

DIAGNOSTISCHE METHODENKOMBINATION
ZUR DIFFERENZIERUNG VON ATYPISCHEN
PARKINSONVARIANTEN UND IDIOPATHISCHEM
PARKINSON-SYNDROM

Katja Gerti Weber



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



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2012

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2012

© 2012 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

**DIAGNOSTISCHE METHODENKOMBINATION
ZUR DIFFERENZIERUNG VON ATYPISCHEN
PARKINSONVARIANTEN UND IDIOPATHISCHEM
PARKINSON-SYNDROM**

INAUGURALDISSERTATION
zur Erlangung eines
Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin der
Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Katja Gerti Weber

aus Frankfurt am Main

Gießen 2012

Aus dem Medizinischen Zentrum für Neurologie und Neurochirurgie
Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg
GMBH
Standort Gießen
Leiter Prof. Dr. M. Kaps

Gutachter: Frau PD Dr. Reuter

Gutachter: Prof. Dr. Steinmetz

Tag der Disputation: 03.12.2012

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG	5
MRT	5
IPD.....	6
IPDvask (IPD mit WML).....	6
MSA.....	6
PSP.....	6
Weiterführende Techniken (MRT-basierte Planimetrie und Volumetrie).....	7
Funktionelle Bildgebung (PET, SPECT)	8
Diffusionsgewichtete Sequenzen im MRT (DWI, ADC).....	8
Hirnparenchymsonographie.....	10
1.1 Morbus Parkinson: Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS).....	12
1.1.1 Neuropathologie.....	12
1.1.2 Ätiologie und Pathogenese	13
1.1.3 Klinik.....	13
1.1.4 Therapie.....	14
1.2 IPDvask (idiopathisches Parkinson-Syndrom mit „white matter lesions“).....	15
1.3 Supranukleäre Blickparese (progressive supranuclear palsy, Richardson-Syndrom, RS).....	15
1.3.1 Neuropathologie.....	16
1.3.2 Ätiologie und Pathogenese	16
1.3.3 Klinik.....	16
1.3.4 Therapie.....	17
1.4 Multisystematrophie (MSA-P, MSA-C).....	17
1.4.1 Neuropathologie.....	17
1.4.2 Ätiologie und Pathogenese	18
1.4.3 Klinik.....	18
1.4.4 Therapie.....	18
2 ARBEITSHYPOTHESEN.....	19
2. PATIENTEN UND METHODEN	20
2.1. Patienten und Kontrollgruppe	20
2.2. Diagnostische Voruntersuchungen.....	26
2.3. Magnetresonanztomographie	26
2.4. Bildbearbeitung	26
2.5. Hirnparenchymsonographie	27
2.4. Statistik	27

3. ERGEBNISSE	28
3.1 Demographische Daten und Charakteristika der Patientenkollektive	28
3.2 MRT- Messwerte	29
3.3 Diffusionsgewichtete Sequenz mit rADC-Werten.....	31
3.4 Messwerte in der Hirnparenchymsonographie	34
4 DISKUSSION	36
4.1. Konventionelles MRT	36
4.2. DWI mit rADC-Bestimmung.....	38
4.3. Hirnparenchymsonographie	40
4.4. Fazit	41
4.5. Limitationen.....	41
ZUSAMMENFASSUNG	44
SUMMARY.....	46
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	48
TABELLEN-/DIAGRAMMVERZEICHNIS	48
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	49
LITERATURVERZEICHNIS	51
DANKSAGUNG UND WIDMUNG	58
LEBENS LAUF	60

1 Einleitung

Die Verwendung der Magnetresonanztomografie (MRT) im Rahmen der Diagnostik neurologischer Erkrankungen hat in den zurückliegenden Jahrzehnten stark an Bedeutung gewonnen. Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie empfehlen eine strukturelle Bildgebung im Rahmen der Basisdiagnostik des idiopathischen Parkinson-Syndroms um Differenzialdiagnosen wie Hirninfarkte, subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathien oder einen Normaldruckhydrozephalus mit Pseudo-Parkinsonismus auszuschließen. Zur Differenzierung von atypischen Parkinsonvarianten wird hier bereits auf das MRT verwiesen [Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008]. In den letzten Jahren intensivierten sich die Forschungen insbesondere im Bereich der diffusionsgewichteten Bildgebung (Diffusion-Weighted Imaging, DWI).

Es wurden typische Merkmale entdeckt, die die atypischen Parkinson-Syndrome MSA (Multisystematrophie) und PSP (Supranukleäre Blickparese) von der idiopathischen Parkinsonerkrankung (IPD) unterscheiden lassen. Die Unterscheidung ist aufgrund großer Unterschiede in Prognose, Ansprechen auf Medikamente und unterschiedlicher Pathogenese von großer Bedeutung. Es folgt eine kurze Zusammenfassung der relevanten Literatur für die aktuell zur Verfügung stehenden bildgebenden diagnostischen Methoden. Im Anschluss wird zum besseren Verständnis kurz auf die einzelnen Krankheitsbilder eingegangen.

MRT

Das MRT ist eine nichtinvasive, relativ schnelle und kostengünstige Untersuchungsmethode ohne Strahlenbelastung. Je nach Gewichtung wird eine hohe Detailgenauigkeit erreicht, T1-Wichtung zur besseren Darstellung der anatomischen Strukturen oder T2-Wichtung zur Weichteildiagnostik. Es gibt bei den atypischen Parkinson-Syndromen Veränderungen, die diese von der idiopathischen Parkinsonerkrankung unterscheiden – die Spezifität dieser Veränderungen ist hoch, ihre Sensitivität jedoch gering. Eine ausreichend spezifische Differenzierung zwischen MSA und PSP erlauben sie jedoch nicht [Schrag et al. 2000; Schocke et al. 2002; Yekhele et al. 2003].

IPD

Nur ca. 20 % der IPD-Patienten zeigen moderate Auffälligkeiten im konventionellen MRT [Yekhlef et al. 2003]. Lediglich im fortgeschrittenem Stadium lassen sich eine hippocampale und frontal betonte Atrophie detektieren [Seppi, Schocke 2005; Jokinen et al. 2009]. Die konventionelle MRT kann jedoch Hinweise auf das Vorliegen einer atypischen Parkinsonerkrankung liefern.

IPDvask (IPD mit WML)

WML führen in T2-gewichteten Sequenzen und der FLAIR-Sequenz zur Signalanhebung und zeigen eine Rarefizierung der weißen Substanz [Hachinski VC et al. 1987].

MSA

Bei der Multisystematrophie-P (MSA-p) gibt es einige typische Auffälligkeiten im MRT. Hierzu zählen der hyperintense putaminale Randsaum, Hypointensität und Atrophie des Putamens als Ausdruck des neuronalen Zellverlustes in dieser Region, sowie Atrophie und das „hot cross bun“-Zeichen des Pons (welches als kreuzförmige Hyperintensität in der Pons imponiert), zerebelläre Atrophie und Hyperintensität des mittleren Kleinhirnstiels (middle cerebellar peduncle, MCP) [Schrag et al. 1998; Kraft et al. 1999; Seppi, Schocke 2005; Abe et al. 2006]. Differenziert man die Multisystematrophie weiter in ihre Subtypen MSA-P und MSA-C, so fällt auf, dass Signalveränderungen des Putamens früher und häufiger bei MSA-P Patienten auftreten, während bei MSA-C Patienten die infratentoriellen Veränderungen dominieren [Bhattacharya et al. 2002; Horimoto et al. 2002; Lee et al. 2004].

PSP

Bei der progressiven supranukleären Blickparese (PSP) findet sich im konventionellen MRT eine Atrophie des Mittelhirns, des Tegmentums, des Frontal- und Temporallappens, sowie Hyperintensitäten des Mittelhirns und der unteren Oliven [Savoirdo 2003; Oba et al. 2005; Seppi, Schocke 2005; Barsottini et al. 2007; Sitburana, Ondo 2009]. Dies bestätigt die neuropathologischen Funde bei der PSP und wird durch einen dilatierten 3. Ventrikel oder einen reduzierten anterior-posterioren

Durchmesser des Mittelhirns als indirekte Zeichen der Mittelhirnatrophie ergänzt [Savoiaro 2003; Warmuth-Metz et al. 2001].

Weiterführende Techniken (MRT-basierte Planimetrie und Volumetrie)

Zur weiteren Differenzierung befinden sich verschiedene Techniken in Erprobung. Hierzu zählt auch die quantitative Messung der regionalen Atrophie mit MRT-basierter Planimetrie in T2-gewichteten Bildern und der Volumetrie in T1-gewichteten Bildern. Die Planimetrie ist für den klinischen Alltag aufgrund der starken Untersucherabhängigkeit und des hohen Zeitaufwands eher von nachrangiger Bedeutung. Die Volumetrie ermöglicht eine gute Unterscheidung zwischen den Erkrankungen und zeichnet sich durch Untersucherunabhängigkeit aus. Da jedoch der Einsatz nur bei vergleichenden Untersuchungen möglich ist, stellt sie kein Hilfsmittel für die klinische Einzelfallentscheidung dar.

Eine Differenzierung von MSA und PSP im Vergleich zu PD und einer gesunden Kontrollgruppe mit Hilfe dieser Verfahren wurde bereits 2006 von Nicoletti et al dargelegt [Nicoletti et al. 2006b]. Quattrone entwickelte einen MR-Parkinson-Index um MSA von PSP abzugrenzen. Hierzu wird das Flächenverhältnis von Pons zu Mittelhirn (P/M) mit dem Verhältnis des Durchmessers des mittleren Kleinhirnstiels (MCP) zum oberen Kleinhirnstiel (SCP) multipliziert $[(P/M) * (MCP/SCP)]$. Der Parkinson-Index erlaubt eine Differenzierung von PSP zu MSA, PD und einer gesunden Kontrollgruppe [Quattrone et al. 2008]. Bereits 2005 wurde eine Studie publiziert, welche Aufgrund des errechneten Verhältnisses von Pons zu Mittelhirn eine Diskriminierung von PSP im Vergleich zu IPD, MSA und der Kontrollgruppe konstatiert [Oba et al. 2005]. Erst kürzlich wurde der Nutzen der Indizes durch eine weitere Studie bestätigt [Hussl et al. 2010]. Eine Studie von Paviour et al zeigt eine mögliche Differenzierung von MSA und PSP, wenn die regionale Volumetrie auf Mittelhirn, oberen Kleinhirnstiel, Pons und Kleinhirn angewandt und zusammen interpretiert wird [Paviour et al. 2006].

Funktionelle Bildgebung (PET, SPECT)

Die empfindlichsten bildgebenden Verfahren sind nach wie vor die Positronen-Emissions-Tomografie (PET) und die Single-Photonen-Emissions-Tomografie (SPECT). Untersuchungsmethoden wie Fluoro-Dopa-Pet/Racloprid-Pet / Jodbenzamid-Spect sind von geringerer Bedeutung für den klinischen Alltag, da diese Methoden nur an großen nuklearmedizinischen Zentren zur Verfügung stehen, vergleichsweise hohe Kosten verursachen sowie zum Teil von geringerer Aussagekraft im Vergleich zur diffusionsgewichteten Bildgebung im MRT sind [Seppi et al. 2004].

Unter Anwendung von FDG-PET konnte ein verringerter striataler Glukose-Stoffwechsel bei MSA-Patienten nachgewiesen werden [Juh et al. 2004]. PSP-Patienten zeigen vor allem im Ncl. caudatus, Putamen und Hirnstamm einen verminderten Glukose-Stoffwechsel [Karbe et al. 1992]. In Liganden-PET bzw. SPECT-Untersuchungen findet sich eine reduzierte Menge der postsynaptischen Dopaminrezeptoren sowie eine verminderte dopaminerge Innervation des Striatums bei der MSA und PSP, wohingegen bei der klassischen Parkinsonerkrankung die putaminale Innervation stärker betroffen ist [Burn et al. 1994; van Royen et al. 1993; Schwarz et al. 1992]. Die MIBG-Szintigrafie, mit deren Hilfe sich die sympathische Innervation des Myokards darstellen lässt, ergibt für MSA- und PSP-Patienten Normalbefunde aufgrund des intakten postganglionären sympathischen Systems, während Patienten mit idiopathischer Parkinsonerkrankung häufig eine reduzierte myokardiale Ligandenbindung aufweisen [Druschky et al. 2000; Orimo et al. 2004].

Diffusionsgewichtete Sequenzen im MRT (DWI, ADC)

Die diffusionsgewichteten Sequenzen dienen der Darstellung von Stärke und Richtung molekularer Diffusion. Je stärker die Diffusion zwischen den zwei verwendeten Gradientenpulsen ausfällt, desto schwächer ist das Signal. Die ADC-Sequenz bildet dies ab, indem die Diffusion als Kontrastgrundlage verwendet wird. Dies wird durch die Ausrichtung der Gradientenpulse in 3 Vektorenrichtungen optimiert, um die gerichtete Diffusion in 3 Ebenen zu erfassen. Das ZNS behindert die natürliche Diffusion je nach Komplexität der Struktur mehr oder weniger. Kommt es jedoch zum Zelluntergang kann auch die Diffusion in diesem Gebiet je nach Ausmaß der Zellzerstörung ungehindert stattfinden, was sich in einem erhöhten regionalen Diffusionskoeffizienten

(rADC) äußert. So führen auch WML zu erhöhten ADC-Werten [Helenius et al. 2002]. Die Anwendung von diffusionsgewichteten Sequenzen im klinischen Alltag ist durch die weit verbreitete Verfügbarkeit, die kurze Untersuchungsdauer und die fehlende Strahlenbelastung zudem eine kostengünstige Methode zur Differenzierung zwischen IPD, MSA und PSP.

Unter Anwendung des regionalen Diffusionskoeffizienten in verschiedenen Hirnregionen wie Putamen und mittlerem Kleinhirnstiel scheint eine Differenzierung der atypischen Parkinsonvarianten MSA und PSP vom idiopathischen Parkinson-Syndrom möglich zu sein [Paviour et al. 2007; Nicoletti et al. 2006b]. Zudem konnten mehrfach erhöhte ADC-Werte bei MSA-Patienten im Bereich des Putamens nachgewiesen werden [Schocke et al. 2002; Lee et al. 2004]. In einer Studie von Seppi et al 2006 zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei MSA-Patienten in der Erhöhung der ADC-Werte des hinteren Putamens im Verhältnis zu dessen vorderen Anteilen. Erniedrigte ADC-Werte im Bereich des Pons und des mittleren Kleinhirnstiels werden als typische Befunde für die MSA-C gewertet [Kanazawa et al. 2004]. Für die PSP scheint ein erhöhter Diffusionskoeffizient im mittleren Kleinhirnstiel typisch zu sein [Nicoletti et al. 2006b].

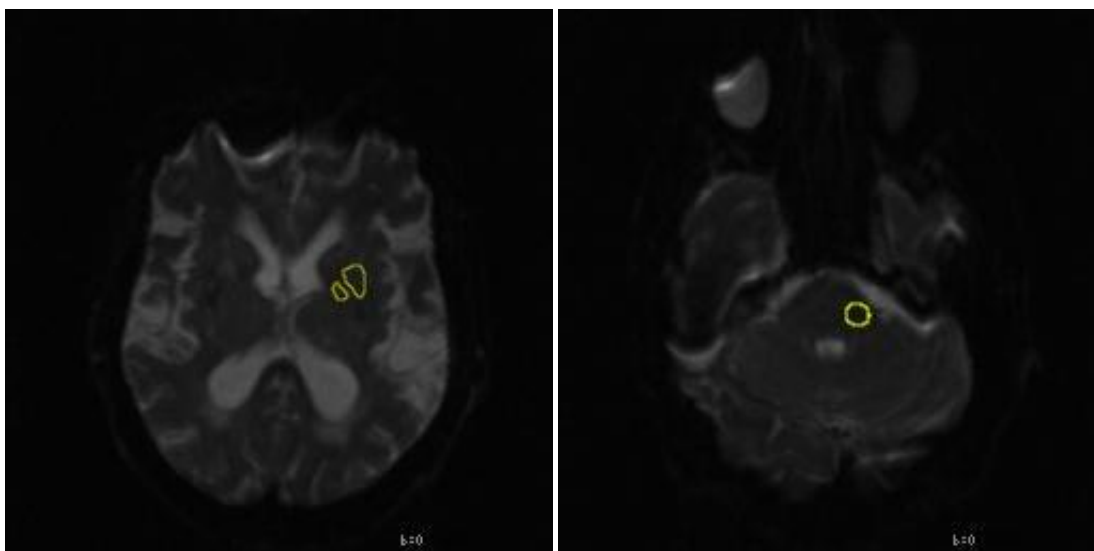


Abbildung 1 (links) ADC-Sequenz mit Umrandung von Putamen und Pallidum Abbildung 2(rechts) ADC-Sequenz mit Umrandung des mittleren Kleinhirnstiels

Beim idiopathischen Parkinson-Syndrom degenerieren die melaninhaltigen dopaminergen Zellen in der Substantia nigra. Infolgedessen ergibt sich eine verminderte Dopamin-Konzentration im Striatum. Bei der MSA entsteht das klinische Bild durch

neuronalen Zellverlust und Gliose in den Basalganglien, während die PSP durch das Auftreten von Neurofibrillen in diesen Regionen geprägt ist. Die unterschiedliche Neuropathologie der jeweiligen Erkrankung begründet die jeweils typischen Befunde in der diffusionsgewichteten Sequenz [Seppi et al. 2003; Schocke et al. 2004; Seppi et al. 2006; Nicoletti et al. 2006b].

