Dobson, J. K.** Stroke and its modification in Parkinson's disease  
  
Stroke 21, 1395-1399,1990

**39. Tambasco, N., Pelliccioli, G. P., Chiarini, P., Montanari, G. E., Leone, F., Mancini, M. L., Paciaroni, M., Gallai, V.**

Magnetization transfer changes of grey and white matter in Parkinson's disease

Neuroradiology 45, 224-230,2003

**40. van Wassenaeer-van Hall HN, van den Heuvel, A. G., Jansen, G. H., Hoogenraad, T. U., Mali, W. P.**

Cranial MR in Wilson disease: abnormal white matter in extrapyramidal and pyramidal tracts

AJNR Am.J.Neuroradiol. 16, 2021-2027,1995

**41. Zecca, L., Berg, D., Arzberger, T., Ruprecht, P., Rausch, W. D., Musicco, M., Tampellini, D., Riederer, P., Gerlach, M., Becker, G.**

In vivo detection of iron and neuromelanin by transcranial sonography: a new approach for early detection of substantia nigra damage  
Mov Disord. 20, 1278-1285,2005