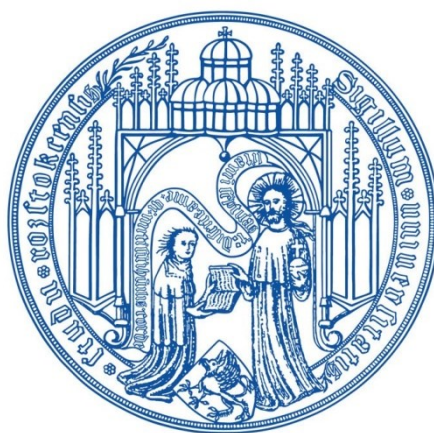


Aus der Klinik für Neurologie
Direktor: Professor Dr. med.
Benecke

Hirnsongraphische Befunde bei Depression und ihre Bedeutung für die Detektion eines erhöhten Risikos, an idiopathischem Parkinson-Syndrom zu erkranken

**Dissertation zur Erlangung des akademischen
Grades Doktor der Medizin der Medizinischen
Fakultät der Universität Rostock**



vorgelegt von Lara Kaulitz
Rostock 2014

Dekan: Professor Dr. med. Emil Christian Reisinger

Dekan: Professor Dr. med. Emil Christian Reisinger

1. Gutachter: Professor Dr. med. Uwe Walter, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsmedizin Rostock
2. Gutachter: Professor Dr. med. Jaqueline Höppner, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Universitätsmedizin Rostock
3. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Christos Krogias, Neurologische Klinik der Ruhr-Universität Bochum

Datum der Einreichung: 10. Juni 2014

Datum der Verteidigung: 16. Dezember 2014

Meiner gesamten Familie

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| 1. Einleitung | 2 |
| 1.1. Allgemeine Einführung | 2 |
| 1.2. Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) | 3 |
| 1.3. Frühsymptome des IPS | 5 |
| 1.4. Die pathogenetische und epidemiologische Bedeutung der Depression als Vorläufersymptom | 6 |
| 1.5. Die transkranielle Hirnparenchymsonographie (TCS) und ihre Rolle in der Frühdiagnostik des IPS | 9 |
| 1.5.1. Allgemeines | 9 |
| 1.5.2. Technische Grundlagen | 10 |
| 1.5.3. Durchführung der TCS | 10 |
| 1.5.4. Die transkranielle Hirnsonographie bei IPS | 11 |
| 1.5.5. TCS-Befunde bei Depression | 14 |
| 2. Problemstellung | 15 |
| 3. Methoden | 15 |
| 3.1. Patienten | 15 |
| 3.1.1. Depressive Patienten ohne IPS (D ⁺ PS ⁻) | 16 |
| 3.1.2. IPS-Patienten mit und ohne Depression (D ⁻ PS ⁺ ; D ⁺ PS ⁺) | 17 |
| 3.1.3. Kontrollgruppe (D ⁻ PS ⁻) | 17 |
| 3.2. Klinische Untersuchung | 18 |
| 3.2.1. Kurzanamnese | 18 |
| 3.2.2. Testbatterien zu Kognition und Motorik | 18 |
| 3.2.2.1. Neuropsychologische Funktionen | 18 |
| 3.2.2.2. Motorische Tests | 19 |
| 3.3. Transkranielle Sonographie des Hirnparenchyms | 19 |
| 3.3.1. Ultraschallgerät | 19 |
| 3.3.2. Praktische Durchführung | 20 |
| 3.4. Studiendesign und Statistik | 22 |
| 4. Ergebnisse | 22 |
| 4.1. Hirnparenchymsonographische Befunde | 22 |
| 4.1.1. SN-Echogenität | 24 |

| | |
|--|-----------|
| 4.1.2. Raphe-Echogenität | 25 |
| 4.1.3. TCS- Befunde anderer Hirnstrukturen | 26 |
| 4.2. Korrelationen zwischen TCS- Befunden und klinischen Befunden | 26 |
| 4.2.1. Korrelation von TCS-Befunden und Erhebungen zur Motorik und Kognition der depressiven Patienten ohne IPS aus Gruppe D+PS- | 26 |
| 4.2.2. Korrelationen zwischen TCS-Befunden der IPS-Patienten (D-PS+, D+PS+) und klinischen Ergebnissen sowie sonstige Korrelationsaussagen | 30 |
| 5. Diskussion | 32 |
| 5.1 Bedeutung der TCS-Untersuchungen | 32 |
| 5.1.1. TCS-Befunde der SN und ihre Interpretation | 32 |
| 5.1.2. TCS-Befunde der Hirnstamm-Raphe (BR), die Kombination von SN- und BR-Anomalien und ihre mögliche Bedeutung | 33 |
| 5.2. Mögliche Bedeutung der Korrelationen zwischen TCS-Befunden und Ergebnissen klinischer Tests | 34 |
| 5.3. Frühdiagnose eines erhöhten IPS-Risikos bei Depressiven | 35 |
| 6. Zusammenfassung | 37 |
| 7. Ausblick | 39 |
| 8. Literaturverzeichnis | 40 |
| 9. Publikationsliste | 47 |
| 10. Thesen zur Dissertation | 48 |
| 11. Anhang | 50 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------------------|--|
| 1.V | 1. Ventrikel |
| 3.V | 3. Ventrikel |
| 6-OHDA | 6-Hydroxydopamin |
| ADDM | Adjustment Disorder with Depressed Mood |
| AR-Typus | Akinetisch-rigider motorischer Subtyp des IPS |
| BDI | Beck Depression Inventory |
| BR | (Brainstem) Raphe |
| CBD | Corticobasale Degeneration |
| cCT | (cerebrale) Computertomographie |
| CGI | Clinical Global Impression |
| COMT-Hemmer | Catechol-O-Methyltransferase |
| D1-5-Rezeptor | Dopamin 1-5-Rezeptor |
| DBH | Dopaminbetahydroxylase |
| dB | Dezibel |
| DLK | Lewy-Körperchen-Demenz |
| DSM-IV | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV |
| HDRS | Hamilton Depression Rating Scale |
| HTWT | H/T-Wort-Test |
| Hz | Hertz |
| IPS | idiopathisches Parkinson-Syndrom |
| MARS | Motor Agitation and Retardation Scale |
| MAO-A/B | Monoaminoxidase A/B |
| MDD | Major Depressive Disorder |
| MHz | Mega Hertz |
| MMSE | Mini-Mental-State-Evaluation |
| MPTP | 1-Methyl-Phenyl-1,2,3,6-Tetra-Hydropyridin |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| MSA | Multisystematrophie |
| MT-Typus | gemischter motorischer Subtyp des |
| IPS NC | Nucleus caudatus |
| NL | Nucleus lentiformis |
| NMDA | N-Methyl-D-Aspartat |
| n.e. | nicht erfragt |
| n.s. | nicht signifikant |
| PS | Parkinson-Syndrom |
| PET | Positronen-Emissions-Tomographie |
| PSP | Progressive supranukleäre |
| Blickparese REM-Phase | „Rapid eye movement“- |
| Schlafphase SA | Standardabweichung |
| SN | Substantia nigra |
| SPECT | single-photon emission computed tomography |
| SSRI | selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer |
| TCS | transkranielle Hirnparenchymsonographie |
| TD-Typus | Tremor-dominanter motorischer Subtyp des IPS |
| Th | Thalamus |
| TMT-A/B | Trail making-Test- Teil A/B |
| UPDRS | Unified Parkinson's Disease Rating Scale |
| VH-SV | Vorderhorn- Seitenventrikel |

1. Einleitung

1.1. Allgemeine Einführung

Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) ist eine bisher noch nicht heilbare, degenerative Erkrankung der Stammganglien, die bei ca. 2 % der Über-65-Jährigen auftritt. Angesichts der demographischen Entwicklung ist in den nächsten Jahrzehnten mit einer steigenden Zahl von Betroffenen an dieser recht häufigen neurologischen Erkrankung zu rechnen.

Es handelt sich um ein hypokinetisch-hypertones Syndrom mit Tremor, Rigor, Akinese und posturaler Instabilität. Zudem treten sehr häufig vegetative Störungen sowie die Beeinträchtigung kognitiver und affektiver Funktionen auf.

Typischerweise geht den klassischen motorischen Symptomen eine Vielzahl eher unspezifischer Symptome (siehe 1.3., Tabelle 1) voran, sodass man den Krankheitsverlauf grob in eine prämotorische Phase, die Jahrzehnte anhalten kann und in eine motorische Phase, in der sich die Parkinson-charakteristischen Beeinträchtigungen von Bewegung(-sabläufen) und Haltung manifestieren, einteilt.

Aufgrund der Chronizität der Krankheit führt sie im späteren Krankheitsverlauf sehr oft zur Immobilität, fortschreitender Behinderung und Pflegebedürftigkeit der Betroffenen. Symptomatische Therapien durch Medikamente und stereotaktische Operationen sind möglich, bezüglich der Nebenwirkungen beim älteren Menschen jedoch nicht unkompliziert.

Neuere Studienergebnisse sprechen dafür, dass der frühestmögliche Behandlungsbeginn zu einer nachhaltig positiven Beeinflussung des Krankheitsverlaufs führt.

Gegenwärtig besteht Hoffnung, dass in naher Zukunft neuroprotektive Therapien zur Verfügung stehen werden, die die Progression der Erkrankung verzögern oder gar verhindern könnten.

Die prämotorische Phase der Krankheit, während derer vegetative Symptome sowie Veränderungen von Kognition und Affektion auftreten, dauert 10 bis 20 Jahre. Nach aktuellem Kenntnisstand kommt es jedoch in diesem Zeitraum bereits zu einem signifikanten Zellverlust in bestimmten Hirnstrukturen. Daher ist es ein wichtiges Ziel der derzeitigen Forschungsanstrengung, die Diagnose des IPS bereits möglichst früh vor Auftreten der motorischen Krankheitsphase zu stellen. Genau das ist aber bei einer Krankheit, deren Diagnose in erster Linie klinisch gestellt wird, ein schwieriges Unterfangen. So gilt es, die bisher bekannten Ansatzpunkte zur Früherkennung eines IPS auszuschöpfen: zum einen Risikogruppen frühzeitig gezielt zu untersuchen (Personen mit einer positiven Familienanamnese für IPS, Patienten mit Depression), zum anderen Screening-Methoden zu erschließen, die eine Diagnosestellung schon in der prämotorischen Phase oder gar vor Auftreten jeglicher Symptome ermöglicht.