Hirnparenchym-Sonografie

Die transkranielle Hirnparenchym-Sonografie ist eine nichtinvasive, einfach anzuwendende, wenig zeitintensive und kostengünstige Methode zur weiteren Differenzierung von Bewegungsstörungen. Die aussagekräftigste Struktur in diesem Zusammenhang ist die Substantia nigra. Im Normalbefund ist der Hirnstamm echo-arm in „Schmetterlingsform“ erkennbar und die Substantia nigra zeigt sich isodens. Eine Diskriminierung zwischen atypischen Parkinson-Syndromen und idiopathischem Parkinson-Syndrom ist meistens mit dem transkraniellen Ultraschall möglich. Eine weitergehende Differenzierung zwischen einer MSA und PSP gelingt jedoch nur selten. In einigen Fällen kann auch die Unterscheidung zwischen PSP und IPD schwierig sein. Aktuell liegen noch keine Studien über typische Befunde für Patienten mit WML in der Hirnparenchym-Sonografie vor.

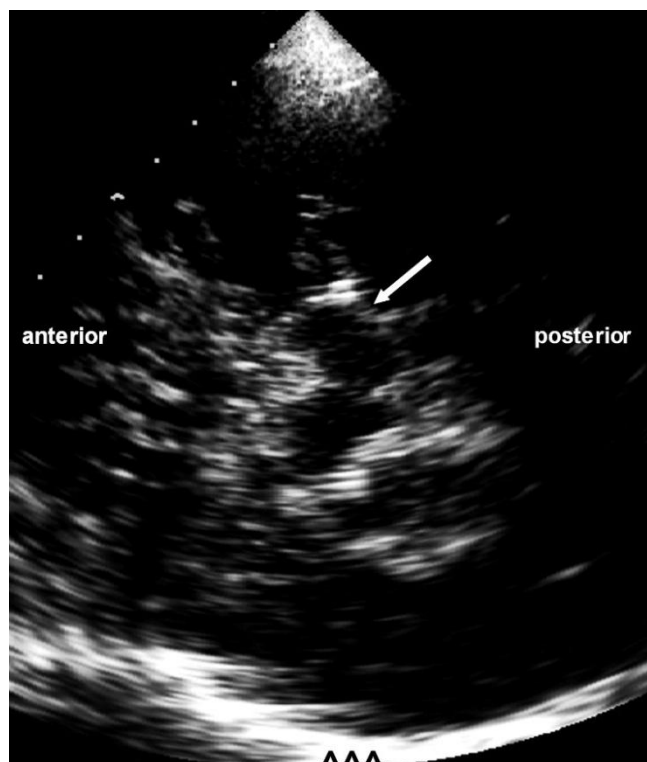


Abbildung 3 Substantia nigra Normalbefund

Für das idiopathische Parkinson-Syndrom ist eine Hyperdensität der Substantia nigra pathognomisch, während MSA- und PSP-Patienten hier normale Werte aufweisen [Walter et al. 2003; Behnke et al. 2005; Okawa et al. 2007].



Abbildung 4 hyperdense Substantia nigra eines Patienten mit Morbus Parkinson

Eine Dilatation des 3. Ventrikels über 10mm in Kombination mit einer Hyperechogenität des Nucleus lentiformis tritt gehäuft bei PSP-Patienten auf [Walter U et al. 2007]. Eine Hyperechogenität des Ncl. lentiformis tritt jedoch ebenfalls bei MSA-Patienten gehäuft auf [Behnke et al. 2005].

Bei nahezu einem Viertel aller Patienten mit der Diagnose idiopathisches Parkinson-Syndrom wird im weiteren Verlauf die ursprüngliche Diagnose zugunsten einer anderen neurodegenerativen Erkrankung verworfen [Hughes et al. 1992]. Andere Studien kommen auf diesem Gebiet zu ähnlichen Ergebnissen [Schrag et al. 2000; Caslake et al. 2008]. Dies spiegelt die Limitationen der oben beschriebenen diagnostischen Möglichkeiten wieder. Zur Steigerung der diagnostischen Sicherheit wurden in dieser Studie zwei bildgebende Verfahren kombiniert: MRT mit diffusionsgewichteter Sequenz (DWI) und Messung des regionalen Diffusionskoeffizienten (ADC) mit der Hirnparenchym-Sonografie.

Fragestellung:

1. Kann mit der Kombination zweier diagnostischer Verfahren wie diffusionsgewichtetem MRT und der Hirnparenchym-Sonografie eine eindeutige Differenzierung von IPD zu atypischen Parkinsonvarianten sowie eine Differenzierung von MSA zu PSP erreicht werden?
2. Welchen Einfluss haben vaskuläre Störungen in diesem Zusammenhang?

1.1 Morbus Parkinson: Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS)

Prävalenz: 200/100.000 Einwohner in Deutschland

Die „Schüttellähmung“, wie sie von ihrem Entdecker James Parkinson 1817 zum ersten Mal beschrieben wurde, ist die häufigste neurodegenerative Erkrankung und zählt zu den häufigsten Erkrankungen des zentralen Nervensystems. Bei einem Erkrankungsgipfel zwischen dem 58. und 62. Lebensjahr ist ca. 1% der über 60-jährigen betroffen. In Nordamerika und Nordeuropa ist die Prävalenz entscheidend höher als in Südeuropa, Afrika und Asien [Masuhr, Neumann 2005].

1.1.1 Neuropathologie

Als zentraler Punkt ist die Degeneration der melaninhaltigen dopaminergen Zellen in der Pars compacta der Substantia nigra zu nennen. Infolgedessen kommt es zu einer starken Erniedrigung der Dopamin-Konzentration im Striatum, wobei man hier davon ausgeht, dass das Einsetzen der Symptomatik erst ab einem Zelluntergang von 60% der dopaminergen Zellen stattfindet [Fearnley, Lees 1991]. Der im Putamen im Vergleich zum Nucleus caudatus stärker ausgeprägte Dopamin-Mangel führt zu einer Störung im motorischen Regelkreis von Substantia nigra ► Striatum ► Gl.pallidus externus ► Ncl. subthalamicus ► Globus pallidus internus ► Thalamus ► und Großhirnrinde. Der hemmende Einfluss des Striatums auf den Globus pallidus ist vermindert. Dies führt zu einer erhöhten Aktivität des Ncl. subthalamicus, Globus pallidus internus und der Substantia nigra pars reticulata. Hieraus resultiert eine vermehrte Hemmung des Thalamus, was letztendlich die verminderte Aktivität im motorischen Kortex erklärt. Es ist weiterhin bekannt, dass auch andere Zellgruppen wie noradrenerge (Locus coeruleus), serotonerge (Raphekerne) und cholinerge Neurone (Nucleus basalis

Meynert) vom Untergang betroffen sind. Klinisch treten dementsprechend fakultative Symptome wie psychische Veränderungen oder autonome Störungen hinzu [Scatton et al. 1983]. Der Stellenwert von Zytoskelett-Veränderungen, den sog. Lewy-Körperchen in den Zellen der Substantia nigra, ist noch nicht ausreichend geklärt. Sie bestehen aus Neurofilament-Proteinen, Ubiquitin und α -Synuclein und werden unter anderem als ein neuropathologischer Indikator für eine Störung im Zellstoffwechsel gewertet [Jellinger 1998]. Differenzialdiagnostisch grenzt man die Lewy-Körperchen-Krankheit von der idiopathischen Parkinsonerkrankung ab.

1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie des idiopathischen Parkinson-Syndroms konnte trotz weitgehender Erkenntnisse über neuropathologisch und biochemische Vorgänge nicht geklärt werden.

Es sind familiäre Verlaufsformen mit autosomal dominantem oder rezessivem Erbgang beschrieben [Gasser 2007]. Die aktuelle Studienlage verdichtet die Hypothese noch unbekannter Umwelteinflüsse, welche zu einer gestörten Metabolisierung des Proteins α -Synuclein führen. Für 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MPTP) wurde bereits der Nachweis als Auslöser einer Parkinsonerkrankung erbracht.

1.1.3 Klinik

Kardinalsymptome des idiopathischen Parkinson-Syndroms sind

- Akinese /Bradykinese, Rigor, Tremor
- Posturale Störungen

Der Krankheitsverlauf ist progredient und äußert sich mit zunehmender Gang- und Haltungsinstabilität. Hoehn und Yahr haben die Symptome nach Schwere und Ausbreitung in 5 Stadien unterteilt.

Stadium 1: einseitige Symptomatik mit allenfalls geringer Beeinträchtigung des tägl. Lebens

Stadium 2: beginnende beidseitige Symptomatik, keine Störungen des Gleichgewichts

Stadium 3 leichte Haltungsinstabilität und geringe bis mäßige Beeinträchtigung, Arbeitsfähigkeit (berufsabhängig) oft noch erhalten

Stadium 4: Vollbild mit starker Beeinträchtigung, Gehen und Stehen noch ohne Hilfe möglich

Stadium 5: Patient ist auf Hilfsmittel angewiesen, ans Bett oder an den Rollstuhl gebunden und benötigt für die Bewältigung des Alltags die Hilfe Dritter

Desweiteren sind eine Vielzahl von nicht-motorischen Symptomen bekannt, hierzu zählen u.a.:

- Kognitive Störungen/Demenz, Depression, Bradyphrenie, Schlafstörungen
- Autonome Dysfunktionen wie Obstipation, orthostatische Hypotension, Hyperhidrose, Libido-Verlust, Blasenfunktionsstörungen, Seborrhoe („Salbengesicht“)
- Sensible Störungen wie spontane Schmerzattacken, Parästhesien, Muskelschmerzen

Bei etwa einem Drittel der Erkrankten gehen dem Auftreten der Kardinalsymptome einige unspezifische Prodromi voraus. So wird von diffusen Wirbelsäulenbeschwerden, Schultergelenksbeschwerden oder einer verminderten physischen und psychischen Belastbarkeit berichtet [Wallesch CW, Ackermann H 2005].

1.1.4 Therapie

Eine detaillierte Therapieempfehlung angepasst an Alter und Krankheitsstadien ist den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie zu entnehmen [Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008]. Ziel der medikamentösen Therapie ist es, das Transmitter-Ungleichgewicht aufzuheben. Es werden verschiedene Wirkstoffgruppen zur Therapie des idiopathischen Parkinson-Syndroms eingesetzt: Dopamin-Ersatz, Dopamin-Abbauhemmer, Rezeptor-Antagonisten für Acetylcholin und Glutamat. Zum Einsatz kommen auf diesem Gebiet folgende Wirkstoffklassen: L-Dopa (Levodopa), Dopamin-Agonisten, Catecholamino-O-Methyl-Transferase-Hemmer (COMT-Hemmer), Monoaminoxidase-B-Hemmer (MAO-B-Hemmer), Anticholinergika, N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor-Antagonisten (Amantadin) [Koller et al. 1994].

Zur Verbesserung der Symptomatik, zum Erlernen von Hilfsstrategien und Kompensationstechniken werden des Weiteren Physiotherapie und Ergotherapie

eingesetzt. Dies dient auch der Prävention von Sekundärkomplikationen wie Kontrakturen.

Als invasive Therapieoption gewinnt die Tiefe Hirnstimulation zunehmend an Bedeutung.

Im Zuge des medizinischen Fortschritts ist die Lebenserwartung in Ländern mit hohem medizinischem Standard nur geringfügig beeinträchtigt [Wallesch CW, Ackermann H 2005]. Dies steht, wie auch die gute medikamentöse Ansprechrate, in nahezu völligem Gegensatz zur MSA oder PSP, was die Bedeutung einer frühzeitigen Differenzierungsmöglichkeit betont.

1.2 IPDvask (idiopathisches Parkinson-Syndrom mit „white matter lesions“)

Die Ursache für MRT-Veränderungen in der weißen Substanz, die sogenannten „white matter lesions“, liegt in einer vaskulären Mikroangiopathie [Bäzner H et al. 2003]. Die Bedeutung der „white matter lesions“(WML) für das idiopathische Parkinson-Syndrom wird in einer Studie von A. Schöne-Adibo 2009 dargelegt. Es handelt sich bei den Studienteilnehmern dementsprechend nicht um Patienten mit Parkinsonsymptomatik aufgrund vaskulärer Läsionen, sondern um Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom und zusätzlich auftretenden vaskulären Läsionen. Die Frage, inwieweit sie als Störfaktor in der Messung des regionalen Diffusionskoeffizienten eine Rolle spielen, ist Gegenstand dieser Studie.

1.3 Supranukleäre Blickparese (progressive supranuclear palsy, Richardson-Syndrom, RS)

Prävalenz: 5/100.000 [Nath et al. 2001]

Nach Williams et al werden drei unterschiedliche klinische Typen unterschieden: **Richardson-Syndrom (RS)**, welches durch supranukleäre Blickparese, posturale Instabilität, Stürze und kognitive Dysfunktion innerhalb der ersten zwei Jahre charakterisiert ist; **PSP-Parkinson-Syndrom (PSP-P)** gekennzeichnet durch initiales Ansprechen auf L-Dopa, asymmetrischen Beginn sowie Tremor bzw. Extremitätendystonie; und **Pure Akinesia with Gait Freezing (PAGF)**, welche klinisch durch progredientes Freezing imponiert, kein initiales Ansprechen auf L-Dopa zeigt und

bei welcher Demenz, Blickparese oder Extremitätenrigor hintergründig eine Rolle spielen [Williams et al. 2007].

1.3.1 Neuropathologie

Das neuropathologische Charakteristikum der PSP ist durch das Auftreten von Neurofibrillen in verschiedenen kortikalen und subkortikalen Arealen gekennzeichnet, so auch den Basalganglien. Ergänzend treten neuronale Degeneration und Gliose in diesen Arealen auf [Goedert 2005; Lantos 1994].

Das Auftreten von Neurofibrillen in den Basalganglien im Zusammenhang mit neuronaler Degeneration und Gliose wird für die klinischen Symptome Rigidität, Bradykinese und posturale Instabilität verantwortlich gemacht. Die supranukleären Blick- und Schlafstörungen bezieht man auf die Beteiligung cholinerg, pontomesenzephaler Kerngebiete. Das Auftreten von Dysarthrie und Dysphagie wird mit medullären Veränderungen in Verbindung gebracht. Die häufig assoziierten Verhaltensauffälligkeiten und kognitiven Störungen werden auf eine ausgedehnte Neurofibrillenpräsenz, neuronale Degeneration und Gliose im frontalen zerebralen Kortex zurückgeführt [Lantos 1994].

1.3.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie der PSP ist bis heute noch nicht ausreichend geklärt. Aktuelle Forschungen beschäftigen sich mit der Rolle des Tau-Proteins [Williams et al. 2007].