Hierzu scheint die Hirnparenchymsonographie eine vielversprechende bildgebende Methode zu sein, die bei IPS-Patienten spezifische Veränderungen des Mittelhirns zur Darstellung bringt (siehe 1.5.). Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob frühe morphologische Veränderungen bei der Risikogruppe der Depressiven hirnschichtsonographisch nachweisbar sind und ob diese mit frühen klinischen Markern eines IPS korrelieren.

1.2. Das idiopathische Parkinson-Syndrom

Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Ihre Prävalenz liegt bei 100 bis 200 pro 100 000 Einwohner in Deutschland. Der Anteil der Erkrankten steigt im höheren Alter. Die Krankheit tritt weltweit auf, mit der höchsten Prävalenz in Nordeuropa und Nordamerika.

In Europa sind 1,8% der über 65-Jährigen und etwa 2,6% der über 85-Jährigen an IPS erkrankt (de Rijk et al., 2000). Zukünftig ist aufgrund der steigenden Lebenserwartung und des demographischen Wandels mit einer vermehrten Anzahl an Parkinsonpatienten in Deutschland zu rechnen.

Der Londoner Arzt James Parkinson beschrieb 1817 erstmals die Kardinalsymptome Tremor und Akinese in seinem „Essay on the Shaking Palsy“, deren Ursache er im Gehirn vermutete. Später wurde die Krankheit nach ihm benannt.

Der Rigor, das dritte Kardinalsymptom der „Schüttellähmung“, wie die Krankheit auf Deutsch genannt wird, wurde aber erst 1867 von dem französischen Neurologen Jean- Marie Charcot beschrieben. Er beobachtete jene eigentümliche Steifigkeit, die er von einer Lähmung differenzierte, die jedoch zunächst nicht mit der auch als Paralysis agitans bezeichneten Krankheit in Verbindung gebracht wurde.

Die klassische Trias aus einer Verlangsamung der Willkür- und Nicht-Willkürbewegungen (Akinese), Ruhetremor (4-6 Hz) und Rigor stellen in Verbindung mit Haltungsinstabilität und einer Vielzahl an vegetativen Symptomen die gemeinsamen klinischen Kennzeichen des Parkinson-Syndroms dar.

Das motorische Syndrom ist charakterisiert durch Hypomimie, Dysarthrophonie, Mikrographie, Bradydiadochokinese und das typische „Zahnradphänomen“ sowie den kleinschrittigen Gang mit progredienter Fallneigung.

Eine schwere Komplikation und im Spätstadium der Erkrankung auch oft Todesursache ist die akinetische Krise, die sich im Rahmen von interkurrenten Infekten, Medikamentenwechselwirkungen oder Therapieabbruch entwickeln kann. Hierbei kommt es zu einer vollständigen Bewegungsblockade mit ausgeprägtem Rigor, Hyperhidrosis und Hyperthermie. Dieser Zustand kann stunden-bis tagelang anhalten und ist aufgrund der Gefahr der Exsikkose und Aspirationspneumonie vital bedrohlich.

IPS ist differentialdiagnostisch von anderen Parkinson-Syndromen (PS) abzugrenzen, die sich hinsichtlich Ätiologie, Prognose und Therapie unterscheiden und deutlich seltener sind. Dabei handelt es sich zum einen um die genetisch bedingten Formen, für die verschiedene Genloci ausfindig gemacht werden konnten (PARK 1-13). Monogenetische Veränderungen finden sich jedoch nur bei ca. 5 % der an PS erkrankten Personen.

Wesentlich häufiger dagegen sind zum anderen atypische Parkinson-Syndrome im Rahmen weiterer neurodegenerativer Erkrankungen wie die Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP), Multisystematrophie (MSA), Kortikobasale Degeneration (CBD) und die Demenz mit Lewy-Körperchen (DLK). Diese neurodegenerativen PS (IPS und atypische PS) werden heute auch nach neuropathologischen Kriterien in Synukleinopathien (IPS, MSA, DLK) und Tauopathien (PSP, CBD) klassifiziert (Eggert et al., 2012).

Überdies existieren symptomatische (sekundäre) Parkinson-Syndrome (durch Neuroleptika, Hypoxie, Ischämie, Infektionen, chemische Substanzen oder Trauma induziert), auf die hier im Folgenden nicht weiter eingegangen werden soll.

Das IPS, bei dem es zu einer substanzialen Degeneration melaninhaltiger dopaminergener Neuronen in der Pars compacta der SN kommt, bedingt eine verminderte Dopamin-Synthese und somit einen progredienten Dopaminmangel, der neben der SN auch das Striatum und andere dopaminerge Neuronen und ihre Axone atrophieren lässt.

Dopamin spielt eine wichtige Rolle als Neurotransmitter des extrapyramidal-motorischen Systems der Basalganglien, welche durch polysynaptische Verschaltungen zwischen motorischem Cortex und dem Rückenmark unter anderem bedeutsam sind für die Ausführung von sequentiellen und durch Wiederholung erlernten Bewegungen sowie deren Feinmodulation. Hierbei kann Dopamin sowohl exzitatorisch (D1-, D5-Rezeptor) als auch inhibitorisch (D2-, D4-Rezeptor) wirken, je nach Ziel-Rezeptor. Zugleich scheint Dopamin neben kurzfristigen elektrophysiologischen auch langfristige trophische Effekte zu haben, die miteinander interagieren (Zilles et al., 1998).

Da die Basalganglien neuronale Informationen aus den unterschiedlichsten funktionellen Systemen empfangen, sind sie trotz ihrer herausragenden Stellung bei motorischen Abläufen keineswegs nur dafür verantwortlich. Vielmehr spielen sie auch eine Rolle bei kognitiven und emotionalen Prozessen, was bei IPS und anderen Basalganglien-Krankheiten deutlich wird. Im Zusammenhang damit stehen sicherlich auch die Regelkreise der Neurotransmitter, die durch einen Dopaminmangel ins Ungleichgewicht gebracht werden. Der Symptomatik der prämotorischen Phase des IPS zufolge scheinen dies die zuerst betroffenen oder vulnerabelsten Bereiche des funktionellen Basalgangliensystems darzustellen.

Die Ätiopathogenese des IPS, der Pathomechanismus, welcher letztlich zur Degeneration der dopaminergen Neuronen führt, ist noch nicht vollständig aufgeklärt.

Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass Veränderungen des Eisengehaltes, seiner Bindung an Ferritin, daraus entstehenden Eiweißoligomeren und anderer Spurenelemente eine Rolle bei dem für IPS typischen neuropathologischen Prozess spielen könnten (Dexter et al., 1992).

Bekannt ist der neurotoxische Einfluss, den bestimmte chemische Substanzen auf dopaminerge Neuronen nehmen können: so ist die Auslösung eines PS bei Drogenabhängigen nach intravenöser Injektion von pethidin-analogen Substanzen beschrieben (Masuhr et al., 1989), in denen sich MPTP (1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin) als Verunreinigung fand und für das eine neurotoxische Wirkung in der SN belegt ist.

Darüber hinaus gibt es Studien, die einen dauerhaften Kontakt mit Pestiziden, wie sie in der hiesigen Landwirtschaft zum Einsatz kommen, als Risikofaktor für das Auftreten eines PS konstatieren (Elbaz et al., 2009).

Ein weiterer Risikomarker für das spätere Auftreten eines IPS ist die Depression. In verschiedenen, voneinander unabhängigen Studien der vergangenen Jahre wurde ein 2- bis 3-fach erhöhtes Risiko für Depressive konstatiert, im späteren Leben am IPS zu erkranken (Nilson et al., 2001; Schuurman et al., 2002; Leentjes et al., 2003. Siehe hierzu 1.4).

Die Diagnosestellung des IPS erfolgt gemäß der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Eggert et al., 2012), die sich an international gebräuchliche Kriterien anlehnt (Hughes et al., 1992; Gelb DJ et al., 1999), auf dem Boden klinischer Kriterien, die die motorische Symptomatik des IPS betreffen. Als Hilfsmittel zur Graduierung der motorischen Symptome dient der dritte Teil der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS, eine Skala mit 0 bis 108 Punkten, wobei schwerere Beeinträchtigung durch höhere Punktwerte gekennzeichnet ist [Fahn et al.; Elton et al., Mitglieder des UPDRS-Entwicklungscommittees, 1987]).

Die herkömmliche Bildgebung des Gehirns (CT, MRT) bietet in der Diagnostik des IPS vor allem die Möglichkeit zur Abgrenzung vom atypischen Parkinson-Syndrom, da diese hierbei spezifische Besonderheiten aufweisen (Berg et al., 2001). Lediglich funktionelle neuronale Bildgebungstechnik wie die Positronen- Emissions- Tomographie (PET) ermöglicht durch zytochemische Untersuchungen den Nachweis der verringerten Dopaminaufnahme und –Speicherkapazität der Neuronen von SN und Striatum in vivo, ist aber aufwendig und kostspielig.

Seit Mitte der 1990er Jahre etabliert sich zunehmend auch die Methode der transkraniellen Hirnparenchymsonographie (TCS). Hierin findet man eine neuartige Darstellungsweise von Hirnstrukturen des Mittelhirns und insbesondere charakteristischer morphologischer Veränderung der SN, die über den Verlauf der Erkrankung stabil bleibt und annehmbar durch den erhöhten Eisenspiegel bei IPS verursacht wird (Berg et al., 2001a, 2002, 2005; Walter et al., 2002, 2003; Spiegel et al., 2006). Zukünftig könnte die TCS ein entscheidendes, wichtiges diagnostisches Mittel zur Diagnosesicherung des IPS sein, da die typischen Veränderungen der SN in früheren und prämotorischen Krankheitsstadien vorliegen.

Eine frühestmögliche Diagnosestellung während der prämotorischen Phase ist der Schlüssel zum Zeitfenster für künftige neuroprotektive Therapieansätze – vor dem Verlust des Großteils dopaminergener Neuronen. So zeigte sich in einer neueren Doppelblindstudie, bei der Patienten mit bisher unbehandeltem PS für mind. 36 Wochen 1mg täglich Rasagilin (N-Propargyl-[1R]-Aminoindan), einen Inhibitor der Monoaminoxidase Typ B (MAO-B) erhielten, eine signifikante Verbesserung der Symptomatik, die möglicherweise auf eine positive Beeinflussung des Krankheitsverlaufs zurückzuführen sind (ADAGIO-Studie: Olanow et al., 2009). Ob dies Resultat eines neuroprotektiven Effekts oder lediglich eine anhaltende Adaption der Zellfunktion ist, ist gegenwärtig noch offen. Dennoch verdichten sich die Hinweise darauf, dass eine möglichst früh beginnende, eventuell bereits in prämotorischen Stadien einsetzende dopaminerge Therapie eine langanhaltende Verzögerung des Krankheitsverlaufs erreichen kann.