1.3.3 Klinik

Die Erkrankung imponiert durch langsam progrediente Bewegungsarmut, beginnend im Alter zwischen 50 und 70 Jahren. Die Symptomatik schreitet rasch fort, so dass sich innerhalb eines bis mehrerer Jahre zumeist eine hochgradige Akinese entwickelt. Zudem treten zunächst uncharakteristische, leichte, kognitive Defizite auf. Hinzu kommen Schluckstörungen und Aphonie sowie im Verlauf die Entwicklung von Pyramidenbahnzeichen. Der Patient bemerkt die Einschränkung der Augenmotorik oft nicht. Beginnend mit einer Blickparese nach oben und/oder unten kommt es schließlich zu einer scheinbar vollständigen Ophthalmoplegie. Das Puppenkopfphänomen und Bell-Phänomen bleiben bei nahezu vollständig aufgehobenen Willkür- und Folgebewegungen erhalten, was eine nukleäre oder periphere Ophthalmoplegie

ausschließt. Charakteristisch sind eine erhaltene, langsame Komponente sowie eine Aufhebung der raschen Komponente beim provozierten vertikalen optokinetischen Nystagmus. Häufig tritt ein Blepharospasmus hinzu. Auffällig ist zudem die nach hinten gebeugte Kopfhaltung, welche durch einen Hypertonus der Nackenmuskulatur hervorgerufen wird.

1.3.4 Therapie

Im Gegensatz zum klassischen Parkinson-Syndrom zeigen sich die Symptome der PSP nur bei Vorliegen eines PSP-P im Anfangsstadium durch eine L-Dopa-Substitution beeinflussbar. Die symptomatische Therapie des Blepharospasmus, welcher häufig in Kombination mit einer Lidapraxie auftritt, erfolgt mit lokaler Botulinumtoxin-Injektion.

Der schnelle Krankheitsfortschritt und die daraus resultierende verminderte Lebensqualität, die begrenzte Überlebensdauer von ca. 8 Jahren [Maher, Lees 1986; O'Sullivan et al. 2008], sowie das Fehlen einer kausalen Therapiemöglichkeit zeigen die enorme Bedeutung einer frühzeitigen, verlässlichen Diagnosefindung bei dieser Erkrankung. Dies gilt analog auch für Multisystematrophien.

1.4. Multisystematrophie (MSA-P, MSA-C)

Prävalenz: 4,4/100.000 [Schrag et al. 1999]

Unter diesem Begriff werden ältere Krankheitsbezeichnungen mit gemeinsamen histopathologischen Merkmalen zusammengefasst, wie das Shy-Drager Syndrom, die striatonigrale Degeneration und die olivopontozerebelläre Atrophie. Nach heutiger Einteilung bezeichnet man eine MSA mit vorherrschender Parkinsonsymptomatik als MSA-P und eine MSA mit vorherrschender zerebellärer Symptomatik als MSA-C [Gilman et al. 2008].

1.4.1 Neuropathologie

Bei der MSA werden in weiten Teilen des ZNS degenerative Veränderungen beobachtet. Es kommt zu neuronalem Zellverlust und Gliose davon am stärksten betroffen: Putamen, Ncl. caudatus, Pallidum, Substantia nigra, Ncl. subthalamicus, Thalamus, Kleinhirnrinde, Ncl. dentatus, die pontinen Kerne, inferiore Olive, die Pyramidenbahn und die präganglionären sympathischen Neurone in den intermedio-

lateralen Zellsäulen des Rückenmarks, Vorderhorn und ONUF-Kernen [Wenning et al. 1997].

Im Gegensatz zum klassischen Parkinson-Syndrom sind bei der MSA die postganglionären sympathischen Neurone und Axone intakt. Ein charakteristisches neuropathologisches Merkmal der MSA ist das Auftreten oligodendroglialer, zytoplasmatischer Einschlusskörperchen (GCI) [Papp et al. 1989; Lantos, Papp 1994].

1.4.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie der MSA ist weiterhin unbekannt. Die aktuellen Vorstellungen konzentrieren sich auf den neuropathologischen Befund der alpha-Synuclein-haltigen GCI [Kahle et al. 2002].

1.4.3 Klinik

Die Klinik der Multisystematrophie ist gekennzeichnet durch rasche Progredienz der Symptome, posturale Instabilität, häufige Stürze, Halluzinationen innerhalb der ersten drei Jahre, Fluktuation der kognitiven Funktionen, frühe Manifestation einer Demenz, zerebelläre Symptome oder Pyramidenbahnzeichen, Myokloni, ausgeprägte autonome Störungen, schlechtes bzw. fehlendes Ansprechen auf L-Dopa [Quinn 1989; Wenning et al. 1997; Gilman et al. 2008].

1.4.4 Therapie

Derzeit existiert keine kurative oder präventive Therapie für die MSA. Jedoch besteht die Möglichkeit der symptomatischen Therapie der einzelnen Symptome.

Die Behandlung der Parkinsonsymptomatik mit L-Dopa ist meist nur zu Beginn der Erkrankung in hoher Dosierung erfolgreich. Die Behandlung der Ataxie muss sich auf übende Verfahren beschränken, da eine wirksame medikamentöse Therapie nicht bekannt ist. Durch physikalische Maßnahmen wird der symptomatischen orthostatischen Hypotension entgegengewirkt. Diese werden bei Therapieversagen durch medikamentöse Behandlung mit Mineralokortikoiden und Sympathomimetika ersetzt. Die meisten Patienten erhalten im Verlauf der Therapie einen suprapubischen Blasenkatheter da medikamentöse Maßnahmen zur Therapie der Blasenstörungen meist erfolglos bleiben. Der Krankheitsverlauf bis zum Tod umfasst in der Regel nur wenige Jahre. [O'Sullivan et al. 2008].

2 Arbeitshypothesen

Nutzen der Magnetresonanztomografie mit Diffusionswichtung in Kombination mit der Hirnparenchym-Sonografie zur Differenzierung von atypischen Parkinsonvarianten und idiopathischem Parkinson-Syndrom

1. Hypothese:

Die diffusionsgewichteten Sequenzen helfen atypische Parkinson-Syndrome von IPD zu unterscheiden.

2. Hypothese

Beim Vorliegen vaskulärer Läsionen kann die Unterscheidung erschwert werden.

3. Hypothese

Die Hirnparenchym-Sonografie kann die Diagnosesicherheit erhöhen.

Ziel der Arbeit ist es, eine Diagnostik-Empfehlung zur eindeutigen Differenzierung von idiopathischem Parkinson-Syndrom, MSA und PSP zu entwickeln.

Im Einzelnen wurden hierfür untersucht:

MRT

- Atrophie von Kortex, Mittelhirn, mittlerem Kleinhirnstiel (MCP), Putamen, Pons und Zerebellum
- Hypotrophie des Putamens
- Hot cross bun sign
- Hyperintense Putaminal RIM
- Robin Virchow Räume
- vaskuläre Läsionen (WML)

Diffusionsgewichtete Sequenz (ADC): regionaler Diffusionskoeffizient der folgenden Regionen (ROI = „regions of interest“)

- Putamen links/rechts
- Pallidum links/rechts
- Mittlerer Kleinhirnstiel links/rechts

Hirnparenchym-Sonografie

- Hyperechogenität der Substantia nigra (SN) links /rechts
- Weite 3. Ventrikel
- Weite Cella media

In der Annahme, dass nicht alle Patienten mit hoher Signifikanz einer Erkrankung zugeordnet werden können, wurde ergänzend die Hirnparenchym-Sonografie zur Diagnosestellung hinzugezogen. Im Vergleich zu teuren und zeitaufwendigen PET- und SPECT-Untersuchungen wäre dies eine kostengünstige und zeitsparende Alternative ohne Strahlenbelastung.

2. Patienten und Methoden

2.1 Patienten und Kontrollgruppe

Von Dezember 2005 bis Februar 2009 wurden 20 Patienten mit der Diagnose Multisystematrophie sowie 20 Patienten mit der Diagnose Supranukleäre Blickparese, 20 Patienten mit IPS, 20 Patienten mit IPS und begleitenden WML in die Studie einbezogen.

MSA

Die Diagnosestellung der Multisystematrophie erfolgte nach den Kriterien der MSA-Konsensuskonferenz [Gilman et al. 2008]. Es wurden nur Patienten mit „probable MSA“ in die Studie aufgenommen. Die Konsensuskonferenz definiert zwei Kategorien einer MSA:

- die MSA-P (MSA mit Parkinsonismus als führendes Symptom)
- die MSA-C (MSA mit cerebellärer Ataxie als führendes Symptom).

Desweiteren wird zwischen drei Niveaus unterschieden:

- einer möglichen MSA (,possibleMSA“)
- einer wahrscheinlichen MSA (,probable MSA“)
- einer gesicherten MSA (,definite MSA“)

Die Diagnose einer gesicherten MSA beinhaltet den histopathologischen Nachweis.

Tabelle 1: Diagnosekriterien für eine „probable MSA“

MSA
<ul style="list-style-type: none">• Sporadisches Auftreten• Progressiver Verlauf• Krankheitsbeginn ab dem 30. Lebensjahr
Autonome Störungen wie <ul style="list-style-type: none">• Urininkontinenz• Erektile Dysfunktion bei männlichen Patienten• Orthostatische Dysregulation
Geringes Ansprechen der Parkinsonsymptome auf eine Therapie mit Levo-Dopa
Auftreten eines zerebellären Symptoms wie <ul style="list-style-type: none">• Gangataxie mit zerebellärer Dysarthrie• Extremitätenataxie• Zerebellär, okulomotorische Dysfunktion

PSP

Die Diagnosestellung der Supranukleären Blickparese erfolgte nach den NINDS-SPSP-Kriterien [I. Litvan et al. 1996]. Über diese Kriterien besteht bereits seit 1995 ein Konsens zwischen dem amerikanischen „National Institute of Neurological Disorders and Stroke“ (NINDS) und der „Society for Progressive Supranuclear Palsy“. Es wurden nur Patienten mit „probable PSP“ in die Studie eingeschlossen.

Tabelle 2: Klinische Kriterien zur Diagnose einer PSP [I. Litvan et al 1996]

PSP	Obligatorische Einschlusskriterien	Obligatorische Ausschlusskriterien	Unterstützende Kriterien
möglich	<p>Graduell progressive Funktionsstörung mit Beginn ab dem 40. Lebensjahr</p> <p>Vorliegen von entweder</p> <p>a. einer vertikalen Blickparese oder</p> <p>b. der Kombination von verlangsamten vertikalen Sakkaden und posturaler Instabilität</p>	<p>Vorliegen folgender Diagnosen in der Krankheitsgeschichte: Enzephalitis</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Alien limb syndrome“ • Kortikale Wahrnehmungsstörungen • Fokal frontale oder temporo-parietale Atrophie <p>Auftreten von Halluzination oder Verwirrtheit ohne Korrelation zur dopaminergen Therapie</p> <p>Vorliegen eines Morbus Alzheimer</p> <p>Dominierend, frühauftretene cerebelläre Symptome bzw. nichterklärbare autonome Störungen</p>	<p>Symmetrische Akinesie oder Rigidität</p> <p>Abnorme Halshaltung insbesondere Vorliegen eines Retrocollis</p> <p>Geringes bis nicht vorhandenes Ansprechen auf Levo-Dopa</p> <p>Frühaufretende Schluck- und Sprechstörungen</p> <p>Früheinsetzende, kognitive Einschränkungen davon mindesten zwei der folgenden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Apathie • Unfähigkeit zum abstrakten Denken • Verminderter Redefluss • Utilisation oder Imitation von Verhaltensweisen • Zeichen einer Frontalhirnschädigung

wahrscheinlich	Graduell progressive Funktionsstörung mit Beginn ab dem 40. Lebensjahr Vorliegen von a. <u>und</u> b.	Vorliegen von schweren asymmetrischen Parkinsonsymptomen Neuroradiologischer Nachweis schwerer struktureller Veränderungen (z.B. Hirnstamminfarkt) Vorliegen eines Morbus Whipple
nachgewiesen	Klinisches Vorliegen einer möglichen oder wahrscheinlichen PSP und vorliegender, histopathologischer Nachweis	

Idiopathisches Parkinson-Syndrom

Das idiopathische Parkinson-Syndrom wurde diagnostiziert nach den Kriterien der britischen Parkinson's Disease Society Brain Bank (UK PDSBB) [Hughes et al. 1992].

Diagnostischer Algorithmus [Hughes et al 1992]

Schritt 1: Vorliegen der folgenden Parkinsonsymptome

- Bradykinese
- Mindestens eines der folgenden: Rigidität, Ruhetremor von 4-6 Hz, posturale Instabilität (ohne das Vorliegen von primär visueller, vestibulärer, zerebellärer, oder propriozeptiver Dysfunktion)

Schritt 2: Ausschlusskriterien

- Wiederholte Schlaganfälle mit fortschreitender Parkinsonsymptomatik in der Krankengeschichte
- Wiederholte Kopfverletzungen in der Krankheitsgeschichte
- Überstandene Enzephalitis in der Krankheitsgeschichte
- Nachweis okulogyrischer Krisen
- Neuroleptische Behandlung bei Einsetzen der Symptomatik
- Mehr als ein betroffener Verwandter
- Beschriebene Remission
- Strikte unilaterale Symptomatik nach 3 Jahren
- Vorliegen einer supranukleären Blickparese
- Zerebelläre Ausfälle
- Frühzeitiges Auftreten autonomer Dysfunktionen
- Frühzeitiges Auftreten von Demenz mit eingeschränkter Kognition, Sprache und praktischen Fähigkeiten
- Babinski-Zeichen
- Neuroradiologischer Nachweis eines zerebralen Tumors oder Hydrozephalus
- Kein Ansprechen auf Levo-Dopa wenn keine Malabsorption vorliegt
- Exposition zu MPTP

Schritt 3 Unterstützende Kriterien zur Diagnose eines idiopathischen Parkinson-Syndroms

- Unilateraler Beginn
- Ruhetremor
- Fortschreitende Störung
- Bestehende Asymmetrie bei fortgeschrittener Störung mit Betonung der zu Beginn eingeschränkten Seite
- Sehr gutes Ansprechen auf Levo-Dopa
- Schwere Levo-Dopa induzierte Chorea
- Krankheitsverlauf von 10 Jahren oder länger

Alle Studienteilnehmer wurden über die Studie aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Ausschlusskriterien für eine Studienteilnahme waren zudem eine zerebrale Zweiterkrankung. Desweiteren kamen als Ausschlusskriterien für die MRT-Untersuchung hinzu: nicht unterdrückbarer Tremor im Kopfbereich, schwere Immobilität des Patienten sowie die allgemeinen Ausschlusskriterien zur Durchführung einer MRT-Untersuchung: ferromagnetische Fremdkörper, Infusionspumpen, Cochlea-Implantate, Neurostimulatoren, Herzschrittmacher, implantierte Defibrillatoren.

2.2 Diagnostische Voruntersuchungen

Es wurde ein strukturiertes Aufnahme-Interview zur Erhebung demographischer Daten, Vorerkrankungen und Krankheitsverlauf durchgeführt. Im Anschluss erfolgte eine ausführliche neurologische Untersuchung.

Verwendete Skala zur Beurteilung der Krankheitsschwere in den Kollektiven 3 und 4

Stadien-Einteilung nach Hoehn und Yahr [Hoehn MM, Yahr MD 1967]

2.3 Magnetresonanztomografie

Bilddaten wurden mit einem 1.5 Tesla-Ganzkörperscanner (Magnetom Sonata, Siemens, Erlangen) mit einer zirkulären Kopfspule erhoben. Zur Bestimmung von Atrophie, hyperintensem Randsaum des Putamens, Robin-Virchow-Räumen, zerebellären und zerebralen vaskulären Läsionen wurde die protonendichte, T2-gewichtete Sequenz (PD+T2 TSE) verwendet. Die Erhebung erfolgte mittels einer Turbo-Spin-Echo-Sequenz (TSE) unter einem Flip-Winkel von $\alpha=150^\circ$, mit 5590ms Repetitionszeit (TR), einer Echo-Zeit von 13ms (PD) bzw. 94ms (T2), 35 Schichten mit einer Schichtdicke von 0,6mm, FOV 220x180mm, Matrix 256x191mm und einer einmaligen Mittelung (NEX). Zur Bestimmung des regionalen Diffusionskoeffizienten wurde die diffusionsgewichtete Sequenz (DWI) verwendet. Die Erhebung der DWI erfolgte unter Verwendung einer single-shot-echo-planar-imaging-(EPI-SE)-Technik. Die EPI-Sequenz wurde erhoben unter einem Flip-Winkel $\alpha=180^\circ$, mit 2900ms Repetitionszeit(TR), 84ms Echo-Zeit (TE), 19 Schichten, Schichtdicke 5mm, FOV von 230x230 mm, Matrix 128x128mm, über 3 Mittelungen (NEX) in den drei physikalischen Achsen (X, Y und Z), mit drei Gradienten-Stärken-entsprechenden b-Werten von 0, 500 und 1000 s/mm².

2.4 Bildverarbeitung

Die Messung von Atrophie, Hyperintense Putaminal RIM, Robin-Virchow-Räumen, zerebellären und zerebralen vaskulären Läsionen erfolgte blickdiagnostisch.

Um den regionalen Diffusionskoeffizienten zu bestimmen wurden ROIs im rechten und linken Striatum, sowie im zerebellären Pedunculum gewählt, um die durchschnittliche Punkte/Pixel Anzahl in den Regionen der Basalganglien und des zerebellären

Pedunculums auszumessen, welche die Siemens Software in Diffusionswerte umrechnete (z.B. $8,5 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$). Unter der Verwendung eines Cursors wurden die ROIs in Regionen eingezeichnet, die dem Striatum und dem mittleren Kleinhirnstiel entsprechen.

2.5 Hirnparenchym-Sonografie

Es wurde ein Ultraschallsystem mit Farbcodierung der Firma Phillips, Niederlande (Sonos 5500), ausgestattet mit einem 1,8-3,6-MHz-Schallkopf verwendet. Die Messungen erfolgten jeweils durch das rechte und linke temporale akustische Knochenfenster, hierbei wurde eine Penetrationstiefe von 16cm erreicht, unter einem dynamischen Mittel von 50dB sowie einem mechanischen Index von 1,6. Über B-Mode oder laterale Verstärkung wurde die Helligkeit manuell variiert. Die Identifikation des Hirnstamms erfolgte durch das für diesen typische Schmetterlingszeichen. Im Standbild wurde anschließend die ipsilaterale Substantia nigra mit ihrem hyperechogenen Signal bei Vorliegen eines IPD detektiert. Als Referenz für die Definition hyperechogen gilt, dass die Struktur im Ultraschallsignal abnorm erhöhte Werte im Vergleich zur umliegenden weißen Hirnmasse zeigt. Das Bild wurde zur maximalen Signalintensität optimiert, um die Messungen durchzuführen. Die Auswahl der Substantia nigra erfolgte manuell mit Hilfe eines Cursors, die Wertung wurde automatisch vorgenommen. Die Messung der Weite des 3. Ventrikels und der Cella media erfolgte mit einem manuellen Cursor/Trackball-System, die Messergebnisse gab die Software der Firma Phillips in cm aus. Die Durchführung und Messungen fanden auf der Grundlage eines internationalen Standards für Sonografie statt.

2.6 Statistik

Die statistische Berechnung erfolgte mit dem Statistik-Programm SPSS (superior performing software system) für Windows in der Version 18. Die Varianzanalyse erfolgte mittels ANOVA mit post hoc Bonferroni-Korrektur. Die Ergebnisse wurden als Mittelwert +/- der Standardabweichung dargestellt. Die Schwelle der Signifikanz wurde mit $p < 0,05$ festgelegt. Zum Vergleich der verschiedenen Häufigkeiten wurden mit Hilfe des allgemeinen linearen Modells multivariate Analysen mit Bestimmung der Zwischensubjektfaktoren und Post-hoc-Tests mit Bonferroni-Korrektur verwendet.

3. Ergebnisse

3.1 Demografische Daten und Charakteristika der Patientenkollektive

Die durchgeführte Querschnittstudie umfasste 120 Patienten. Davon jeweils 20 Patienten mit der Diagnose IPD, IPDvask, MSA-P, MSA-C, PSP sowie 20 gesunde Kontrollpatienten. Die Patienten waren zwischen 50 und 81 Jahre alt. Durchschnittlich waren sie 62,1 (62,1 ±5,5) [IPD]; 70,1 (70,1±3,7) [PDvask]; 65,5 (65,5±4,8) [MSA-P]; 61,3 (61,3±4,7) [MSA-C]; 70,2 (70,2±5,1) [PSP]; 62,3 (62,3±4,3) [Kontrolle] Jahre alt. Im Post-hoc-Gruppenvergleich ergab sich, dass die ausgewählten PDvask- und PSP-Patienten im Mittel älter als die übrigen Patienten und Patienten in der Kontrollgruppe waren.

Die Krankheitsschwere ausgedrückt in Stadien nach Hoehn und Yahr zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patientengruppen. Im Mittel lag zum Zeitpunkt der Untersuchung Stadium 3 vor.

Die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug 15-174 Monate. Für die einzelnen Gruppen ergab sich folgende Verteilung: 72,2 Monate (72,2±19,7) [IPD]; 73,9 Monate (73,9±38,2) [IPDvask]; 53,9 Monate (53,9±25,6) [MSA-P]; 67,6 Monate (67,6±14,6) [MSA-C]; 58,5 Monate (58,5±35,3) [PSP]. Im Gruppenvergleich zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Krankheitsdauer.

3.2 MRT- Messwerte

3.2.1 Konventionelles MRT

Tabelle 3: Befunde im konventionellen MRT [absolute Häufigkeit]

	IPD	IPDvask	MSA-P	MSA-C	PSP	Kontrollgruppe
Atrophie kortikal	1	7	9	4	8	1
Atrophie zerebellär	0	0	3	0	2	0
Atrophie Mittelhirn	4	5	5	2	10	0
Signalanstieg Kleinhirnstiel	0	1	3	2	0	0
Tegmentum-midbrain	0	5	0	0	0	0
Atrophie MCP	1	2	9	5	3	0
Atrophie Putamen	2	2	13	12	0	0
Hypotrophie Putamen	-	2	-	12	-	-
Atrophie Pons	0	3	8	10	1	0
Hot cross bun	0	0	2	3	0	0
RIM	1	1	12	9	1	0
Robin Virchow	3	6	13	7	9	3
Vaskuläre Läsionen	0	20	10	8	10	0

Tabelle 4: Typische Befunde einer PSP im konventionellen MRT [prozentuale Häufigkeit]

PSP	Prozentuale Häufigkeit	Chi Quadrat	df	Signifikanz-Niveau im Gruppenvergleich
Atrophie Mittelhirn	50	16,75	5	0,005

Tabelle 5: Typische Befunde einer MSA-P im konventionellen MRT [prozentuale Häufigkeit]

MSA-P	Prozentuale Häufigkeit	Chi Quadrat	df	Signifikanz-Niveau im Gruppenvergleich
Hyperintenser Randsaum des Putamens	60	40,91	5	0,001
Atrophie Putamen	65	48,93	5	0,001
Atrophie Pons	40	30,91	5	0,001
„hot cross bun“ Zeichen	10	10,97	5	0,052

Tabelle 6: Typische Befunde einer MSA-C im konventionellen MRT [prozentuale Häufigkeit]

MSA-C	Prozentuale Häufigkeit	Chi Quadrat	df	Signifikanz-Niveau im Gruppenvergleich
Atrophie zerebellär	100	92,85	5	0,001
Hyperintensität mittlerer Kleinhirnstiel	65	8,35	5	0,014

3.3 Diffusionsgewichtete Sequenz mit rADC-Werten

Zwischen den Gruppen konnte für alle erhobenen Werte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden: Putamen links ($F=94,79$; $df=5$; $p < 0,001$), Putamen rechts ($F=80,92$; $df=5$; $p<0,001$), Pallidum links ($F=19,21$; $df=5$; $p<0,001$), Pallidum rechts ($F=21,34$; $df=5$; $p<0,001$), MCP links ($F=68,61$; $df=5$; $p<0,001$), MCP rechts ($F=74,94$; $df=5$; $p<0,001$).

In der Post-hoc-Analyse zeigte sich Folgendes:

rADC Putamen links: Der Gruppenvergleich ergab für IPD und IPDvask eine signifikante Unterscheidung zu MSA-P, MSA-C und PSP ($p<0,001$), sowie eine Diskriminierung untereinander (IPD vs IPDvask), mit einer Signifikanz von $p=0,003$. Die Unterscheidung zur Kontrollgruppe war für IPDvask möglich ($p<0,001$), für IPD ergab sich keine Signifikanz. MSA-P konnte weiter von PSP ($p=0,026$) und der Kontrollgruppe ($p<0,001$) unterschieden werden. MSA-C konnte ergänzend zur Kontrollgruppe abgegrenzt werden ($p<0,001$).

rADC Putamen rechts: Für IPD und IPDvask ergab der Gruppenvergleich eine signifikante Unterscheidung zu MSA-P, MSA-C und PSP ($p<0,001$), sowie eine Abgrenzung untereinander (IPD vs IPDvask), mit einer Signifikanz von $p=0,008$. Die Diskriminierung von der Kontrollgruppe war für IPDvask möglich ($p<0,001$), für IPD ergab sich keine Signifikanz. MSA-P und PSP konnten untereinander und von der Kontrollgruppe abgegrenzt werden ($p<0,001$). MSA-C konnte ergänzend zur Kontrollgruppe unterschieden werden ($p<0,001$).

rADC Pallidum links: IPD konnte von IPDvask, MSA-P und MSA-C unterschieden werden ($p<0,001$). Eine Unterscheidung zur Kontrollgruppe gelang nicht. IPDvask ist zudem signifikant zur Kontrollgruppe zu unterscheiden ($p=0,001$). Für MSA-P ergab sich die Diskriminierung von IPD, PSP und der Kontrollgruppe ($p<0,001$). MSA-C konnte weiter von PSP und der Kontrollgruppe abgegrenzt werden ($p<0,001$). PSP konnte signifikant von MSA-P und MSA-C unterschieden werden ($p<0,001$).

rADC Pallidum rechts: Für IPD gelang die Unterscheidung zu IPDvask, MSA-P und MSA-C ($p<0,001$). Eine weitere Differenzierung zwischen IPDvask und Kontrollgruppe ist möglich ($p<0,003$). MSA-P und MSA-C können weiter zu PSP und Kontrollgruppe unterschieden werden ($p<0,001$).

rADC MCP links: IPD und IPDvask können sicher von MSA-P und MSA-C unterschieden werden ($p < 0,001$). MSA-P und MSA-C können weiter von PSP und der Kontrollgruppe abgegrenzt werden ($p < 0,001$). Eine weitere Abgrenzung zur Kontrollgruppe gelang nicht.

rADC MCP rechts: Der Gruppenvergleich ergab eine signifikante Unterscheidung von IPD und IPDvask zu MSA-P und MSA-C ($p < 0,001$). IPD und IPDvask sind zudem gut voneinander abzugrenzen ($p = 0,005$). MSA-P und MSA-C können weiter von PSP und der Kontrollgruppe unterschieden werden ($p < 0,001$). Eine Unterscheidung untereinander gelang jedoch nicht (MSA-P vs. MSA-C).

Die nachfolgenden Diagramme und Tabellen dienen der Veranschaulichung der oben beschriebenen Messergebnisse.

Diagramm 1: Schnittmenge zwischen IPD und der Kontrollgruppe bei Betrachtung der rADC-Werte von Putamen, Pallidum und MCP

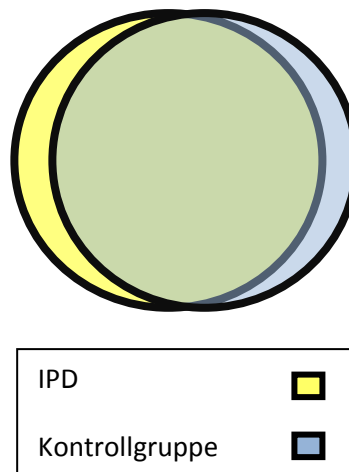


Diagramm 2: Schnittmenge zwischen IPD und der Kontrollgruppe bei Betrachtung der Hyperchogenität der Substantia nigra

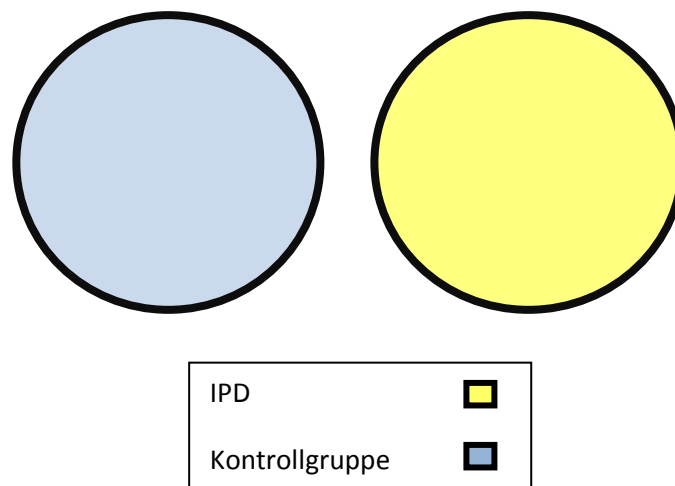
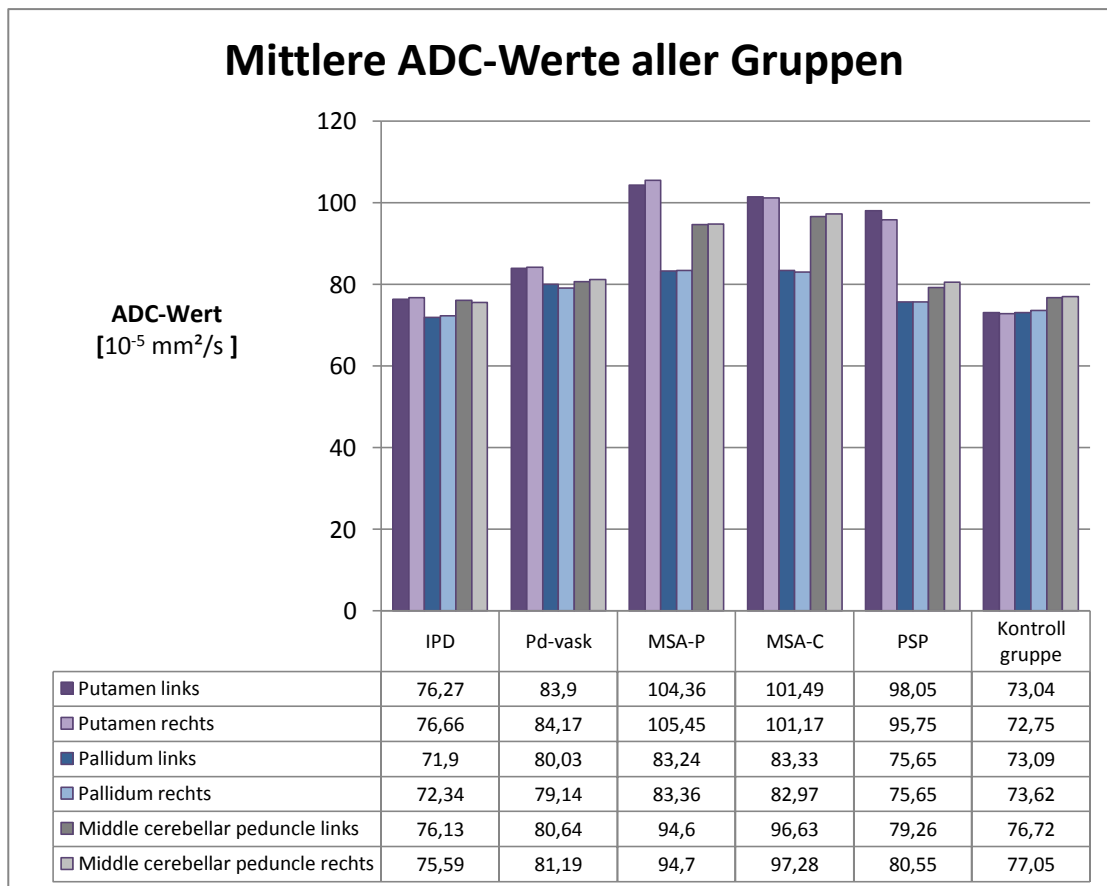


Tabelle 7: Mittlere ADC-Werte aller Gruppen [10⁻⁵ mm²/s]

	Putamen links	Putamen rechts	Pallidum links	Pallidum rechts	Middle cerebellar peduncle links	Middle cerebellar peduncle rechts
IPD	76,27±7,32	76,66±6,31	71,90±5,07	72,34±3,71	76,13±6,15	75,59±5,39
IPDvask	83,90±7,36	84,17±8,27	80,03±3,55	79,15±4,01	80,64±4,76	81,19±5,28
MSA-P	104,36±5,40	105,45±5,29	83,24±5,68	83,36±4,86	94,60±4,21	94,70±3,45
MSA-C	101,49±6,25	101,17±5,75	83,33±5,55	82,97±4,71	96,63±4,54	97,28±4,047
PSP	98,05±6,29	95,75±9,084	75,65±6,49	75,65±5,82	79,26±3,30	80,55±4,36
Kontrolle	73,04±4,04	72,75±4,02	73,09±3,88	73,62±3,97	76,72±6,12	77,05±5,75

Diagramm 3: Mittlere ADC-Werte aller Gruppen



3.4 Messwerte in der Hirnparenchym-Sonografie

Für alle Messwerte konnte zwischen den Gruppen ein signifikanter Unterschied gefunden werden: STN Hyperechogenität links ($F=75,52$; $df=5$; $p<0,001$), STN Hyperechogenität rechts ($F=61,82$; $df=5$; $p<0,001$), Weite 3. Ventrikel ($F=24,29$; $df=5$; $p<0,001$), Weite Cella media ($F=5,69$; $df=5$; $p<0,001$)

In der Post-hoc-Analyse ergab sich Folgendes

STN Hyperechogenität links / rechts: IPD und IPDvask konnten unterschieden werden von MSA-P und MSA-C, PSP und der Kontrollgruppe ($p<0,001$). Eine Unterscheidung zwischen IPD und IPDvask oder den atypischen Parkinsonvarianten untereinander war nicht möglich.