Um die Patienten so früh wie möglich einer solchen Therapie zugänglich zu machen, gäbe es verschiedene Näherungen: den geschulten klinischen Blick des erfahrenen Neurologen, die gezielte Untersuchung und Beobachtung von Risiko-

gruppen oder die Entwicklung von Screening-Methoden zur möglichst frühen Diagnostik möglichst vieler Individuen, wozu die TCS geeignet sein könnte.

In der vorliegenden Arbeit wurden die beiden letzten Punkte miteinander kombiniert und Personen aus der Risikogruppe der Depressiven mit TCS untersucht.

1.3. Frühsymptome des IPS

Tabelle 1: Übersicht prämotorischer Frühsymptome des IPS

| |
|--|
| Unspezifische Schmerzen |
| Visuelle Beeinträchtigungen |
| Essentieller Tremor |
| Hyposmie/ Anosmie |
| REM- Schlafverhaltensstörung |
| Stimmveränderungen |
| Mikrographie |
| Dysfunktion des autonomen Nervensystems die Ausscheidung betreffend: Urodynie, Harndranginkontinenz, Obstipation, Diarrhoe |
| Sialorrhoe |
| Kognitive Defizite |
| Depression |

Aufgrund der geringen Spezifität der o.g. Symptome erfolgt die richtige Diagnosestellung zu oft erst verspätet (O'Sullivan et al., 2008), häufig gehen unnötige Untersuchungen und unwirksame medikamentöse Behandlungen durch andere Fachärzte (Orthopäden, Hals-Nasen-Ohren-Ärzte, Rheumatologen usw.) voraus. Oft sind es diese Symptome, die hauptsächlich zu Hospitalisierung von IPS-Patienten führen und die einen erheblichen Beitrag zu den Morbiditäts- und Mortalitätsraten leisten (Merello M., 2008). Die zugrunde liegende Krankheit ist jedoch aufgrund des Fehlens der typischen IPS-Symptomatik in diesem Stadium meist noch längst nicht diagnostiziert.

Zum Zeitpunkt des Auftretens motorischer Symptome (Ruhetremor, Rigor, Akinese, Haltungsinstabilität) des IPS sind aber meist schon über 60% der dopaminergen Neuronen der SN zu Grunde gegangen (Berg D, 2006). Daher spielt die Erkennung der Frühsymptome, die einzeln recht unspezifisch sind, aber in Kombination wichtige Hinweise bieten, eine tragende Rolle zur frühzeitigen Diagnosestellung.

In einer post-mortem-Studie, bei der die neuronale Degeneration durch den physiologischen Alterungsprozess mit der durch das IPS verglichen wurde, kam man zu dem Ergebnis, dass 45 % des gesamten Zellverlusts und 68 % des Verlusts ventrolateraler Neuronen der SN bereits in der ersten Dekade der Erkrankung festzustellen sind (Fearnly et al., 1991), der Untergang der Neuronen demnach einen exponentiellen Verlauf nimmt. Zusammen mit anderen Risikomarkern wie einer positiven Familienanamnese für IPS, einer genetischen Vulnerabilität und Hyperechogenität der SN (s.u.) ist mit Hilfe der Kenntnis dieser prämotorischen Symptome eine Identifikation von Subgruppen möglich, die alsbald einer gezielten Diagnostik und Therapie zugeführt werden könnten.

Um dies umzusetzen, bedarf es also erstens der Identifikation gefährdeter Personengruppen, zweitens diagnostischer Methoden zur schnellen und nebenwirkungsarmen Untersuchung, die die Diagnose IPS stützen können, auch wenn diese rein klinisch noch nicht zu stellen wäre, und drittens die Entwicklung wirksamer neuroprotektiver Therapien, die die neuronale Degeneration aufhalten oder gar stoppen können.

Die vorliegende Arbeit befasst sich im Weiteren ausschließlich mit einem prämotorischen Symptom des IPS, der Depression. Depression tritt nicht nur sehr häufig im Zusammenhang mit IPS auf, sondern stellt auch ein eigenständiges, vielseitiges Krankheitsbild dar und somit kann, besonders bei gleichzeitigem Fehlen motorischer Symptome, ein kausaler Zusammenhang sehr leicht übersehen oder verkannt werden. Zudem wird schon seit Jahren spekuliert, ob das IPS mit Depression eine Unterform des IPS darstellen könnte (Santamaria et al., 1986; s.u.), deren genaue Erforschung eine tiefere und weiterführende Kenntnis der Pathomechanismen des IPS erbringen könnte.

1.4. Die pathogenetische und epidemiologische Bedeutung der Depression als Vorläufersymptom des IPS

Die Depression ist die häufigste neuropsychiatrische Störung bei IPS, aber ihre Charakteristik, Behandelbarkeit, ihr Verlauf und die neurobiologischen Substrate, die zu ihrer Entstehung führen, sind nur rudimentär bekannt.

Erste Studien bezüglich des überdurchschnittlich häufigen Auftretens von Depression im Zusammenhang mit idiopathischem Parkinson-Syndrom entstanden schon Anfang des letzten Jahrhunderts (Patrick et al., 1922). In dieser und den darauffolgenden Studien zeigten sich vergleichsweise niedrige Zahlen für die Häufigkeit von Depression bei IPS-Patienten mit einer Spanne von 4-70%. Diese Zahlen wurden jedoch erhoben vor der Einführung standardisierter Punktwert-Skalen, man verwendete schriftliche Interviews oder operationalisierte diagnostische Kriterien. Zudem sah das zugrunde liegende theoretische Konstrukt die Depression bei IPS-Patienten als reaktives Phänomen auf die Erkrankung, und nicht als Teil davon (J. L. Cummings, 1992).

Seither wurden viele Studien bezüglich der Komorbidität von Depression bei der Grunderkrankung IPS veröffentlicht und mittlerweile gibt es kaum mehr Zweifel daran, dass Depression bei IPS häufig ein Bestandteil des Krankheitsbildes ist und nicht bloß eine Reaktion auf beginnende körperliche Einschränkung oder die Diagnose IPS.

Neuere Studienergebnisse belegen, dass ca. 40-50 % der IPS-Patienten an Depression leiden (Lemke et al., 2002).

Demgegenüber besteht eine Prävalenz für Depression von 16% in der Normalbevölkerung (Kessler et al., 2003).

Durch großangelegte Registerstudien, die jeweils einen Zeitraum von 15 bis 16 Jahren beleuchteten, konnte aufgezeigt werden, dass das Risiko für ein depressives Individuum, IPS zu bekommen bei 2,2 bis 3,1 liegt (Nilson et al., 2001; Schuurman et al., 2002; Leentjens et al., 2003). Hierbei wurden u. a. 2 Kontrollgruppen aus Diabetes- und Osteoarthritis- Patienten gebildet und das Risiko, zu einem späteren Zeitpunkt IPS zu bekommen, mit dem depressiver Patienten verglichen. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Erhöhung des IPS-Risikos für depressive Patienten im Gegensatz zu dem der Kontrollgruppen (Nilsson et al., 2001).

Die Inzidenz von Depression erhöht sich deutlich in den letzten Jahren vor der Diagnosestellung IPS. Die durchschnittliche Zeitspanne vom Auftreten der Depression bis zur Diagnosestellung IPS beträgt etwa 10 Jahre (Leentjens et al., 2003). Auch dies spricht dagegen, die Depression bei IPS-Patienten als ausschließlich psychologische Reaktion auf die Krankheit und damit verbundene Lebensqualitätsminderung einzustufen, zumal Auftreten und Schweregrad der Depression auch nur schwach mit dem Schweregrad und der Krankheitsdauer des IPS korrelieren (Leentjens et al., 2003; Mayeux et al., 1981; Lieberman et al., 2006).

Santamaria et al. (1986) fanden, dass das Alter bei Erstmanifestation des IPS signifikant geringer war bei Patienten, die vor oder während der Erkrankung an Depression litten als bei Patienten, die zu keinem Zeitpunkt eine Depression aufwiesen ($55,2 \pm 8$ versus $65,9 \pm 9$ Jahre; $p = 0,0018$). In deren Studie zeigten die Patienten, die schon vor dem Auftreten des IPS an Depression gelitten hatten, zudem weniger schweren Parkinsonismus zum Zeitpunkt des Interviews und ein häufigeres Auftreten von IPS in der Familie als IPS-Patienten ohne Depression und Kontrollen. Anzumerken ist hier die recht geringe Fallzahl ($n = 15$), die nur eine eingeschränkte allgemeine Aussagekraft hat.

Jedoch ließen sich auch bezüglich kognitiver und motorischer Fähigkeiten der Patienten mit IPS und Depression Besonderheiten feststellen: Huber et al. stellten 1988 einen signifikanten Symptomsschwerpunkt von Bradykinesie und Rigor bei depressiven IPS-Patienten fest, während die IPS-Patienten ohne Depression hauptsächlich unter Tremor litten.

Auch zeigten sich Gemeinsamkeiten von Aussprache und Sprechstörungen bei Depressiven und IPS-Patienten als Ausdruck psychomotorischer Verlangsamung (Flint et al., 1993).

Bei neuropsychologischen Untersuchungen hatten IPS-Patienten mit Depression auffallend schlechte Testergebnisse bei Aufgaben, die vom Frontallappen und frontal-subkortikalen Systemen mediiert werden, im Vergleich zu IPS-Patienten ohne Stimmungsveränderungen (Taylor et al., 1986; Starkstein et al., 1989; Rogers et al., 1987). Dies könnte damit zusammenhängen, dass von Neuronen im ventralen Mesenzephalon nahe der SN dopaminerge Projektionen aufsteigen zu limbischen und kortikalen Strukturen, die das „Belohnungssystem“ und weitere kognitive Prozesse steuern.

Zudem gibt es auch Unterschiede zwischen dem Profil depressiver Symptomatik bei IPS-Patienten und Patienten ohne IPS mit affektiven Störungen (siehe Tabelle 2, Brown et al., 1988).