Weite 3. Ventrikel: MSA-P konnte von MSA-C unterschieden werden ($p=0,03$) PSP konnte sicher von allen Gruppen abgegrenzt werden ($p<0,001$). Weitere Diskriminierungen ergaben sich nicht.

Weite Cella media: Im Gruppenvergleich konnte IPD signifikant von MSA-P ($p=0,005$) und PSP ($p<0,001$) unterschieden werden. PDvask konnte von PSP abgegrenzt werden ($p=0,04$). MSA-C kann von PSP diskriminiert werden ($p=0,03$). Weitere Unterscheidungen waren nicht möglich.

Nachfolgend werden zur besseren Veranschaulichung einige Ergebnisse grafisch dargestellt.

Diagramm 4: Mittlere Hyperechogenität der Substantia nigra im Gruppenvergleich

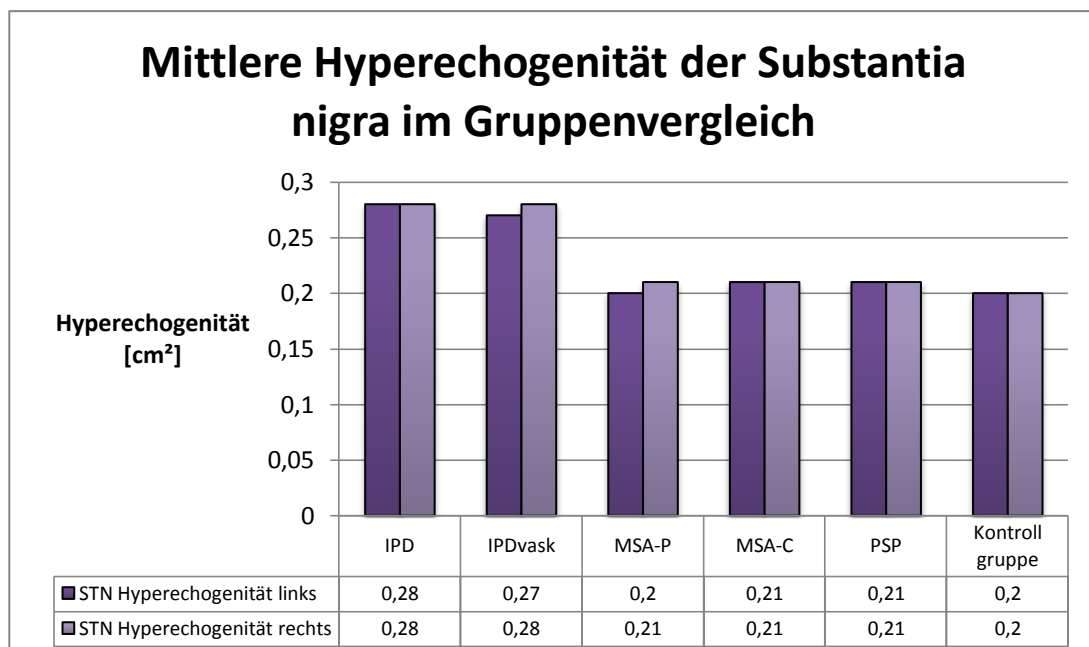


Diagramm 5: Weite des 3. Ventrikels [cm]

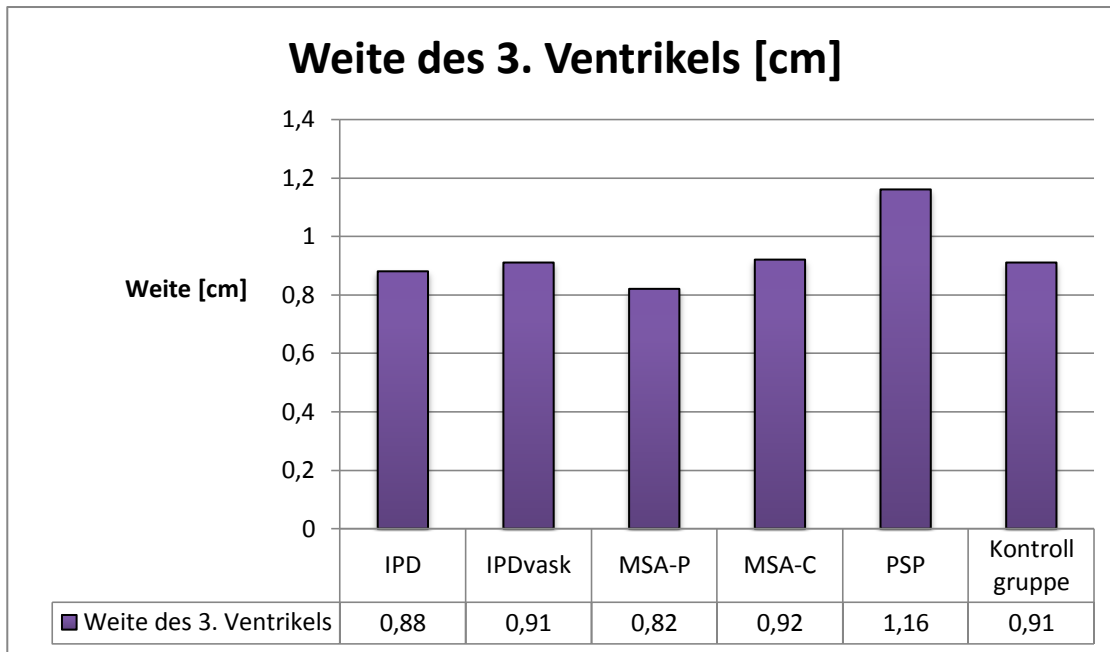


Tabelle 8: Messergebnisse der Hirnparenchym-Sonografie

	IPD	IPDvask	MSA-P	MSA-C	PSP	Kontrollgruppe
STN Hyperechogenität links [cm ²]	0,28±0,03	0,27±0,03	0,20±0,01	0,21±0,01	0,21±0,01	0,20±0,01
STN Hyperechogenität rechts [cm ²]	0,28±0,03	0,28±0,04	0,21±0,01	0,21±0,01	0,21±0,02	0,20±0,01
Weite des 3. Ventrikels [cm]	0,88±0,10	0,91±0,08	0,82±1,2	0,92±0,11	1,16±0,15	0,91±0,08
Weite der Cella media [cm]	0,20±0,01	0,21±0,01	0,22±0,02	0,21±0,01	0,22±0,02	0,21±0,01

4 Diskussion

Trotz der fortgeschrittenen diagnostischen Verfahren zur Differenzierung zwischen IPD, MSA und PSP bleibt die frühzeitige Diagnosefindung weiterhin ein anspruchsvolles Unterfangen. Die unterschiedlichen Verläufe mit zum Teil schneller Immobilität oder hohem kognitiven Verlust, sowie die unterschiedlichen Therapieansätze bei zum Teil stark eingeschränkter Lebenserwartung stellen an den klinischen Untersucher hohe Anforderungen zur zügigen Diagnosefindung. Die häufigsten Fehldiagnosen sind nach wie vor der essentielle Tremor, vaskuläre Erkrankungen oder atypische Parkinson-Syndrome. Die hohe Rate an Fehldiagnosen, die auch heute noch selbst in spezialisierten Zentren auftritt, bekräftigt die Notwendigkeit einer verlässlichen Diagnostik [Hughes et al. 1992; Koller WC 2002; Hughes et al. 2002; Tolosa et al. 2006]. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bilden zwei Verfahren ab, die nicht invasiv, weit verbreitet, schnell durchzuführen und kostengünstig sind. Zwei der häufigsten Fehldiagnosen des idiopathischen Parkinson-Syndroms wurden vergleichend mit dem IPD und der gesunden Kontrollgruppe auf typische Zeichen untersucht: vaskuläre Läsionen und atypische Parkinsonerkrankungen. Erstmals wurden zwei diagnostische Methoden kombiniert und damit eine sichere Unterscheidung zwischen IPD und atypischen Parkinson-Syndromen ermöglicht. Zudem konnte aufgezeigt werden, dass durch die kombinierte Anwendung von MRT mit Diffusionswichtung und der Hirnparenchym-Sonografie auch die Differenzierung zwischen einer MSA und einer PSP möglich wird.

4.1 Konventionelles MRT

Ein konventionelles MRT erlaubt bereits orientierende Aussagen über die zugrundeliegende Erkrankung. So kann hier bereits differenziert werden ob die Parkinsonsymptomatik beispielsweise als Folge einer anderen neurodegenerativen Erkrankung, wie z.B. rezidivierende Infarkte der Basalganglien, aufgetreten ist. Charakteristische Auffälligkeiten finden sich auch für die atypischen Parkinson-Syndrome MSA und PSP [Mahlknecht et al. 2010]. Erwartungsgemäß zeigten die IPD-Patienten in der vorliegenden Studie allenfalls geringe Auffälligkeiten. Jedoch gestaltet sich der Weg zur korrekten Diagnose nicht immer so komplikationslos und eindeutig wie bei der Diagnose eines idiopathischen Parkinson-Syndroms, welches durch ein im Allgemeinen unauffälliges MRT gekennzeichnet ist. Das Auftreten von WML führt

bereits im konventionellen MRT zu erschwerten Differenzierungsmöglichkeiten, so zeigten 25% der IPDvask auch die für PSP typische Atrophie des Mittelhirns. Blicke also das konventionelle MRT die einzige Entscheidungsgrundlage, würde dies bedeuten, dass eventuell jeder 4. Parkinsonpatient mit vaskulären Läsionen als an PSP erkrankt diagnostiziert würde. Man könnte das idiopathische Parkinson-Syndrom nicht von einem essentiellen Tremor unterscheiden, welcher ebenfalls durch unauffällige Befunde im konventionellen MRT gekennzeichnet ist. Auch das idiopathische Parkinson-Syndrom würde, bei gleichzeitigem Auftreten von vaskulären Läsionen, als atypisches Parkinson-Syndrom häufiger fehldiagnostiziert werden. Ähnliche Zahlen ergaben sich für die anderen untersuchten Parameter. Die vorliegenden typischen Zeichen für MSA-P Patienten wie Atrophie oder Hypointensität des Putamens, hyperintenser Randsaum des Putamens, Atrophie von Pons oder MCP traten mit einer Häufigkeit von 40-65% auf. MSA-C Patienten zeigten mit einer Häufigkeit von 45-60% eine Atrophie von Putamen oder Pons oder einen hyperintenseren Randsaum des Putamens. Mindestens jeder 5. MSA-Patient, gleich welcher Ausprägung, wäre bei alleiniger klinischer Diagnostik mit ergänzendem, konventionellem MRT somit nicht erkannt worden. Bei 50% der PSP-Patienten fanden wir eine Mittelhirnatrophie. Jedoch zeigte keiner die vielfach beschriebene Atrophie des Putamens. Hier wird deutlich, dass die Differenzierung zwischen dem idiopathischen Parkinson-Syndrom bei gleichzeitigem Auftreten von vaskulären Läsionen oder einem atypischen Parkinson-Syndrom keinesfalls allein auf Grundlage eines konventionellen MRTs gefällt werden kann. Bei unklarer Diagnose wird ein Therapieversuch mit hohen Dosen L-Dopa bei einem Verdachtsfall eines atypischen Parkinson-Syndroms sicherlich versucht werden, da vereinzelt PSP-Patienten darauf ansprechen. Der rapide, progressive Krankheitsverlauf mit früheinsetzenden Symptomen wie Stürzen und Schluckstörungen begründet diese Vorgehensweise. Eine Hochdosis-L-Dopa-Therapie bringt jedoch eine Vielzahl unerwünschter Arzneimittelwirkungen mit sich, was den Wunsch nach einer soliden Indikationsstellung durch verlässliche, diagnostische Methoden deutlich macht.

Die beschriebenen typischen Befunde, die IPD (unauffälliges MRT), MSA (hyperintenser Randsaum des Putamens, Atrophie des Putamens, „hot cross bun“-Zeichen des Pons, zerebelläre Atrophie und Hyperintensität des mittleren Kleinhirnstiels) oder PSP (Atrophie und Signalanhebung im Mittelhirn) voneinander trennen, treten in anderen Studien nur bei der Hälfte bis maximal 70% der Betroffenen

auf [Schrag et al. 1998; Kraft et al. 1999; Schrag et al. 2000; Bhattacharya et al. 2002; Schocke et al. 2002; Yekhleif et al. 2003; Lee et al. 2004; Oba et al. 2005]. Dies bekräftigt das Ziel dieser Studie durch die Anwendung zweier diagnostischer Methoden, die Rate der Fehldiagnosen zu minimieren und somit einen frühzeitigen Beginn einer krankheitsspezifischen Therapie zu ermöglichen. Dies führt mich zu dem Ergebnis, dass folgende Parameter für das Routineprotokoll zur Erfassung neurodegenerativer Erkrankungen unverzichtbar sind: Das Auftreten von WML, das Vorliegen einer generalisierten Atrophie, die Beschaffenheit der Basalganglien insbesondere des Putamens, hierzu zählen ein hyperintenser Randsaum des Putamens, die putaminale Hypo-/Atrophie, Atrophiezeichen der Pons, die Beschaffenheit des Mittel- und Kleinhirns (Hypo-/Atrophiezeichen), das Auftreten erweiterter Robin-Virchow-Räume. Zum jetzigen Zeitpunkt liegen keine Studien zur Bedeutung von erweiterten Robin-Virchow-Räumen zur Differenzierung zwischen IPD, IPD mit vaskulären Läsionen und atypischen Parkinsonerkrankungen vor. Ihre Bedeutung wird im Zusammenhang mit den unterschiedlichsten neurologischen Erkrankungen jedoch schon seit längerem diskutiert [Gess et al. 2010]. Es wurde ein häufiges Einhergehen bei vaskulären Läsionen bestätigt, so wiesen 30% der Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom und vaskulären Läsionen erweiterte Robin-Virchow-Räume auf. Dies mag gering erscheinen, bietet im klinischen Alltag jedoch eine ergänzende Entscheidungshilfe.

4.2 DWI mit rADC-Bestimmung

Der Fokus des neurologischen Forschungsinteresses liegt auf der Anwendung des regionalen Diffusionskoeffizienten zur Unterscheidung des idiopathischen Parkinson-Syndroms von atypischen Parkinsonerkrankungen [Seppi et al. 2003; Nicoletti et al. 2006b; Seppi et al. 2006; Taoka et al. 2007; Paviour et al. 2007]. Charakteristische Auffälligkeiten für das idiopathische Parkinson-Syndrom wurden bisher nur vereinzelt beschrieben und haben allenfalls geringe Bedeutung in der klinischen Anwendung [Katzenschlager et al 2004, Yoshikawa et al 2004]. In der vorliegenden Studie konnte nachgewiesen werden, dass unter Zuhilfenahme des regionalen Diffusionskoeffizienten die Diagnosesicherheit zur Unterscheidung zwischen IPD, idiopathischem Parkinson-Syndrom mit vaskulären Läsionen und atypischen Parkinsonerkrankungen erhöht werden kann. Bei der Betrachtung der 95%-Konfidenzintervalle der rADC-Mittelwerte ergibt sich für das Putamen bei den IPD-Patienten keine Überschneidung mit den

übrigen Erkrankungen. Somit kann bereits durch die Messung einer diffusionsgewichteten Sequenz das idiopathische Parkinson-Syndrom sicher von einem atypischen Parkinson-Syndrom abgegrenzt werden, unbeeinflusst von eventuell parallel auftretenden vaskulären Läsionen. Nicht ganz so eindeutig ist eine Differenzierung im Bereich des Pallidums und des MCP möglich, hier überschneiden sich die Konfidenzintervalle von IPD und PSP grenzwertig. In allen Messregionen kam es zu einer großen Schnittmenge des Konfidenzintervalls mit der Kontrollgruppe. Diese Problematik wird bereits in anderen Studien beschrieben [Schocke et al. 2002; Blain et al. 2006; Nicoletti et al. 2006a; Seppi et al. 2003]. Die Messung des rADC ermöglicht eine sichere Abgrenzung des IPD von allen atypischen Parkinsonvarianten, es fehlt jedoch die sichere Abgrenzung zur Kontrollgruppe und dementsprechend auch zu neurologischen Erkrankungen mit ähnlichem klinischen Bild und unauffälligem Befund im MRT wie dem essentiellen Tremor. Diese Diskriminierung gelingt, wie die vorliegende Studie zeigt, durch die ergänzende Hirnparenchym-Sonografie.

Die Differenzierung von MSA-P und PSP Mithilfe des rADC gelang mit einer hohen Diskriminierungsrate. In keiner der Messregionen überschritten sich die Konfidenzintervalle. In kleinerem Studienrahmen wurden ähnliche Ergebnisse bereits in früheren Studien erzielt [Nicoletti et al. 2006b; Köllensperger et al. 2007]. Die zuvor beschriebenen Lücken bei der Abgrenzung einer PSP-Erkrankung können, wie die vorliegende Studie beweist, mit Hilfe des rADC weiter geschlossen werden.

Die Abgrenzung von MSA-C zu den übrigen Erkrankungen gestaltete sich als besonders anspruchsvoll. Im Bereich des Putamens kann von einer guten Unterscheidung gesprochen werden, jedoch überschneiden sich die Konfidenzintervalle grenzwertig zur PSP. Somit bleibt die endgültige Differenzierung einer MSA-C Erkrankung von einer PSP auch Mithilfe des rADC weiterhin offen. Bei nur halb so großen Studienrahmen waren vergleichbare Ergebnisse, wie sie 2009 von Pellecchia et al veröffentlicht wurden, zu diesem Zeitpunkt noch zweifelhaft [Pellecchia et al. 2009].

Zur weiteren Differenzierung der PSP sollte vor allem der rADC des MCP herangezogen werden. In den vorliegenden Ergebnissen gab es keine Überschneidung der Konfidenzintervalle mit PD, MSA-P oder MSA-C, was für eine hohe Diskriminierungsrate spricht. Ähnliche Ergebnisse sind vorbeschrieben, die Aussagekraft ist jedoch bei z.T. unterschiedlicher Gruppengrößen, sehr kleinem

Studienrahmen und z.T. unsicherer Diagnosezuordnung (mögliche/wahrscheinliche MSA-C) als eingeschränkt zu betrachten [Kanazawa et al. 2004; Paviour et al. 2006]. Nach Durchführung eines konventionellen MRTs und einer diffusionsgewichteten Sequenz können, wie die vorliegende Studie beweist, atypische Parkinson-Syndrome sicher vom idiopathischen Parkinson-Syndrom abgegrenzt werden. Blicke es bei diesem diagnostischen Schritt, bestünde allerdings weiterhin die Unsicherheit bezüglich der Abgrenzung des idiopathischen Parkinson-Syndroms zum essentiellen Tremor. Problematisch wäre auch das gleichzeitige Auftreten von vaskulären Läsionen, die eine Differenzierung zwischen einer PSP und einem Parkinson-Syndrom mit vaskulären Läsionen in der diffusionsgewichteten Sequenz nicht zulassen. Alle übrigen zu dieser Thematik bereits zitierten Studien beließen es dabei. Basierend auf den Ergebnissen der vorliegenden Studie sollte die DWI in das Routineprotokoll einer MRT aufgenommen werden, im Speziellen sollten folgende Parameter erhoben werden: rADC des Putamens und MCP. Die vorliegende Studie erlaubt durch die Kombination dieser Parameter, in Ergänzung durch die Hirnparenchym-Sonografie, die endgültige Differenzierung zwischen einem IPD und der Kontrollgruppe sowie einer PSP und dem idiopathischen Parkinson-Syndrom mit vaskulären Läsionen.

4.3 Hirnparenchym-Sonografie

In den letzten Jahren ist das Interesse an einer schnell verfügbaren und kosteneffektiven Methode zur Unterscheidung zwischen IPD und atypischen Parkinsonerkrankungen stetig gewachsen. Die Ergebnisse dieser Studie unterstreichen, dass die Hirnparenchym-Sonografie ein adäquates Mittel zur differenzierenden Diagnostik darstellt [Becker G et al. 1995; Berg et al. 2001; Behnke et al. 2005; Walter U et al. 2007; Berg et al. 2008]. IPD-Patienten konnten sicher, ohne Überschneidung der 95%-Konfidenzintervalle, durch eine Hyperechogenität der Substantia nigra von den atypischen Parkinsonerkrankungen MSA und PSP unterschieden werden. Hinweise darauf ergaben sich schon in früheren Sonografie-Studien, aber keine dieser Studien untersuchte MSA-C Patienten [Walter et al. 2003; Behnke et al. 2005; Okawa et al. 2007]. Der für das idiopathische Parkinson-Syndrom typische Befund einer hyperechogenen Substantia nigra grenzt es deutlich von allen anderen neurodegenerativen Erkrankungen ab und schließt diesbezüglich die letzte diagnostische Lücke.

Die atypischen Parkinsonerkrankungen hatten bei gemessener Echogenität der Substantia nigra große Schnittmengen der Konfidenzinterwalle mit der gesunden Kontrollgruppe. Mit dieser Problematik hatten auch andere Studien zu kämpfen. Dies weist auf den Nutzen einer kombinierten Diagnostik von diffusionsgewichteter MRT mit rADC-Messung und der Hirnparenchym-Sonografie hin [Berg et al. 2001; Walter U et al. 2002; Berg et al. 2008]. Auch die Unsicherheit bezüglich der Diagnosestellung einer PSP konnte mit der Hirnparenchym-Sonografie behoben werden. In allen drei Messregionen konnte eine PSP sicher von einem idiopathischen Parkinson-Syndrom mit vaskulären Läsionen abgegrenzt werden. Bei anderen Studien zur Hirnparenchym gelang diese eindeutige Diskriminierung nicht, dies wurde zum Teil mit dem geringen Erkrankungsalter begründet [Walter et al. 2007]. Der Messung des Diameters des 3. Ventrikels zur Differenzierung zwischen einer MSA-P, MSA-C und einer PSP kommt eine besondere Bedeutung zu. Die PSP-Patienten hatten im Mittel einen 3,4 mm größeren Durchmesser als die MSA-P Patienten, bei einem mittleren Durchmesser > 10mm. Betrachtet man diese Ergebnisse bezogen auf den gesamten Studienrahmen, so ist die Hirnparenchym-Sonografie in Kombination mit einer diffusionsgewichteten Sequenz mit rADC-Messung bei der Festlegung der Diagnose als zielführend anzusehen

4.4 Fazit

Stellt sich dem klinischen Untersucher die Frage, ob das idiopathische Parkinson-Syndrom oder eine atypische Variante vorliegt, so ist nach Auswertung der vorliegenden Studie folgende Vorgehensweise sinnvoll: Eine bildgebende Diagnostik wird zumeist zu Beginn der Symptomatik zum Ausschluss von Differenzialdiagnosen funktioneller Natur durchgeführt. Das MRT hat zur Diagnostik neurodegenerativer Erkrankungen im klinischen Alltag das CCT nahezu verdrängt. Nach Auswertung des konventionellen MRTs unter Berücksichtigung der oben empfohlenen Parameter, wie das Auftreten von WML, das Vorliegen einer generalisierten Atrophie, die Beschaffenheit der Basalganglien, insbesondere des Putamens, im speziellen der hyperintense Randsaum des Putamens sowie eine putaminale Hypo-/Atrophie, Atrophiezeichen des Pons, die Beschaffenheit des Mittel- und Kleinhirns (Hypo-/Atrophiezeichen), ist die Abgrenzung eines idiopathischen Parkinson-Syndroms zu den atypischen Varianten bereits sehr genau. Ergeben sich jedoch Hinweise auf eine atypische Parkinsonvariante, das Vorliegen eines essentiellen Tremors oder vaskulärer Läsionen sind für die Diagnosefindung weitere Untersuchungen sinnvoll. Die ADC-

Sequenz in diesem Rahmen als Standard zu etablieren, wäre eine effektive Möglichkeit, um schnell eine Grundlage zur weiterführenden Diagnosefindung zu erhalten. Die Stärke dieser Methode liegt in der Messung des rADC im Putamen und MCP. Ist die Diagnose nach Anwendung der MRT-Diagnostik weiterhin nicht eindeutig, ergibt sich durch die Hirnparenchym-Sonografie, gerade im Bereich der atypischen Parkinsonvarianten und der Eliminierung der Störgröße vaskuläre Läsionen, ein effizienter diagnostischer Algorithmus. Der Messung des Diameters des 3. Ventrikels kommt hier besondere Bedeutung zu. Diese erlaubt sowohl eine Abgrenzung von MSA-P zu MSA-C als auch zur PSP. Die diagnostische Unsicherheit bei gleichzeitigem Vorliegen vaskulärer Läsionen wird für die PSP sogar in allen Messregionen eliminiert. Die vorliegende Studie begründet demzufolge den hervorragenden Nutzen der kombinierten Anwendung der MRT mit diffusionsgewichteter Sequenz und der Hirnparenchym-Sonografie. Die Vorzüge dieser Methoden liegen außerdem nicht nur in der weiten Verbreitung, sondern auch in der nicht vorhandenen Strahlenbelastung, und insbesondere in Bezug auf die Hirnparenchym-Sonografie auch in der äußerst kosteneffektiven Anwendung.

4.5 Limitationen

Vor allem für Parkinsonpatienten mit starker Tremorkomponente stellt eine MRT-Untersuchung eine große Herausforderung dar. Erfolgt die Untersuchung bei Neudiagnose oder unvollständigem Ansprechen auf L-Dopa so sind Verwackelungs-Artefakte keine Seltenheit. Das MRT ist zudem bei der Wahl von Schichtdicke und -anzahl in der Anwendung beschränkt, und es kann vorkommen, dass die zu untersuchende Region nur unvollständig abgebildet ist. Dies hat eine erhöhte Fehlerquote bei der Auswahl der Messregion durch den Untersucher zur Folge.

Die Methode der rADC-Bestimmung hat ihre Grenzen vor allem in der Untersucherabhängigkeit bei der Auswahl der ROI. Um hier reproduzierbare Ergebnisse zu bekommen, ist die langjährige Erfahrung eines Spezialisten oder dessen Aufsicht erforderlich. Die Berechnung der rADC-Sequenz unterscheidet sich zum Teil von Studie zu Studie [Schocke et al. 2002; Paviour et al. 2007; Kanazawa et al. 2004]. Zurzeit liegt jedoch noch kein Konsensus für ein MRT-Protokoll zur Erhebung des rADC vor, so dass hier eine Vergleichbarkeit nach wie vor erschwert ist. Die Hirnparenchym-Sonografie ist vor allem durch den Anwender limitiert. Zur adäquaten

Durchführung erfordert es ein gewisses Maß an Erfahrung. Das Vorhandensein eines hochauflösenden Ultraschallgerätes ist von großer Wichtigkeit, zudem ist eine gewisse Abhängigkeit vom Schallkopf und der Analysesoftware vorhanden. Die führt zu der Empfehlung einer geräteeigenen Referenzskala [Berg et al. 2001]. Die Limitationen der vorliegenden Studie sind insbesondere bei der Wahl der Patientenkollektive zu sehen. Die Möglichkeit der post-mortem-Diagnoseverifizierung, was dem Goldstandard zur Sicherung der Diagnose entspräche, stand für die vorliegende Studie nicht zur Verfügung. Um die Sicherheit der klinischen Diagnose zu erhöhen, wurden nur Patienten mit „probable MSA“ und Patienten mit „probable PSP-parkinsonism“ nach den bereits beschriebenen Diagnosekriterien in die Studie eingeschlossen. Die eingeschlossenen Studienteilnehmer waren dementsprechend zu diesem Zeitpunkt bereits klinisch sicher diagnostiziert. Die Ergebnisse können also nicht ohne Bedenken auf ein Frühstadium der Erkrankungen übertragen werden. Dies entspricht auch nicht dem Anspruch, den diese Studie erhebt. Ziel war es, dem klinischen Untersucher die gute Differenzierung durch zwei nichtinvasive Methoden darzustellen, um den klinischen Untersuchungsbefund verlässlich zu stützen und so auch im Rahmen eines frühen Stadiums objektiver entscheiden zu können. Die IPD-Patienten mit vaskulären Läsionen und PSP-Patienten in dieser Studie waren signifikant älter als die restlichen Studienteilnehmer. Dies lässt sich einerseits mit der Seltenheit der PSP-Erkrankung erklären, was ein weiteres „age-matching“ nicht zuließ, und andererseits mit dem typischen, auffälligen Erkrankungsalter für Patienten mit WML. Alle Patienten dieser Studie wiesen ein schallbares Knochenfenster für die Hirnparenchym-Sonografie auf. Dies entspricht nicht der üblichen Verteilung, da 5-10 % aller Patienten im klinischen Alltag kein schallbares Knochenfenster aufweisen [Berg et al. 2001; Walter U et al. 2007].

Zusammenfassung

Die Parkinsonerkrankung (Morbus Parkinson) ist eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen, deren Inzidenz und Prävalenz mit dem Alter ansteigt. Die Erkrankung ist durch den Symptomenkomplex Rigor, Tremor und Akinese charakterisiert. Bei der klinischen Diagnose bleibt bei circa 15-20% der Patienten eine Unsicherheit, ob es sich um einen M. Parkinson oder ein atypisches Parkinson-Syndrom handelt. Das klinische Bild kann insbesondere zu Beginn der Erkrankung sehr ähnlich sein. Aufgrund der unterschiedlichen Prognose, Therapie und Lebenserwartung, die mit den verschiedenen Erkrankungen verbunden ist, ist eine frühzeitige Unterscheidung wünschenswert. Daher ist zur weiteren Differenzierung eine apparative Zusatzdiagnostik notwendig. Zahlreiche bildgebende Verfahren wurden vorgeschlagen, ohne dass sich eine Methode im klinischen Alltag mit ausreichender Sensitivität und Spezifität durchsetzen konnte. Bei Anwendung der Diffusionswichtung hat die hohe Inzidenz von vaskulären Läsionen (WML) in dieser Altersgruppe immer wieder zu Diskussionen über deren Einfluss auf die Messergebnisse geführt.

Die vorliegende Arbeit hat das Ziel zu untersuchen:

1. Ob im Einzelfall eine Differenzierung zwischen M. Parkinson und atypischen Parkinsonerkrankungen mittels dem MRT und der Hirnparenchymsonographie möglich ist.
2. Ob das Vorhandensein von WML die Diagnosefindung beeinflusst

Es wurden die MRTs von je 20 Patienten mit M. Parkinson (Idiopathic Parkinsonson`s disease =IPD), M. Parkinson (IPD) mit vaskulären Läsionen, Multisystematrophie-cerebellare Variante (MSA-C), Multisystematrophie mit Parkinsonsymptomatik (MSA-P) und progressiver Blickparese (progressive supranuclear palsy = PSP) bezüglich des Auftretens von einer Atrophie des Kortex, des Kleinhirns, des Mittelhirns, des Putamens und der Pons sowie eines Signalanstiegs des Kleinhirnstiels, einer kreuzförmigen Hyperintensität im Bereich der Pons („hot cross bun sign“) und einer lateral des Putamen gelegene Hyperintensität (hyperintense rim) untersucht. Zusätzlich wurden die ADC Werte im Bereich de Putamens, Pallidums und des mittleren Kleinhirnstiels und die Ergebnisse der Hirnparenchymsonographie zur Differenzierung herangezogen.