Tabelle 2: Depressive Symptome bei IPS-Patienten im Gegensatz zu Depression im Rahmen affektiver Störungen (Brown et al., 1988)

| Häufiger | Seltener |
|-----------------|---|
| Dysphorie | Schuldgefühle |
| Gereiztheit | Bestrafungsgefühle |
| Irritabilität | Versagensgefühle |
| Traurigkeit | Inhaltliche Denkstörung (Wahn) |
| Pessimismus | Wahrnehmungsstörungen (Halluzinationen) |
| Suizidgedanken | Suizidhandlungen |

Aus klinisch-psychiatrischer Perspektive ergibt sich das Bild einer besonderen Form der Depression bei IPS-Patienten. Mithilfe des Beck Depression Inventory (BDI, Beck et al., 1962), der als gebräuchlichstes Test-Instrument zur Erfassung depressiver Symptomatik bei IPS-Patienten gilt (Cummings, 1992) und deshalb auch im Zuge dieser Arbeit eingesetzt wurde, ergaben genaue Analysen zur Differenzierung der Depression von 132 depressiven IPS-Patienten folgendes Bild: es zeigte sich ein vermehrtes Auftreten von Angstzuständen, Dysphorie, Reizbarkeit, Pessimismus und Suizidge-danken bei geringer Suizidalität, wohingegen typische Symptome wie Schuldgefühle, Selbstbeichtigung, psychotische Symptome, Versagens- und Bestrafungsängste wesentlich seltener auftraten (Brown et al., 1988). Hieraus ergibt sich das besondere Depressions-Profil, das Ärzten heute bekannt sein sollte, um einen Patienten mit diesen Symptomen auf eine mögliche IPS-Erkrankung zu untersuchen.

Diese Forschungsergebnisse wurden durch neurobiologische Untersuchungen ergänzt, die zum einen geringere Konzentrationen von 5-Hydroxyindolessigsäure, dem Hauptmetaboliten des Serotonin, im Liquor nicht-depressiver Patienten mit IPS als bei Vergleichsgruppen fanden, und zum anderen nochmals geringere Konzentrationen bei depressiven IPS-Patienten festgestellt wurden als bei IPS-Patienten ohne affektive Störungen, wobei sich interessanterweise jedoch keine Korrelation zum Schweregrad der Depression feststellen ließ (Mayeux et al., 1984, 1986 und 1988, Kostic et al., 1987).

In Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-Untersuchungen stellte man einen Hypometabolismus im Nucleus caudatus und orbitofrontalen Kortex von depressiven IPS-Patienten im Vergleich zu nicht-depressiven IPS-Patienten fest. Vergleichbare Veränderungen wurden bei idiopathischer Depression eher im dorsolateralen frontalen Kortex gefunden (Baxter et al., 1989).

Mit Hilfe von [11 C]RTI-32 PET, die einen in vivo-Nachweis von Dopamin- und Noradrenalintransportern und damit eine Einschätzung von Quantität und Funktion der dopaminergen und katecholaminergen neuronalen Aktivität erlaubt, wurden signifikante Unterschiede in der diese Transmitter betreffenden Innervation im limbischen System festgestellt zwischen IPS-Patienten mit und ohne Depression in der Krankengeschichte: bei dem depressiven Teil der Studienteilnehmer fanden sich geringere [11 C]RTI-32-Bindungen im Locus coeruleus, dem Thalamus, der Amygdala, dem anterioren cingulären Kortex und dem ventralen Striatum. Diese verminderten Bindungen reflektierten annehmbar den Verlust katecholaminerger Innervation in den korrespondierenden Hirnarealen (Remy et al., 2005).

Weiterhin wurden die Patienten mit Hilfe des BDI (Beck et al., 1961), der Apathie-Evaluationsskala (Marin et al., 1991) und dem State Trait-Ängstlichkeits-Inventar (Spielberger et al., 1970) neuropsychiatrisch evaluiert.

Anschließend erfolgte der Versuch, die Test-Ergebnisse mit den PET-Befunden in Verbindung zu bringen: es bestand

eine inverse Korrelation zwischen der Schwere und Ausprägung von Furcht zur [11C]RTI-32-Bindung in den meisten der genannten Regionen und das Symptom Apathie war invers korreliert mit der [11 C]RTI-32-Bindung im ventralen Striatum (Remy et al., 2005). Hier ist das dopaminerge System durch IPS geringer geschädigt als weiter dorsal gelegene Regionen (Kish et al., 1988), aber über den ventralen Teil des Striatums erreichen die meisten noradrenergen Afferenzen das Gebiet (Nicola et al.; Malenka et al., 1998). Es lässt sich die Vermutung ableiten, dass der spezifische Verlust von dopaminergem und noradrenerger Innervation im limbischen System zu Depression und Ängstlichkeit bei IPS-Patienten führt.

Denkbar ist auch eine Mitbeteiligung durch genetische Disposition: nachdem ein erster „Depression-Prädisposition-Locus“ auf Chromosom 12 ausgemacht werden konnte (Abkevich et al., 2003), ist es vorstellbar, dass eine Reihe biochemischer Veränderungen letztendlich eine Depression triggern. Es ist bekannt, dass Depression zum Teil mit dem Dopaminlevel und der Aktivität des Enzyms Dopaminbetahydroxylase (DBH) korreliert (Nagatsu et al., 1984). DBH ist das Enzym, welches Dopamin in Noradrenalin umwandelt und dessen Aktivität bis zu 50% vermindert sein kann bei unbehandelten IPS-Patienten (Nagatsu et al., 1984). Ein Grund dafür könnte der Verlust noradrenerger Neuronen sein, der im Verlauf des IPS weiter fortschreitet und somit die Ausprägung einer Depression bei prädisponierten Individuen vorantreibt (Liebermann et al., 2006).

Cantello et al. (1989) fanden, dass depressive Patienten mit IPS keine euphorische Reaktion auf intravenöse Methylphenidat-Injektion zeigten, wohingegen nicht-depressive IPS-Patienten, depressive Patienten ohne IPS und gesunde Vergleichspersonen allesamt euphorische Gemütsveränderung, Wohlbefinden und gesteigerte psychische und lokomotorische Aktivität erfuhren. Die Autoren vermuteten, die Veränderungen der dopaminergen Synapsen des limbischen Systems von depressiven IPS-Patienten verhindere eine Reaktion auf das Agens. Eine Veränderung also, die erst unter der Kombination von IPS und Depression auftritt.

Um morphologischen Unterschieden durch veränderte Neurotransmitter-Regelkreise nachzuspüren, untersuchte eine neuropathologische Studie post-mortem die Gehirne von depressiven und nicht-depressiven IPS-Patienten (Frisina et al., 2009). Es zeigte sich eine höhere Prävalenz pathologischer Veränderungen bei den depressiven IPS-Patienten, insbesondere in den katecholaminergen Bereichen des Gehirns, während die serotonergen Bereiche sich nur wenig von denen nicht-depressiver IPS-Patienten unterschieden. In einer anderen post-mortem Studie an depressiven IPS-Patienten fand sich eine weiter fortgeschrittene Degeneration der mesenzephalen dopaminergen Neuronen als bei nicht-depressiven IPS-Patienten (Nicola et al.; Kapur et al., 1992).

Im experimentellen Tiermodell ist es möglich, durch die Substanz 6-Hydroxydopamin (6-OHDA) eine gezielte, partielle Degeneration von dopaminergen Neuronen des Striatum z.B. von Ratten zu erwirken. Mittels 6-OHDA, das selektiv und dosisabhängig die Zellen durch oxidativen Stress schädigt, lässt sich durch intrazerebrale Injektion das IPS simulieren. Tadaiesky et al. nutzten diese Möglichkeit, um der Frage nachzugehen, welche Veränderungen Ratten mit einer iatrogenen IPS-artigen Läsion im Vergleich zu Artgenossen ohne diese zeigen würden. Immunhistochemisch wurden Mengen und Aktivität von Dopamin und Noradrenalin gemessen und durch speziell entwickelte Verhaltenstests eine Reihe psychologischer Funktionen überprüft. Man beobachtete frühe Veränderungen im Striatum und der Substantia nigra pars compacta. Nach 3 Wochen waren noradrenerge, serotonerge und dopaminerge Alterationen, insbesondere im präfrontalen Cortex nachweisbar. Gleichzeitig ergaben die behavioristischen Tests Einschränkungen der kognitiven Funktionen der Ratten sowie eine Zunahme von Immobilitätszeit bei Schwimm-Tests, die als depressiver Effekt gewertet wurde (Tadaiesky et al., 2008).

Andererseits wurden bei bildgebenden Untersuchungen auch primär depressiver Patienten mittels MRT und PET reduzierte Volumina und Strukturen (Videbeck et al., 1997) sowie ein verminderter Metabolismus (Videbeck et al., 2000; Baxter et al., 1989) in den Basalganglien entdeckt. So wurde bereits in den siebziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts eine Besserung der motorischen Verlangsamung depressiver Patienten nach L-dopa-Gabe beobachtet, ohne dass es als effektives Antidepressivum gewirkt hätte (Goodwin et al., 1970) und der Dopamin-Metabolit Homovanillinsäure wurde bei depressiven Patienten mit psychomotorischer Verlangsamung in verminderter Konzentration nachgewiesen, nicht jedoch bei denen ohne psychomotorische Einschränkung (Van Praag et al., 1975).

Auch die Rolle von Noradrenalin im Rahmen affektiver Störungen ist durchaus bekannt. So wurde ein Verlust an pigmentierten Neuronen im Locus coeruleus von Suizidopfern festgestellt (Arango et al., 1996) und der post-mortem-Nachweis von Noradrenalin-Transportern im Locus coeruleus bei Patienten mit Depression zeigte Verminderungen (Klimek et al., 1997).

Zusammengefasst scheinen all diese Befunde darauf hin zu deuten, dass es zwischen den zunächst sehr unterschiedlichen erscheinenden Erkrankungen der primären Depression und des IPS einen gemeinsamen neuropathologischen Pfad geben könnte, an dessen Ende sich jedoch möglicherweise eine dritte Krankheitsentität eröffnet: die des IPS mit Depression (s.u.). Trotz der bei fortschreitendem IPS immer größer werdenden psychischen Belastung durch zunehmende körperliche Einschränkung und Behinderung kann man aufgrund von o.g. Befunden davon ausgehen, dass der Zusammenhang zwischen Depression und IPS als rein psychologische Reaktion auf die weiteren Symptome des IPS auszuschließen ist. Es stellt sich jedoch die Frage, ob es sich lediglich um ein Frühsymptom handelt (das ist bis dato die favorisierte Annahme) oder ob die Depression mit einem anderen Risikomarker für IPS assoziiert sein könnte. Denkbar wäre, dass depressive Individuen bestimmte Verhaltensmuster haben, welche den Ausbruch von IPS wahrscheinlicher werden lassen (Lieberman 2006). Auch der Verlust von Transmittern bei Depression könnte eine Rolle spielen, indem dadurch das Latenzstadium des IPS verkürzt würde und die Krankheit zum Ausbruch käme (Santamaria et al., 1986). Santamaria et al. gingen sogar noch einen Schritt weiter mit der Hypothese, dass es sich bei IPS mit Depression um eine spezifischen Subtyp der Krankheit handeln könnte: Argumente hierfür waren, dass die Zahl der IPS-Patienten, die an Depression litten, über den Krankheitsverlauf konstant blieb und dass der Schweregrad der Depression, welcher durch den BDI ermittelt wurde, unabhängig vom Schweregrad des IPS war.