Im konventionellen MRT zeigten sich die erwarteten, typischen Befunde für Patienten mit IPD, IPD mit vaskulären Läsionen, MSA-P, MSA-C und PSP. Mit einer Sensitivität der Veränderungen von maximal 40-65% war jedoch keine ausreichende Differenzierung möglich. Die Messwerte des regionalen Diffusionskoeffizienten im Putamen erlaubten eine eindeutige Abgrenzung der idiopathischen Parkinsonerkrankung von den atypischen Parkinson-Syndromen. Zur weiteren Unterscheidung der atypischen Parkinsonvarianten ergab sich eine eindeutige Differenzierung von MSA-P zu PSP in allen Messregionen in der DWI. Für die Diagnose einer MSA-C stellte sich das Putamen als diskriminierungstärkste Region heraus, während bei der PSP der mittlere Kleinhirnstiel (MCP) die beste Unterscheidungsmöglichkeit darstellte. Die vaskulären Läsionen reduzierten die Trennschärfe bei der Unterscheidung zwischen M. Parkinson und PSP. Die Hirnparenchymsonographie ergab durch die Hyperintensität der Substantia nigra bei IPD eine vollständige Diskriminierung zu den atypischen Parkinsonvarianten.

Die Unterscheidung der atypischen Parkinsonsyndrome wird durch die Messung der Weite des 3. Ventrikels unterstützt. Es fand sich eine eindeutige Diskriminierung zwischen MSA-P und PSP. Um in Zweifelsfällen eine atypische Parkinsonerkrankung von einem M. Parkinson zu unterscheiden empfiehlt sich folgerichtig die Anwendung beider Techniken um eine möglichst hohe Diagnosesicherheit zu erreichen.

Summary

Idiopathic Parkinson's disease is one of the most frequent neurodegenerative diseases characterized by the clinical hallmarks rigidity, tremor and akinesia. The incidence and prevalence increases with age. In 15-20% of patients with parkinsonian symptoms the diagnosis remains uncertain. The clinical symptoms of idiopathic Parkinson's disease and those of an atypical Parkinson's disease may be very similar in early stages. However, an early differentiation between Parkinson's disease and atypical Parkinson's disease is crucial for determining the prognosis and life expectancy and choosing a treatment strategy.

Therefore, additional diagnostic tools are necessary. Numerous imaging techniques have been suggested but none had sufficient sensitivity to help with the diagnosis in individual patients. Diffusions weighted imaging (DWI) seems to be very promising but the high incidence of white matter lesions (WML) in the elderly have raised the question whether the WML might influence the ADC measurements. The aim of the current study is to investigate whether

- a. MRI and transcranial sonography can help to differentiate between IPD and atypical Parkinson's disease
- b. The presence of WML influences the diagnosis of IPD.

Method: The MRIs of 20 patients with IPD with and without white matter lesions, 20 patients with PSP, 20 patients with MSA-P and MSA-C were analyzed. Abnormalities on MRI including atrophy of the cortex, cerebellum, midbrain, putamen, pons, hyperintensity of the middle cerebellar peduncle, cruciform hyperintensity of the pons (hot cross bun sign) and hyperintense putaminal rim were recorded. In addition DWI was conducted and ADC was compared in the putamen, pallidum and cerebellar peduncle. Furthermore, all patients were examined by using transcranial ultrasonography.

Results: The traditional MRI sequences showed the expected results in accordance with the literature. However, the sensitivity was too low for differentiation between IPD and atypical PD in individual patients. In contrast the regional ADC in the putamen provided a complete separation between IPD and atypical PD. There was no overlap

between MSA-P and PSP based on putaminal, pallidal and cerebellar ADC. Putaminal ADC provided the best results for diagnosis of MSA-C. ADC in the middle cerebellar peduncle permitted the differentiation of PSP. The occurrence of white matter lesions reduced the discriminatory power of DWI between IPD and PSP. The transcranial ultrasound provided a complete separation between IDP and atypical Parkinson`s disease. Apart from the hyperintensity of the substantia nigra the width of the third ventricle contributed to the differentiation between the various atypical PD. In conclusion the combination of transcranial ultrasonography and various MRI techniques might reduce the rate of misdiagnosis in early PD.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: ADC-Sequenz der Basalganglien eines Studienteilnehmers mit Markierung von Putamen und Pallidum

Abbildung 2: ADC-Sequenz des Kleinhirns eines Studienteilnehmers mit Markierung des mittleren Kleinhirnstiels

Abbildung 3 Substantia nigra - Normalbefund

Abbildung 4: hyperdense Substantia nigra eines Patienten mit Morbus Parkinson

Tabellen-/Diagrammverzeichnis

Tabelle 1: Diagnosekriterien für eine „probable MSA

Tabelle 2: Klinische Kriterien zur Diagnose einer PSP [I. Litvan et al 1996]

Tabelle 3: Befunde im konventionellen MRT

Tabelle 4: Typische Befunde einer PSP im konventionellen MRT
[prozentuale Häufigkeit]

Tabelle 5: Typische Befunde einer MSA-P im konventionellen MRT
[prozentuale Häufigkeit]

Tabelle 6: Typische Befunde einer MSA-C im konventionellen MRT
[prozentuale Häufigkeit]

Tabelle 7: Mittlere ADC-Werte aller Gruppen

Tabelle 8: Messergebnisse der Hirnparenchym-Sonografie

Diagramm 1: Schnittmenge zwischen IPD und Kontrollen bei Betrachtung der rADC-Werte von Putamen, Pallidum und MCP

Diagramm 2: Schnittmenge zwischen IPD und Kontrollen bei Betrachtung der Hyperechogenität der Substantia nigra

Diagramm 3: Mittlere ADC-Werte aller Gruppen

Diagramm 4: Mittlere Hyperechogenität der Substantia nigra im Gruppenvergleich

Diagramm 5: Weite des 3. Ventrikels

Abkürzungsverzeichnis

ADC:	apparent diffusion coefficient
rADC:	regional apparent diffusion coefficient
ANOVA:	Analysis of Variance
DICOM:	Digital Imaging and Communication in Medicine
DWI:	diffusion weighted imaging
EPI:	echo planar imaging
IPD:	idiopathisches Parkinson-Syndrom
IPDvask:	idiopathisches Parkinson-Syndrom mit vaskulären Läsionen (WML)
mm:	Millimeter
MCP:	middle cerebellar peduncle (mittlerer Kleinhirnstiel)
WML:	white matter lesions, Leukoariosis
MRT:	Magnetresonanztomografie
MSA:	Multisystematrophie
MSA-p:	Multisystematrophie vom Parkinson-betonten-Typ
MSA-c:	Multisystematrophie vom zerebellär-betonten-Typ
ms:	Millisekunden
PD+T2 TSE:	Protonendichte, T2-gewichtete turbo spin echo
PET:	positron-emission tomography
PSP:	Supranukleäre Blickparese

PSP-p	PSP Parkinson-Syndrom
PAGF:	Pure Akinesia with Gait Freezing
ROI:	region of interest
RS:	Richardson-Syndrom
SN:	Substantia nigra
SPECT:	single-photon emission tomography
SPSS:	Superior performing software systems
TE:	Echo-Zeit
TR:	Repetitionszeit
TSE	Turbospin- Echo

Literaturverzeichnis

- [1] **Abe, Kazuo;** Hikita, Tachio; Yokoe, Masaru; Mihara, Masahito; Sakoda, Saburo (2006): The "cross" signs in patients with multiple system atrophy: a quantitative study. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging* 16, 1, 73–77. Online verfügbar unter doi:10.1177/1051228405279988.
- [2] **Barsottini, Orlando G. P.;** Ferraz, Henrique B.; Maia, Antonio C. M.; Silva, Carlos J.; Rocha, Antonio J. (2007): Differentiation of Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy with magnetic resonance imaging: the first Brazilian experience. *Parkinsonism & related disorders* 13, 7, 389–393. Online verfügbar unter doi:10.1016/j.parkreldis.2006.12.011.
- [3] **Bäzner H;** Daffertshofer M; Hennerici M (2003): subkortikale vaskuläre Enzephalopathie. *Therapeutische Umschau* 60, 541–551.
- [4] **Becker G, MD;** Seufert J; Bogdahn U, MD et al (1995): Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial colorcoded real-time sonography. *Neurology*, 45, 182–184.
- [5] **Behnke, S.;** Berg, D.; Naumann, M.; Becker, G. (2005): Differentiation of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes by transcranial ultrasound. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 76, 3, 423–425. Online verfügbar unter doi:10.1136/jnnp.2004.049221.
- [6] **Berg, D.;** Siefker, C.; Becker, G. (2001): Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. *Journal of neurology* 248, 8, 684–689.
- [7] **Berg, Daniela;** Godau, Jana; Walter, Uwe (2008): Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet neurology* 7, 11, 1044–1055. Online verfügbar unter doi:10.1016/S1474-4422(08)70239-4.
- [8] **Bhattacharya, Kirsty;** Saadia, Daniela; Eisenkraft, Barbara; Yahr, Melvin; Olanow, Warren; Drayer, Burton; Kaufmann, Horacio (2002): Brain magnetic resonance imaging in multiple-system atrophy and Parkinson disease: a diagnostic algorithm. *Archives of neurology* 59, 5, 835–842.
- [9] **Blain, C. R. V.;** Barker, G. J.; Jarosz, J. M.; Coyle, N. A.; Landau, S.; Brown, R. G. et al. (2006): Measuring brain stem and cerebellar damage in parkinsonian syndromes using diffusion tensor MRI. *Neurology* 67, 12, 2199–2205. Online verfügbar unter doi:10.1212/01.wnl.0000249307.59950.f8.
- [10] **Burn, D. J.;** Sawle, G. V.; Brooks, D. J. (1994): Differential diagnosis of Parkinson's disease, multiple system atrophy, and Steele-Richardson-Olszewski syndrome: discriminant analysis of striatal 18F-dopa PET data. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 57, 3, 278–284.
- [11] **Caslake, R.;** Moore, J. N.; Gordon, J. C.; Harris, C. E.; Counsell, C. (2008): Changes in diagnosis with follow-up in an incident cohort of patients with parkinsonism. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 79, 11, 1202–1207. Online verfügbar unter doi:10.1136/jnnp.2008.144501.
- [12] **Deutsche Gesellschaft für Neurologie;** Diener, Hans-Christoph; Putzki, Norman; Ackermann, Hermann (2008): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 237 Tabellen. 4., überarb. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; Thieme.

- [13] **Druschky, A.;** Hilz, M. J.; Platsch, G.; Radespiel-Tröger, M.; Druschky, K.; Kuwert, T.; Neundörfer, B. (2000): Differentiation of Parkinson's disease and multiple system atrophy in early disease stages by means of I-123-MIBG-SPECT. *Journal of the neurological sciences* 175, 1, 3–12.
- [14] **Fearnley, J. M.;** Lees, A. J. (1991): Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain : a journal of neurology* 114 (Pt 5), 2283–2301.
- [15] **Gasser, Thomas** (2007): Update on the genetics of Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 22 Suppl 17, S343-50. Online verfügbar unter doi:10.1002/mds.21676.
- [16] **Gess, B.;** Niederstadt, T. U.; Ringelstein, E. B.; Schäbitz, W. R. (2010): [Clinical relevance of normal and enlarged Virchow-Robin spaces]. *Der Nervenarzt* 81, 6, 727–733. Online verfügbar unter doi:10.1007/s00115-010-2983-y.
- [17] **Gilman, S.;** Wenning, G. K.; Low, P. A.; Brooks, D. J.; Mathias, C. J.; Trojanowski, J. Q. et al. (2008): Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 71, 9, 670–676. Online verfügbar unter doi:10.1212/01.wnl.0000324625.00404.15.
- [18] **Goedert, Michel** (2005): Tau gene mutations and their effects. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 20 Suppl 12, S45-52. Online verfügbar unter doi:10.1002/mds.20539.
- [19] **Hachinski VC;** Potter P; Merkey H (1987): Leukoaraiosis. *Arch Neurol* 44, 21–23.
- [20] **Helenius, Johanna;** Soenne, Lauri; Salonen, Oili; Kaste, Markku; Tatlisumak, Turgut (2002): Leukoaraiosis, ischemic stroke, and normal white matter on diffusion-weighted MRI. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 33, 1, 45–50.
- [21] **Hoehn MM;** Yahr MD (1967): Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, 17, 427–442.
- [22] **Horimoto, Yoshihiko;** Aiba, Ikuko; Yasuda, Takeshi; Ohkawa, Yoshinori; Katayama, Taiji; Yokokawa, Yuki et al. (2002): Longitudinal MRI study of multiple system atrophy - when do the findings appear, and what is the course? *Journal of neurology* 249, 7, 847–854. Online verfügbar unter doi:10.1007/s00415-002-0734-0.
- [23] **Hughes, A. J.;** Daniel, S. E.; Kilford, L.; Lees, A. J. (1992): Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 55, 3, 181–184.
- [24] **Hughes, Andrew J.;** Daniel, Susan E.; Ben-Shlomo, Yoav; Lees, Andrew J. (2002): The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain : a journal of neurology* 125, Pt 4, 861–870.
- [25] **Hussl, Anna;** Mahlkecht, Philipp; Scherfler, Christoph; Esterhammer, Regina; Schocke, Michael; Poewe, Werner; Seppi, Klaus (2010): Diagnostic accuracy of the magnetic resonance Parkinsonism index and the midbrain-to-pontine area ratio to differentiate progressive supranuclear palsy from Parkinson's disease and the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 25, 14, 2444–2449. Online verfügbar unter doi:10.1002/mds.23351.

- [26] **I. Litvan, MD;** Y. Agid, MD PhD; D. Calne, MD; G. Campbell, PhD; B. Dubois, MD; R.C. Duvoisin, MD (1996): Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): Report of the NINDS-SPSP International Workshop. *Neurology*, 47, 1–9.
- [27] **Jellinger, K. A.** (1998): Dementia with grains (argyrophilic grain disease). *Brain pathology (Zurich, Switzerland)* 8, 2, 377–386.
- [28] **Jokinen, Pekka;** Brück, Anna; Aalto, Sargo; Forsback, Sarita; Parkkola, Riitta; Rinne, Juha O. (2009): Impaired cognitive performance in Parkinson's disease is related to caudate dopaminergic hypofunction and hippocampal atrophy. *Parkinsonism & related disorders* 15, 2, 88–93. Online verfügbar unter doi:10.1016/j.parkreldis.2008.03.005.
- [29] **Juh, Rahyeong;** Kim, Jaesung; Moon, Daehyuk; Choe, Boyoung; Suh, Tasuk (2004): Different metabolic patterns analysis of Parkinsonism on the 18F-FDG PET. *European journal of radiology* 51, 3, 223–233. Online verfügbar unter doi:10.1016/S0720-048X(03)00214-6.
- [30] **Kahle, Philipp J.;** Neumann, Manuela; Ozmen, Laurence; Muller, Veronika; Jacobsen, Helmut; Spooren, Will et al. (2002): Hyperphosphorylation and insolubility of alpha-synuclein in transgenic mouse oligodendrocytes. *EMBO reports* 3, 6, 583–588. Online verfügbar unter doi:10.1093/embo-reports/kvf109.
- [31] **Kanazawa, Masato;** Shimohata, Takayoshi; Terajima, Kenshi; Onodera, Osamu; Tanaka, Keiko; Tsuji, Shoji et al. (2004): Quantitative evaluation of brainstem involvement in multiple system atrophy by diffusion-weighted MR imaging. *Journal of neurology* 251, 9, 1121–1124. Online verfügbar unter doi:10.1007/s00415-004-0494-0.
- [32] **Karbe, H.;** Holthoff, V.; Huber, M.; Herholz, K.; Wienhard, K.; Wagner, R.; Heiss, W. D. (1992): Positron emission tomography in degenerative disorders of the dopaminergic system. *Journal of neural transmission. Parkinson's disease and dementia section* 4, 2, 121–130.
- [33] **Katzenschlager, Regina;** Lees, Andrew J. (2004): Olfaction and Parkinson's syndromes: its role in differential diagnosis. *Current opinion in neurology* 17, 4, 417–423
- [34] **Köllensperger, Martin;** Seppi, Klaus; Liener, Claudia; Boesch, Sylvia; Heute, Dirk; Mair, Katherina J. et al. (2007): Diffusion weighted imaging best discriminates PD from MSA-P: A comparison with tilt table testing and heart MIBG scintigraphy. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 22, 12, 1771–1776. Online verfügbar unter doi:10.1002/mds.21614.
- [35] **Koller, W. C.;** Silver, D. E.; Lieberman, A. (1994): An algorithm for the management of Parkinson's disease. *Neurology* 44, 12 Suppl 10, S1-52.
- [36] **Koller WC, MD, PhD** (2002): How accurately can Parkinson's disease be diagnosed? *Neurology*, 42, (Suppl): 6-16.
- [37] **Kraft, E.;** Schwarz, J.; Trenkwalder, C.; Vogl, T.; Pfluger, T.; Oertel, W. H. (1999): The combination of hypointense and hyperintense signal changes on T2-weighted magnetic resonance imaging sequences: a specific marker of multiple system atrophy? *Archives of neurology* 56, 2, 225–228.
- [38] **Lantos, P. L.** (1994): The neuropathology of progressive supranuclear palsy. *Journal of neural transmission. Supplementum* 42, 137–152.