Voraussetzung zur weiteren Erforschung dieser Zusammenhänge sowie die anschließende Zugänglichkeit für experimentelle Therapiekonzepte ist und bleibt die Identifikation von IPS-Patienten im prämotorischen Stadium: hirnsontographisch wurden ähnliche Veränderungen der Raphe bei Depressiven mit und ohne IPS gefunden (s.o.), die Methode eignet sich bestens für die unkomplizierte und unschädliche Untersuchung auch großer Kollektive und mit der Hyperchogenität der SN wurde ein charakteristischer Marker für das IPS ausgemacht.

Daher wird in der vorliegenden Arbeit erstmals die Frage untersucht, ob Veränderungen der SN, die für IPS typisch und auf unkomplizierte und nicht-invasive Weise bereits im prämotorischen Stadium erkennbar sind, auch bei Depressiven als möglicher Hinweis einer Prädisposition für IPS vorliegen oder gar die Depression erster Ausdruck einer prämotorischen IPS-Symptomatik sein könnte.

1.5. Die transkranielle Hirnparenchymsonographie und ihre Rolle in der Frühdiagnostik des idiopathischen Parkinson-Syndroms

1.5.1. Allgemeines

Die erste belegte medizinische Anwendung der Ultraschalltechnik, die ursprünglich für militärische Zwecke genutzt wurde, führte der österreichische Neurologe Karl Theo Dussik 1942 zur Darstellung der Hirnventrikel durch (Frentzel-Beyme 2005).

Heute ist die Sonographie das in nahezu allen medizinischen Bereichen am häufigsten genutzte bildgebende Verfahren. Der große Vorteil der Ultraschalluntersuchung liegt in der nichtinvasiven, schmerzfreien, risikoarmen und deshalb beliebig oft und schnell wiederholbaren Anwendung. Zudem erlaubt sie eine Darstellung in Echtzeit. In der neurologischen Diagnostik dient sie bisher vor allem zur doppler- und duplexsonographischen Darstellung der Hirnbasisarterien. Nachdem man lange Jahre vermutete, dass der intakte Schädel eine unüberwindbare Barriere für die sonographische Untersuchung des erwachsenen Gehirns darstellt, entwickelte sich die diagnostische Methode der Hirnparenchymsonographie nach den ersten Versuchen in den siebziger und achtziger Jahren des 20. Jahrhunderts (Berland et al., 1988; Furuhashi et al., 1989; Kamphuisen et al., 1972) rasant weiter.

Mit den heutigen Ultraschallgeräten ist eine hochauflösende Darstellung von Gehirnstrukturen durch transkranielle Hirnparenchymsonographie (TCS) möglich, jedoch ist eine Frequenz von 2,0-3,5 MHz ideal, da dem geringen Verlust an Bildqualität eine bessere Eindringtiefe durch den Schädelknochen gegenübersteht. Bis vor wenigen Jahren diente die TCS vor allem zur Verlaufskontrolle von Hirntumoren und Hirnblutungen sowie zur Messung von Ventrikelweiten und

Mittellinienverlagerung.

Heute erbringt die TCS beständig neue Einsichten in das IPS und andere neurologische Erkrankungen wie idiopathische Dystonie und Chorea Huntington (Naumann et al., 1996; Postert et al., 1999; Berg et al., 2008), ermöglicht Früherkennung und Differentialdiagnostik neurodegenerativer Erkrankungen.

1.5.2. Technische Grundlagen

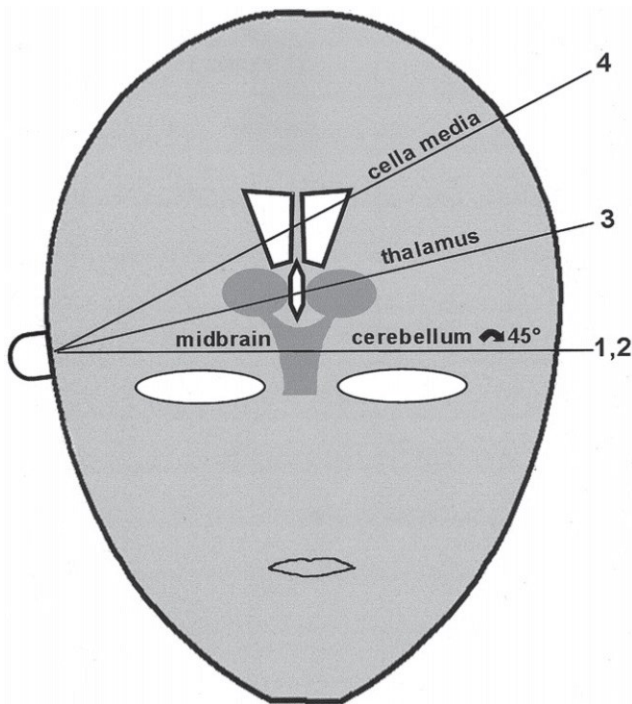
Das Prinzip Ultraschall beruht auf dem Echo-Impuls-Verfahren, durch das mittels eines piezoelektrischen Effektes ein elektrischer Impuls im Schallkopf des Ultraschallgerätes in einen Schallimpuls umgesetzt wird.

Die gesendete Schallwelle kann je nach Beschaffenheit des Objekts, auf das sie trifft, gebrochen, gebeugt, absorbiert, gestreut oder reflektiert werden. Der gestreute oder reflektierte Schall wird als zurücklaufendes Echo im Schallkopf aufgenommen und wiederum in ein elektrisches Signal umgewandelt. Dieses Signal wird elektronisch verstärkt und als optische Darstellung auf einem Monitor wiedergegeben.

Die Echogenität beschreibt, ob ein Gewebe viele Schallleitungsunterschiede (Impedanzsprünge) aufweist und dementsprechend viele Echos erzeugt (echoreich= helle Darstellung auf dem Monitor), oder aber wenige Impedanzsprünge aufweist (echoarm= Darstellung dunkel auf dem Monitor).

1.5.3. Durchführung der TCS

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Schnittebenen bei standardisierter Sonografie des Hirnparenchyms (modifiziert nach Walter et al., 2002)



Zur Durchführung der Untersuchung positioniert man den Patienten in einer zurückgelehnten, halbliegenden Haltung mit leicht überstrecktem Hals. Der Untersucher befindet sich am Kopfende des Untersuchungsstuhles. Es wird das präaurikuläre kleine Schallfenster im Os temporale aufgesucht, hier wird der Schallkopf des Ultraschallgerätes fest angepresst. Nicht untersuchbar sind ca. 5-20 % der Patienten, deren Os temporale kein ausreichendes Schallfenster bietet (Becker und Berg 2001).

Der Hirnstamm, die Basalganglien und die Hirnventrikel werden mit standardisierten axialen Scans untersucht (siehe Abb. 1). In diesen Ebenen erhält man eine zwei-dimensionale B-mode Darstellung des Gehirns im Grauwert-Bild. Um unterschiedliche Strukturen beurteilen zu können, kann man die Intensität der Graustufenkalibrierung und die exakte Position des Schallkopfes verändern und bewerten.

Eine Struktur wird im allgemeinen als hyperechogen bezeichnet, wenn die Intensität des Ultraschallsignals außergewöhnlich erhöht ist gegenüber einer Referenzstruktur, zum Beispiel der sie umgebenden weißen Hirnsubstanz (Walter et al., 2007b). Da die Bestimmung der Flächeninhalte hyperechogener Areale gerätespezifisch ist, müssen exakte Referenzwerte für jedes Gerät gesondert ermittelt werden.

1.5.4. Die transkranielle Hirnparenchymsonographie bei IPS

Für die problematische Diagnosesicherung eines IPS im Frühstadium stand bislang kein bildgebendes Verfahren zur Verfügung, das eindeutig und mit hoher Sensitivität und Spezifität die morphologischen Veränderungen im Gehirn darstellen und eine deutliche Differenzierung zu und zwischen Parkinson-Syndromen erbringen konnte.

Die PET liefert zwar entscheidende Beiträge zur Frühdiagnostik des IPS (Sawle G.V., 1993), ist jedoch für die Routinediagnostik ungeeignet. Die cerebrale Computertomographie (cCT) erscheint normal bei IPS und die Magnetresonanztomographie zeigt entweder erhöhte, normale oder verminderte Signalintensität der SN in der T2-Gewichtung (Berg et al., 2001). Diese Verfahren sind daher eher geeignet, um Patienten mit symptomatischem Parkinsonismus zu identifizieren, ursächlich zum Beispiel durch subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie, Hydrocephalus oder metabolische Parkinson-Syndrome (Berg et al., 2001). Gerade gegenüber den häufigsten Differentialdiagnosen wie Multisystematrophie (MSA), progressiver supranukleärer Blickparese (PSP), kortikobasaler Degeneration (CBD) und Demenz mit Lewy-Körperchen (DLK) ist es besonders in den frühen Krankheitsstadien schwierig, das IPS mit klinischen, neurophysiologischen und o.g. bildgebenden Methoden sicher zu erkennen (Dickinson et al., 2001).