- [39] **Lantos, P. L.;** Papp, M. I. (1994): Cellular pathology of multiple system atrophy: a review. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 57, 2, 129–133.
- [40] **Lee, Eun Ah;** Cho, Hyung in; Kim, Sam Soo; Lee, Won Yong (2004): Comparison of magnetic resonance imaging in subtypes of multiple system atrophy. *Parkinsonism & related disorders* 10, 6, 363–368. Online verfügbar unter doi:10.1016/j.parkreldis.2004.04.008.
- [41] **Maher, E. R.;** Lees, A. J. (1986): The clinical features and natural history of the Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). *Neurology* 36, 7, 1005–1008.
- [42] **Mahlknecht, Philipp;** Hotter, Anna; Hussl, Anna; Esterhammer, Regina; Schocke, Michael; Seppi, Klaus (2010): Significance of MRI in diagnosis and differential diagnosis of Parkinson's disease. *Neuro-degenerative diseases* 7, 5, 300–318. Online verfügbar unter doi:10.1159/000314495.
- [43] **Masuhr;** Neumann (2005): *Neurologie. Duale Reihe*: Thieme.
- [44] **Nath, U.;** Ben-Shlomo, Y.; Thomson, R. G.; Morris, H. R.; Wood, N. W.; Lees, A. J.; Burn, D. J. (2001): The prevalence of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) in the UK. *Brain : a journal of neurology* 124, Pt 7, 1438–1449.
- [45] **Nicoletti, Giuseppe;** Fera, Francesco; Condino, Francesca; Auteri, William; Gallo, Olivier; Pugliese, Pierfrancesco et al. (2006a): MR imaging of middle cerebellar peduncle width: differentiation of multiple system atrophy from Parkinson disease. *Radiology* 239, 3, 825–830. Online verfügbar unter doi:10.1148/radiol.2393050459.
- [46] **Nicoletti, Giuseppe;** Lodi, Raffaele; Condino, Francesca; Tonon, Caterina; Fera, Francesco; Malucelli, Emil et al. (2006b): Apparent diffusion coefficient measurements of the middle cerebellar peduncle differentiate the Parkinson variant of MSA from Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Brain : a journal of neurology* 129, Pt 10, 2679–2687. Online verfügbar unter doi:10.1093/brain/awl166.
- [47] **Oba, H.;** Yagishita, A.; Terada, H.; Barkovich, A. J.; Kutomi, K.; Yamauchi, T. et al. (2005): New and reliable MRI diagnosis for progressive supranuclear palsy. *Neurology* 64, 12, 2050–2055. Online verfügbar unter doi:10.1212/01.WNL.0000165960.04422.D0.
- [48] **Okawa, Masae;** Miwa, Hideto; Kajimoto, Yoshinori; Hama, Kiwa; Morita, Shuhei; Nakanishi, Ichiro; Kondo, Tomoyoshi (2007): Transcranial sonography of the substantia nigra in Japanese patients with Parkinson's disease or atypical parkinsonism: clinical potential and limitations. *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 46, 18, 1527–1531.
- [49] **Orimo, Satoshi;** Amino, Takeshi; Ozawa, Eisuke; Kojo, Tohru; Uchihara, Toshiki; Takahashi, Atsushi et al. (2004): [A useful marker for differential diagnosis of Parkinson's disease--MIBG myocardial scintigraphy]. *Rinshō shinkeigaku = Clinical neurology* 44, 11, 827–829.
- [50] **O'Sullivan, S. S.;** Massey, L. A.; Williams, D. R.; Silveira-Moriyama, L.; Kempster, P. A.; Holton, J. L. et al. (2008): Clinical outcomes of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Brain : a journal of neurology* 131, Pt 5, 1362–1372. Online verfügbar unter doi:10.1093/brain/awn065.

- [51] **Papp, M. I.;** Kahn, J. E.; Lantos, P. L. (1989): Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome). *Journal of the neurological sciences* 94, 1-3, 79–100.
- [52] **Paviour, Dominic C.;** Price, Shona L.; Jahanshahi, Marjan; Lees, Andrew J.; Fox, Nick C. (2006): Regional brain volumes distinguish PSP, MSA-P, and PD: MRI-based clinico-radiological correlations. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 21, 7, 989–996. Online verfügbar unter doi:10.1002/mds.20877.
- [53] **Paviour, Dominic C.;** Thornton, John S.; Lees, Andrew J.; Jäger, H. Rolf (2007): Diffusion-weighted magnetic resonance imaging differentiates Parkinsonian variant of multiple-system atrophy from progressive supranuclear palsy. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 22, 1, 68–74. Online verfügbar unter doi:10.1002/mds.21204.
- [54] **Pellecchia, Maria Teresa;** Barone, Paolo; Mollica, Carmine; Salvatore, Elena; Ianniciello, Marta; Longo, Katia et al. (2009): Diffusion-weighted imaging in multiple system atrophy: a comparison between clinical subtypes. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 24, 5, 689–696. Online verfügbar unter doi:10.1002/mds.22440.
- [55] **Quattrone, Aldo;** Nicoletti, Giuseppe; Messina, Demetrio; Fera, Francesco; Condino, Francesca; Pugliese, Pierfrancesco et al. (2008): MR imaging index for differentiation of progressive supranuclear palsy from Parkinson disease and the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Radiology* 246, 1, 214–221. Online verfügbar unter doi:10.1148/radiol.2453061703.
- [56] **Quinn, N.** (1989): Multiple system atrophy--the nature of the beast. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry Suppl*, 78–89.
- [57] **Savoirdo, M.** (2003): Differential diagnosis of Parkinson's disease and atypical parkinsonian disorders by magnetic resonance imaging. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 24 Suppl 1, S35-7. Online verfügbar unter doi:10.1007/s100720300036.
- [58] **Scatton, B.;** Javoy-Agid, F.; Rouquier, L.; Dubois, B.; Agid, Y. (1983): Reduction of cortical dopamine, noradrenaline, serotonin and their metabolites in Parkinson's disease. *Brain research* 275, 2, 321–328.
- [59] **Schocke, M. F. H.;** Seppi, K.; Esterhammer, R.; Kremser, C.; Jaschke, W.; Poewe, W.; Wenning, G. K. (2002): Diffusion-weighted MRI differentiates the Parkinson variant of multiple system atrophy from PD. *Neurology* 58, 4, 575–580.
- [60] **Schocke, Michael F. H.;** Seppi, Klaus; Esterhammer, Regina; Kremser, Christian; Mair, Katherina J.; Czermak, Benedikt V. et al. (2004): Trace of diffusion tensor differentiates the Parkinson variant of multiple system atrophy and Parkinson's disease. *NeuroImage* 21, 4, 1443–1451. Online verfügbar unter doi:10.1016/j.neuroimage.2003.12.005.
- [61] **Schrag, A.;** Ben-Shlomo, Y.; Quinn, N. P. (1999): Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. *Lancet* 354, 9192, 1771–1775.

- [62] **Schrag, A.;** Good, C. D.; Miszkiel, K.; Morris, H. R.; Mathias, C. J.; Lees, A. J.; Quinn, N. P. (2000): Differentiation of atypical parkinsonian syndromes with routine MRI. *Neurology* 54, 3, 697–702.
- [63] **Schrag, A.;** Kingsley, D.; Phatouros, C.; Mathias, C. J.; Lees, A. J.; Daniel, S. E.; Quinn, N. P. (1998): Clinical usefulness of magnetic resonance imaging in multiple system atrophy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 65, 1, 65–71.
- [64] **Schwarz, J.;** Tatsch, K.; Arnold, G.; Gasser, T.; Trenkwalder, C.; Kirsch, C. M.; Oertel, W. H. (1992): 123I-iodobenzamide-SPECT predicts dopaminergic responsiveness in patients with de novo parkinsonism. *Neurology* 42, 3 Pt 1, 556–561.
- [65] **Seppi, K.;** Schocke, M. F. H.; Esterhammer, R.; Kremser, C.; Brenneis, C.; Mueller, J. et al. (2003): Diffusion-weighted imaging discriminates progressive supranuclear palsy from PD, but not from the parkinson variant of multiple system atrophy. *Neurology* 60, 6, 922–927.
- [66] **Seppi, Klaus;** Schocke, Michael F. H. (2005): An update on conventional and advanced magnetic resonance imaging techniques in the differential diagnosis of neurodegenerative parkinsonism. *Current opinion in neurology* 18, 4, 370–375.
- [67] **Seppi, Klaus;** Schocke, Michael F. H.; Donnemiller, Eveline; Esterhammer, Regina; Kremser, Christian; Scherfler, Christoph et al. (2004): Comparison of diffusion-weighted imaging and [123I]IBZM-SPECT for the differentiation of patients with the Parkinson variant of multiple system atrophy from those with Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 19, 12, 1438–1445. Online verfügbar unter doi:10.1002/mds.20229.
- [68] **Seppi, Klaus;** Schocke, Michael F. H.; Prennschuetz-Schuetzenau, Kathrin; Mair, Katherina J.; Esterhammer, Regina; Kremser, Christian et al. (2006): Topography of putaminal degeneration in multiple system atrophy: a diffusion magnetic resonance study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 21, 6, 847–852. Online verfügbar unter doi:10.1002/mds.20843.
- [69] **Sitburana, Oraporn;** Ondo, William G. (2009): Brain magnetic resonance imaging (MRI) in parkinsonian disorders. *Parkinsonism & related disorders* 15, 3, 165–174. Online verfügbar unter doi:10.1016/j.parkreldis.2008.04.033.
- [70] **Taoka, Toshiaki;** Kin, Tesseki; Nakagawa, Hiroyuki; Hirano, Makito; Sakamoto, Masahiko; Wada, Takeshi et al. (2007): Diffusivity and diffusion anisotropy of cerebellar peduncles in cases of spinocerebellar degenerative disease. *NeuroImage* 37, 2, 387–393. Online verfügbar unter doi:10.1016/j.neuroimage.2007.05.028.
- [71] **Tolosa, Eduardo;** Wenning, Gregor; Poewe, Werner (2006): The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet neurology* 5, 1, 75–86. Online verfügbar unter doi:10.1016/S1474-4422(05)70285-4.
- [72] **van Royen, E.;** Verhoeff, N. F.; Speelman, J. D.; Wolters, E. C.; Kuiper, M. A.; Janssen, A. G. (1993): Multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. Diminished striatal D2 dopamine receptor activity demonstrated by 123I-IBZM single photon emission computed tomography. *Archives of neurology* 50, 5, 513–516.
- [73] **Wallesch CW;** Ackermann H (2005): *Neurologie. [Diagnostik und Therapie in Klinik und Praxis]* ; mit 327 Tabellen. München: Elsevier Urban & Fischer.

- [74] **Walter, U.;** Niehaus, L.; Probst, T.; Benecke, R.; Meyer, B. U.; Dressler, D. (2003): Brain parenchyma sonography discriminates Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes. *Neurology* 60, 1, 74–77.
- [75] **Walter U;** Dressler D; Probst T; Wolters A et al (2007): Transcranial brain sonography findings in discriminating between parkinsonism and idiopathic Parkinson disease. *Archives of neurology* 64, 11, 1635–1640. Online verfügbar unter doi:10.1001/archneur.64.11.1635.
- [76] **Walter U;** Wittstock M; Benecke R; Dressler D (2002): Substantia nigra echogenicity is normal in non-extrapyramidal cerebral disorders but increased in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 109, 191–196.
- [77] **Warmuth-Metz, M.;** Naumann, M.; Csoti, I.; Solymosi, L. (2001): Measurement of the midbrain diameter on routine magnetic resonance imaging: a simple and accurate method of differentiating between Parkinson disease and progressive supranuclear palsy. *Archives of neurology* 58, 7, 1076–1079.
- [78] **Wenning, G. K.;** Tison, F.; Ben Shlomo, Y.; Daniel, S. E.; Quinn, N. P. (1997): Multiple system atrophy: a review of 203 pathologically proven cases. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 12, 2, 133–147. Online verfügbar unter doi:10.1002/mds.870120203.
- [79] **Williams, David R.;** Holton, Janice L.; Strand, Catherine; Pittman, Alan; Silva, Rohan de; Lees, Andrew J.; Revesz, Tamas (2007): Pathological tau burden and distribution distinguishes progressive supranuclear palsy-parkinsonism from Richardson's syndrome. *Brain : a journal of neurology* 130, Pt 6, 1566–1576. Online verfügbar unter doi:10.1093/brain/awm104.
- [80] **Yekhlef, F.;** Ballan, G.; Macia, F.; Delmer, O.; Sourgen, C.; Tison, F. (2003): Routine MRI for the differential diagnosis of Parkinson's disease, MSA, PSP, and CBD. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)* 110, 2, 151–169. Online verfügbar unter doi:10.1007/s00702-002-0785-5.
- [81] **Yoshikawa, K.;** Nakata, Y.; Yamada, K.; Nakagawa, M. (2004): Early pathological changes in the parkinsonian brain demonstrated by diffusion tensor MRI. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 75, 3, 481–484.

Erklärung zur Dissertation

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

Ort, Datum

Unterschrift

Danksagung und Widmung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken die mich während meines Studiums und bei der Vollendung meiner Promotion unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Frau PD PhD Dr. Iris Reuter für die Unterstützung bei der Durchführung der Forschungsarbeit und bei der Erstellung der Dissertationsschrift.

Ebenso gilt mein besonderer Dank Prof. Dr. Georg Bachmann und Dr. Clemens Müller für die sehr gute Kooperation und Hilfe bei der Interpretation.

Auch den ehemaligen Mitarbeitern der Parkinsonklinik Bad Nauheim möchte ich für die unkomplizierte Hilfe bei der Rekrutierung von Studienteilnehmern danken.

Desweiteren möchte ich den Mitarbeitern des Soemmering-Instituts danken, hier hatte man immer ein offenes Ohr für mich.

Meine Eltern, Heike Ilona Ludwig und Dipl.-Ing. Eberhard Willi Weber, haben mich während des gesamten Studiums motiviert und immer hinter mir gestanden, für diese ausdauernde Unterstützung möchte ich mich aus tiefsten Herzen bedanken.

Zuletzt möchte ich meiner Freundin Patrizia Michienzi geb. Leone für die andauernde, treue Freundschaft danken. Sie ist mir seit dem Studium und bei der Erstellung der Dissertationsschrift eine große Stütze.

Ich widme diese Arbeit im Gedenken an zwei Menschen die mich in meinem Leben sehr geprägt haben: Meiner Tante Carmen Ludwig und meinem Großvater Georg Weber.

**Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen
Version der Arbeit entfernt.**

**The curriculum vitae was removed from the
electronic version of the paper.**



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-5974-3



9 783835 195974 3

Cover photo: © CLIPAREA.com - Fotolia.com