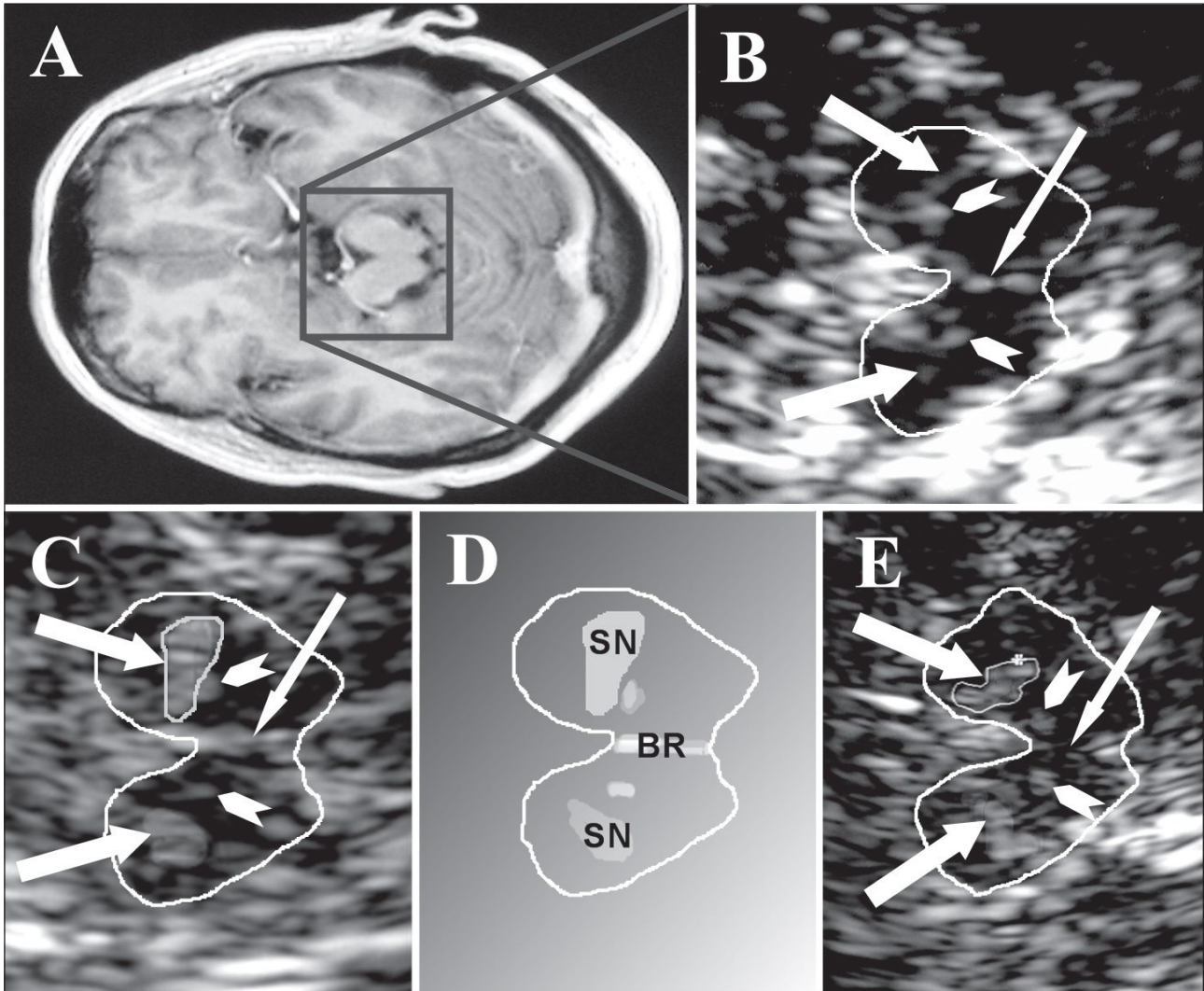
Bahnbrechend war deshalb der Befund, dass sich mittels der TCS eine deutlich erhöhte Echogenität der SN bei IPS-Patienten feststellen lässt (Becker et al., 1995). Wie sich nach weiteren Studien zeigte, handelt es sich hierbei um eine äußerst charakteristische Verstärkung des Ultraschallsignals der SN bei IPS (Hyperechogenität). Weitere Studien zeigten, dass die hyperechogene SN sich bei 91 bis 100% der IPS-Patienten finden lässt; bei 73% bis 79% handelt es sich um eine deutliche Hyperechogenität, bei 20% bis 25% um moderate Hyperechogenität (zur Definition siehe 3.3.). Im Gegensatz dazu ließ sich bei Kontrollgruppen nur bei 7-14% eine hyperechogene SN finden (Becker et al., 1995; Berg et al., 2001a; Walter et al., 2004a).

Durch das besondere physikalische Bildgebungsprinzip hat sich die TCS als eine zuverlässige und sensitive Methode zum Aufzeigen von Anomalien im Basalganglienbereich, speziell der SN bei IPS und des Nucleus lentiformis bei atypischen Parkinson-Syndromen erwiesen (Becker et al., 1995; Berg et al., 2001a, b; Walter et al., 2002, 2003, 2004a, b). Ein weiterer Vorteil der TCS gegenüber anderen Bildgebungsverfahren ist ihre hohe Bildauflösung tiefer echogener Hirnstrukturen (Berg et al., 2008).

Als Ursache der Hyperechogenität gilt nach bisherigem Kenntnisstand eine vermehrte Eisenablagerung. Es ist bekannt, dass es bei IPS zu erhöhtem Eisengehalt der SN kommt, einhergehend mit einer Verschiebung des Fe(II)/ Fe(III)-Verhältnisses zu Gunsten von Fe(III) (Sofic et al., 1988). Doch Eisenablagerungen allein sind keine hinreichende Erklärung für Hyperechogenität, da physiologisch eisenreiche Hirnstrukturen wie der Globus pallidus, Nucleus ruber oder auch die gesunde SN nur leicht echogene Signale generieren (Berg et al., 2002). Da sich bei IPS-Patienten erniedrigte Ferritin-Konzentrationen in der SN (Dexter et al., 1992; Double et al., 2000; Riederer et al., 1989) fanden, wird angenommen, dass sich das Eisen bei IPS an andere Proteine als Ferritin bindet und diese alternativen Bindungen möglicherweise zur Hyperechogenität führen. Diese Bindungen könnten instabiler sein und es könnte somit häufiger zu freiem Eisen und dem dadurch verursachten oxidativen Stress kommen (Dexter et al., 1992). Durch die potenzielle Neurotoxizität der entstehenden reaktiven radikalen Sauerstoffverbindungen ist dies als pathogenetischer Faktor bei IPS denkbar (Dexter et al., 1992; Double et al., 2000; Berg et al., 2002). Dieser besteht offensichtlich bereits vor dem Auftreten klinischer

Symptome, verändert sich im Krankheitsverlauf nur unwesentlich (Berg et al., 1999a) und ist damit nicht morphologischer Ausdruck der progressiven Neurodegeneration bei IPS (Berg et al. 2001a, 2002, 2005; Walter et al., 2002, 2003; Spiegel et al., 2006).

Abbildung 2: MRT- und TCS-Bildgebung identischer axialer Mittelhirn-Schnitte von vier Personen zur Abklärung der Diagnose PS. Auf den TCS-Bildern ist das schmetterlingsförmige Mittelhirn umrandet zur besseren Sichtbarkeit.



- (A) MRT des axialen Bereichs auf Mittelhirnebene. Quadratisch markiert ist der Bereich, der der vergrößerten TCS-Darstellung entspricht in (B).
- (B) TCS-Darstellung der axialen Mittelhirnebene bei einem Individuum mit normaler Echogenität von SN und Mittelhirn-Raphe. Im anatomischen Bereich der SN sind nur kleine Flecken von erhöhtem Echosignal sichtbar. Die Raphe stellt sich als deutlich echogenes, durchgängiges Band dar.
- (C) Person mit ausgeprägter Hyperechogenität der SN und normaler Echogenität der Raphe. Die echogene Fläche der SN ist umrandet zur Messung mit Hilfe des Computers.
- (D) Schematische Darstellung von (B): innerhalb der umrandeten axialen Mittelhirn-Ebene sind bilaterale SN, Nuclei ruber (kleine Pfeile in übrigen Bildern) und die Raphekerne (BR) hervorgehoben.
- (E) Individuum mit Hypoechogenität (hier unsichtbar) der Raphe, trotz mäßiger Hyperechogenität der SN und Nuclei ruber.

Es stellte sich heraus, dass die TCS durch Darstellung der SN-Hyperechogenität auch hervorragend zur Unterscheidung zwischen IPS und atypischen Parkinson-Syndromen geeignet ist. Die Differenzierung zwischen IPS und MSA und PSP gelang (Walter et al., 2003, 2007b; Behnke et al., 2005; Gaenslen et al., 2008) und auch die klinisch häufig ähnlich verlaufenden CBD und PSP sind mit Hilfe der TCS unterscheidbar, besonders wenn der SN-Befund mit weiteren typischen Befunden der TCS kombiniert wird (N. lentiformis, 3. Ventrikel).

Die klinischen Subtypen des IPS (tremor-dominanter motorischer Subtyp, akinetisch-rigider motorischer Subtyp, gemischter motorischer Subtyp des IPS) sind sonographisch nicht sicher unterscheidbar (Walter et al., 2007a). Allerdings fand sich eine Assoziation von bilateraler hyperechogener SN und Äquivalenz- und akinetisch-rigidem Typus, mit deutlichen echogenen SN-Vergrößerungen kontralateral zur klinisch stärker betroffenen Seite (Walter et al., 2007a).

Interessanterweise korreliert größere SN-Hyperechogenität mit jüngerem Lebensalter bei Krankheitsbeginn (Berg et al., 2001a; Walter et al., 2004b), jedoch nicht mit Krankheitsdauer oder -dauer (Berg et al., 2001a; Walter et al., 2004b) und im Krankheitsverlauf tritt keine wesentliche Veränderung der SN-Hyperechogenität auf (Berg et al., 2005). Daher muss die SN-Hyperechogenität eher als charakteristischer Marker für die Prädisposition zum IPS betrachtet werden denn als Spiegelung der veränderten SN-Architektur durch fortschreitenden Zellverlust oder kontinuierliche Akkumulation von toxischen Substanzen im Laufe der Zeit.

Die Minorität der IPS-Patienten, die eine beidseits normale SN-Echogenität aufweist (Berg et al., 2001a; Walter et al., 2002, 2003a, b) könnte sich theoretisch zum einen genetisch von denen mit hyperechogener SN unterscheiden, zum anderen ist es möglich, dass bei einigen dieser Patienten eine klinisch nicht erkannte Multisystematrophie, supranukleäre Blickparese (Walter et al., 2003a) oder eine nigrostriatale Degeneration exogen-toxischer Genese vorlag (Schweitzer et al., 2006).

Eine Hyperechogenität der SN lässt sich auch bei rund 9% (7-14%) der Normalpopulation zwischen 20 und 80 Jahren nachweisen (Becker et al., 1995, Berg et al., 1999a, 2001b; Walter et al., 2002), und zwar in allen genannten Altersdekaden in ähnlicher Häufigkeit (Berg et al., 1999a).

Für eine Studie wurden 10 solcher klinisch gesunden Personen im Alter von ca. 30 Jahren und mit deutlich hyperechogener SN mittels PET untersucht. Dabei zeigte sich bei 60% dieser Personen eine reduzierte 18 F-Dopa-Aufnahme im Bereich des Nucleus caudatus und des Putamens (Berg et al. 1999a, 2002).

Dies spricht für die Assoziation der SN-Hyperechogenität mit funktionellen Beeinträchtigungen des dopaminergen nigrostriatalen Systems bereits mehrere Lebensdekaden vor der möglichen Manifestation eines IPS.

Nur 1% bis 2% der Personen über 60 Jahre entwickeln im Laufe ihres Lebens ein IPS, aber neuropathologische Untersuchungen zeigen, dass ca. 10% der Über-60-Jährigen präsymptomatische Stadien eines IPS aufweisen, mit Lewy-Körperchen und Zeichen der Neurodegeneration in der SN (Fearnley et al., 1991).

Untersuchungen an Probanden ohne vorherbestehende Diagnose einer extrapyramidalen Erkrankung, die älter als 60 Jahre alt waren und eine SN-Hyperechogenität aufwiesen, zeigten bei speziellen Tests (MMSE, H/T, finger-and-foot-tapping, siehe 3.2.2.1) häufigere und schwerere parkinsonoide Symptome (Rigor, Tremor, Bradykinesie) sowie signifikante motorische Verlangsamung im Vergleich zu Personen mit regulärer SN-Echogenität (Berg et al., 2001a). Außerdem entwickelten Patienten mit SN-Hyperechogenität, aber ohne vorbestehende IPS-Diagnose, häufigere und schwerere extrapyramidale Symptome unter Neuroleptika-Therapie, wenn diese aufgrund anderer Erkrankungen angewendet werden musste (Berg et al., 2001c). Auch durch diese klinischen Beobachtungen zeigt sich die funktionelle Relevanz einer SN-Hyperechogenität bei gesunden Erwachsenen.

In einer geblindeten TCS-Studie bei einer Familie mit hereditärem Parkinsonismus infolge heterozygoter, homozygoter oder „compound“-heterozygoter Parkin-Mutation fand sich SN-Hyperechogenität nicht nur bei allen symptomatischen, sondern auch bei allen asymptomatischen Parkin-Mutationsträgern mit abnormalem nigrostriatalen 18 F-Dopa-PET, unabhängig vom genetischen Status (Walter et al., 2004b). Bei den asymptomatischen Parkin-Mutationsträgern mit (noch?) normalem PET zeigte sich in 50% der Fälle ebenfalls eine SN-Hyperechogenität. Zusammen mit den oben genannten PET-Befunden bei jungen Normalpersonen legt dies nahe, dass die SN-Hyperechogenität den Auffälligkeiten im 18F-Dopa-PET zeitlich voraus geht. Außerdem zeigten TCS-Studien bei IPS-Patienten und symptomatischen Parkin-Mutationsträgern eine Korrelation von größerer SN-Echogenität mit früherem Erkrankungsalter, (interessanterweise tendieren depressive Patienten dazu, jünger zum Zeitpunkt der Erstmanifestation des IPS zu sein als nicht-depressive [Santamaria et al., 1986; Starkstein et al.,

1989]), nicht jedoch mit Lebensalter, der Krankheitsdauer oder dem Schweregrad (Berg et al., 2001a; Walter et al., 2004b).

Auch dies spricht dafür, dass die SN-Hyperechogenität eine frühe Alteration der nigrostriatalen Neurone widerspiegelt, die mit einer Verminderung ihrer dopaminergen Aktivität einhergeht. Diese funktionelle neuronale Beeinträchtigung bedingt möglicherweise den früheren Beginn beziehungsweise überhaupt das Auftreten der IPS-Symptomatik im Ergebnis der langsam progredienten nigrostriatalen Neurodegeneration, die ihrerseits durch das Altern und genetische Faktoren vorangetrieben wird (Walter et al., 2004b).

Die oben angeführten Ergebnisse deuten darauf hin, dass die TCS geeignet ist zur Früherkennung bei Populationen mit einem erhöhten Risiko zur Entwicklung eines IPS.

1.5.5. TCS-Befunde bei Depression

Mehrere Untersuchungen zeigten bereits, dass mittels der TCS-Auffälligkeiten im basalen limbischen System detektiert werden konnten. TCS-Untersuchungen an depressiven Patienten brachten erste wichtige Erkenntnisse: man fand sonographisch verminderte Echogenität der Raphekerne bei unipolar Depressiven, nicht jedoch bei bipolar depressiven oder schizophrenen Patienten (Becker et al., 1994, 1995).

Daraufhin folgte die TCS-Untersuchung von IPS-Patienten, gegliedert in Patientengruppen mit und ohne depressive Symptomatik. Es konnte eine signifikante Reduktion der Raphe-Echogenität der depressiven IPS-Patienten im Vergleich zu den nicht-depressiven herausgestellt werden. Zudem wurden die sonographischen Befunde durch klinische und neuropsychologische Tests ergänzt; die Raphe-Echogenität korrelierte signifikant mit der Schwere der Depression wie sie mit dem „clinical global impression score“ (CGI, 1990) erhoben wurde und korrelierte negativ mit dem Grad motorischer Behinderung (T. Becker et al., 1997).

Um die Reliabilität dieser Befunde zu prüfen, untersuchte eine Folgestudie mit ansonsten sehr ähnlichem Studienkonzept die Patienten zusätzlich noch mit MRT-Serien unter besonderer Beachtung der Raphe. Die TCS-Befunde glichen denen der vorangegangenen Studien und erstmals ließ sich auch im MRT ein signifikanter Unterschied der T2-gewichteten Signalintensität der mesencephalen Mittellinie feststellen, mit hyperintensiven Signalen der depressiven IPS-Patienten gegenüber den nicht-depressiven. Weiterhin gab es Unterschiede bezüglich der T2-Relaxationszeit und der visuell gewerteten Homogenität dieses Hirnbereichs (Berg et al., 1999a). Die mesencephale Mittellinie ist anatomisch gesehen eine Akkumulation von Nuclei und Faserbahnen, die mit dem basalen limbischen System assoziiert sind.

Wenn auch die Befunde der beiden bildgebenden Methoden aufgrund ihrer Unterschiedlichkeit nicht miteinander korrelierten, so ließen sich doch durch beide Alterationen in der Mittelhirnebene depressiver IPS-Patienten darstellen, die bei nicht-depressiven IPS-Patienten in signifikant geringerer Zahl gefunden wurden. Somit könnten sie Ausdruck schwerwiegenderer spezifischer oder zusätzlicher Schädigung im Zusammenhang mit Depression bei IPS widerspiegeln, die sich durchaus mit Hilfe der TCS darstellen lassen.

Selbst unterschiedliches Ansprechen auf SSRI bei depressiven Störungen ließ sich in Abhängigkeit vom hirnonographischen Befund der Raphe besser einordnen: so konnte ein Zusammenhang zwischen reduziert darstellbarer Raphe in der TCS und dem positiven Ansprechen auf SSRI-Therapie im Gegensatz zu SSRI-Therapieversagern festgestellt werden. Dies ließ sich mit hoher Spezifität und einem positiven prädiktiven Wert von 88% einschätzen (Walter et al. 2007d).

Zum Zeitpunkt des Beginns dieser Arbeit lagen noch keine Daten vor bezüglich hirnonographischer Befunde anderer Hirnstrukturen, insbesondere der SN, bei Patienten mit Depression vor.

2. Problemstellung

Ausgehend von epidemiologischen Studien, die ein erhöhtes Risiko eines späteren IPS bei Patienten mit Depression nahe legen, kann angenommen werden, dass die Hyperechogenität der SN als Risikomarker einer Parkinson-Krankheit bei Patienten mit Depression häufiger als bei gesunden Normalpersonen nachzuweisen ist.

Zur Überprüfung dieser Hypothese sollen gesunde Normalpersonen, Patienten mit Depression sowie depressive und nicht-depressive IPS- Patienten sonographisch untersucht werden. Darüber hinaus soll geprüft werden, ob die hirsono-graphischen Befunde mit motorischen und neuropsychologischen Frühzeichen eines IPS assoziiert sind.

3. Methoden

3.1. Patienten

Insgesamt wurden 200 Personen in die Studie eingebunden: 55 Patienten mit Depression ohne IPS (D⁺PS⁻), 55 altersentsprechende Kontrollen ohne jedwede psychiatrische oder neurodegenerative Erkrankung (D⁻PS⁻), 45 Patienten mit IPS und komorbider Depression (D⁺PS⁺) und 45 IPS- Patienten ohne Depression (D⁻PS⁺). In Tabelle 3 sind ihre demographischen Daten zu sehen.

Tabelle 3: Demographische Daten der untersuchten Patienten

| | D ⁻ PS ⁻ | D ⁺ PS ⁻ | D ⁻ PS ⁺ | D ⁺ PS ⁺ |
|---|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Anzahl | 55 | 55* | 45 | 45 |
| Geschlecht M/W | 27/28 | 11/44 | 23/22 | 23/22 |
| Alter in Jahren ± SA (Spanne) | 54,9±18,7 (24-81) | 55±12,7 (20-76) | 67,2±8,8 (35-83) | 65,0±10,5 (38-86) |
| Lebensalter bei Beginn des IPS in Jahren, ± SA (Spanne) | n.e. | n.e. | 58,8±9,8 (31-76) | 57,0±11,4 (34-81) |
| Dauer des IPS in Jahren, ± SA (Spanne) | n.e. | n.e. | 58,8±9,8 (31-76) | 57,0±11,4 (34-81) |
| motorischer IPS-Subtyp, AR/MT/TD | n.e. | n.e. | 27/13/5 | 27/13/5 |
| UPDRS-III-Wert** ± SA | n.a. | 5,0±4,3 | 32,4±20,7 | 34,1±28,5 |
| BDI- Wert***, ± SA | n.a. | 21,6±10,9 | n.a. | 20,2±4,9 |

D⁻PS⁻ = Kontrollpersonen ohne psychiatrische oder neurodegenerative Erkrankung;

D⁺PS⁻ = depressive Patienten ohne IPS; D⁻PS⁺ = IPS-Patienten ohne Depression;

D⁺PS⁺ = IPS-Patienten mit Depression;

AR = akinetisch-rigider motorischer Subtyp des IPS; MT = gemischter motorischer Subtyp des IPS; TD = tremor-dominanter motorischer Subtyp des IPS; UPDRS-III= Unified Parkinson's Disease Rating Scale, motorischer Teil;

BDI = Beck Depression Inventory; SA = Standardabweichung; n.e. = nicht erhebbar; n.a. = nicht ausgeführt.

* 40 D⁺PS⁻ Patienten hatten eine schwere depressive Episode und 15 Anpassungsstörung mit depressiver Verstimmung (Näheres im Text).

** D⁻PS⁺ und D⁺PS⁺ Patienten unter Antiparkinson- Medikation.

*** D⁻PS⁻ und D⁺PS⁺ Patienten unter Antidepressiva-Medikation.

3.1.1 Depressive Patienten ohne IPS (D+PS-)

Die 55 D+PS- Patienten, die in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Rostock behandelt und in die Studie einbezogen wurden, gaben nach ausführlicher Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis dazu. Die Ein-und-Ausschlusskriterien sind den Tabellen 4 und 5 zu entnehmen:

Tabelle 4: Einschlusskriterien für Patienten der Gruppe D+PS-

| |
|--|
| Derzeitige stationäre Behandlung wegen einer aktuellen depressiven Erkrankung |
| Eindeutige Klassifikation einer depressiven Erkrankung gemäß den diagnostischen DSM-IV Kategorien (American Psychiatric Association, 1994) |
| Transkranielle Schallbarkeit |

Tabelle 5: Ausschlusskriterien für Patienten der Gruppe D+PS-

| |
|---|
| Organisch psychiatrische Erkrankungen |
| Depression mit psychotischen Symptomen |
| Andere psychotische oder schizophrene Störungen |
| Kürzlich erfolgte Behandlung mit Neuroleptika |
| In letzter Zeit bestehende, zusätzliche neurologische Erkrankungen. |

Nach den Leitlinien für das Strukturelle Klinische Interview gemäß DSM-IV Achse-I Erkrankungen (First et al., 1996) traf auf 40 Patienten die Diagnose der schweren depressiven Episode (Major Depressive Disorder, MDD) und auf 15 die Diagnose Anpassungsstörung mit depressiver Verstimmung (Adjustment Disorder with Depressed Mood, ADDM) zu.

Das durchschnittliche Alter der Patienten mit MDD lag bei $57,1 \pm 12,7$ Jahren und mit ADDM bei $49,2 \pm 11,3$ Jahren (t-Test, $p = 0,034$). Alle Patienten nahmen antidepressiv wirkende Medikamente ein.

Tabelle 6: Demographische Daten und Scores klinischer Tests der depressiven Patienten D+PS- (noch einmal untergliedert nach psychiatrischer Diagnose) zum Zeitpunkt der hirntonographischen Untersuchung

| | MDD | ADDM | p-Wert* |
|--|----------------------------|----------------------------|----------------|
| Anzahl der Patienten | 40 | 15 | |
| Geschlecht M/W | 10/30 | 1/14 | 0 |
| Alter in Jahren \pm SA (Spanne) | 56,4 \pm 12,8 (20-76) | 49,2 \pm 11,3 (30-75) | 0,053 |
| BDI-Score, \pm SA (n) | 21,5 \pm 12,1 | 20,6 \pm 7,5 | 0,75 |
| Hamilton Depression Rating Scale Score, \pm SA (n) | 21,3 \pm 5,6 | 19,5 \pm 6,9 | 0,39 |
| MMST-Score, \pm SA(n) | 28,3 \pm 1,9 | 28,9 \pm 1,1 | 0,33 |
| MARS Score, \pm SA (n) | 34,0 \pm 6,8 | 30,2 \pm 8,6 | 0,14 |
| Agitations-Subscore, \pm SA(n) | 12,9 \pm 2,3 | 12,2 \pm 2,5 | 0,35 |
| Retardierungs-Subscore, \pm SA(n) | 21,1 \pm 5,0 | 18,0 \pm 6,6 | 0,11 |
| UPDRS-III, \pm SA (n) | 5,5 \pm 4,6 | 3,1 \pm 2,8 | 0,025 |

MDD = schwere depressive Episode; ADDM = Anpassungsstörung mit depressiver Verstimmung; BDI = Beck Depression Inventory; MMST = Mini-Mental-Status-Test; MARS = Motorische Agitations-und Retardierungsskala; UPDRS-III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, motorischer Teil; SA = Standardabweichung; * t-Test

Zum Zeitpunkt der Hirnparenchymsonographie hatten die MDD-Patienten einen Schweregrad der Depression von $21,4 \pm 12,7$ im Beck Depression Inventory (BDI, Beck et al., 1961) und von $19,5 \pm 6,9$ in der Hamilton Depression Rating Scale (HDRS, Hamilton, 1967). Die ADDM-Patienten hatten eine Depressionsschwere im BDI von $20,6 \pm 7,5$ ($p = 0,77$) und auf der Hamilton Depression Rating Scale $21,6 \pm 5,8$ ($p = 0,32$).

Der Schweregrad der motorischen Beeinträchtigung und Verlangsamung wurde unter Anwendung des motorischen Teils der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS-III) für die MDD-Patienten auf $5,7 \pm 4,6$ und für die ADDM-Patienten auf $3,1 \pm 2,8$ ($p = 0,019$) gefunden (Fahn et al., 1987).

Eine motorische Asymmetrie, definiert als Links-Rechts-Unterschied seitenspezifischer Werte des UPDRS-III, fand sich bei 21 D⁺PS⁻-Patienten (17 mit MDD, 4 mit ADDM), von denen keiner die Kriterien für die Diagnose eines IPS erfüllte (Hughes et al., 1992). Diese Patienten unterschieden sich von den restlichen D⁺PS⁻-Patienten nicht hinsichtlich des Geschlechts (Chi-Quadrat-Test, $p > 0,4$), des Alters (t-Test, $p > 0,4$), Dauer ($p > 0,6$), Schweregrad ($p > 0,5$) oder diagnostischer Kategorie der Depression (Chi-Quadrat-Test, $p > 0,2$).

3.1.2. IPS-Patienten mit und ohne Depression (D⁺PS⁺), (D⁺PS⁻)

Alle IPS-Patienten wurden in der Abteilung für Bewegungsstörungen der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Rostock behandelt und erfüllten die Kriterien der British Brain Bank für das Vorliegen eines definitiven IPS (Hughes et al., 1992).

Das mittlere Alter der Patienten lag bei $66,1 \pm 9,7$ Jahren, das mittlere Alter bei Krankheitsbeginn bei $58,4 \pm 10,7$ Jahren und die mittlere Krankheitsdauer bei $7,7 \pm 6,4$ Jahren.

Zum Zeitpunkt der Hirnparenchymsonographie erhielten alle Patienten ausreichende Antiparkinson-Medikation und hatten einen Krankheitsschweregrad von $35,7 \pm 19,7$ im UPDRS-III.

Alle Patienten der D⁺PS⁺ Gruppe hatten ein dokumentiertes depressives Syndrom, welches die diagnostischen Kriterien für eine Depression (major depressive disorder, MDD) während der vorangegangenen 6 Monate erfüllte, und wurden mit Antidepressiva behandelt. Bei 12 dieser Patienten (27%) ergab die Anamnese eine Depression vor Manifestation des IPS, hierbei betrug das mittlere Alter bei MDD- Erkrankung $48,0 \pm 12,2$ (Spanne 24-73) Jahre und die mittlere Latenz zwischen MDD und IPS-Ausbruch $7,5 \pm 8,0$ (Spanne: 0,5-29) Jahre.

Unter den D⁺PS⁺ Patienten fand sich eigenanamnestisch bei keinem eine Depression.

Die Paarbildung der Patienten Gruppen D⁺PS⁺ und D⁺PS⁻ erfolgte nicht nur nach Alter und Geschlecht, sondern aufgrund der o.g. Studienergebnisse auch entsprechend des Alters bei IPS- Manifestation und des motorischen Parkinson-Subtyps, um mögliche Subtyp-assoziierte Varianzen der TCS-Befunde zu berücksichtigen (Walter et al., 2007a)

3.1.3 Kontrollgruppe (D⁻PS⁻)

Die Kontrollgruppe (D⁻PS⁻) setzte sich aus gesunden Normalpersonen ($n=18$), Patienten mit kardiogenen oder vasogenen Embolien ohne Leukenzephalopathie ($n=24$), mit kardiogener Synkope ($n=4$), transienter globaler Amnesie ($n=2$), otogenem Schwindel ($n=2$), Epilepsie ($n=1$), Meningeom ($n=1$) oder Erkrankungen des peripheren Nervensystems zusammen ($n=3$).

3.2. Klinische Untersuchungen

3.2.1. Kurzanamnese

In der Patienten- Gruppe D⁺PS⁻ erfolgte eine gezielte Anamnese hinsichtlich spezieller Faktoren, die im Zusammenhang mit IPS als assoziierte protektive Faktoren bzw. Risikofaktoren gelten, eine Übersicht gibt Tabelle 7:

Tabelle 7: Anamnestische Erhebung bei den Patienten der Gruppe D⁺PS⁻

| |
|--|
| Positive Familienanamnese für IPS (Ja/Nein) |
| Dauer der Depression (in Monaten) |
| Vorhandensein einer Geruchsstörung (Ja/Nein) (Sommer et al., 2004; Haehner et al., 2009) |
| Landwirtschaftliche Tätigkeit mit möglichem Kontakt zu Pestiziden, Fungiziden oder Insektiziden (Angabe der Dauer in Monaten) (Elbaz et al., 2009) |
| Zigarettenkonsum (packyears) (Quik et al., 2012) |
| Kaffeekonsum (Tassen/Tag) (Sonsalla et al., 2012) |

3.2.2. Testbatterien zu Kognition und Motorik

3.2.2.1. Neuropsychologische Funktion

Zur Einschätzung des Schweregrades der Depression bei D⁺PS⁻ und D⁺PS⁺ Patienten wurde der BDI (Beck et al., 1961) verwendet, das am häufigsten verwendete Instrument zur quantitativen Einschätzung von Stimmungsveränderungen bei IPS (Cummings, 1992).

Es ist davon auszugehen, dass auch in diesem Testteil Beeinträchtigungen die Depressionssymptome, und nicht IPS-Symptome, widerspiegeln. Zusätzlich wurde die „Hamilton Depression Rating Scale“ verwendet (HDRS, [Hamilton, 1967]), bei der ebenfalls psychische und körperliche Symptome (Schuldgefühle, Suizidalität, Schlafstörungen, Interessenlosigkeit, Verlangsamung, Agitation, Ängstlichkeit, somatische Störungen inklusive Libidoverlust etc.), die mit primärer Depression assoziiert sind, mit Punktwerten belegt werden, wobei schwerere Symptome zu höheren Punktwerten führen. Die Auswertung ist den Tabellen 3 und 6 zu entnehmen.

Zur neuropsychologischen Bestandsaufnahme dienen des Weiteren

1. die Mini- Mental Status Examination (MMSE, [Folstein et al., 1975]), ein Test zur Detektion und quantitativen Beurteilung von Demenz, der mnestiche Fähigkeiten, Aufmerksamkeit, zeitliche und örtliche Orientierung sowie grundlegende kognitive Fähigkeiten (Gegenstände benennen; Sätze nachsprechen; Rechnen; Schreiben; Abzeichnen; auf verbalen Befehl reagieren etc.) prüft.
2. der Trailmaking- Test (TMT,[Ralph M. Reitan, 1985]), ein gut evaluierter zweiteiliger Test, bei dem durch das graphische Verbinden von 25 Zahlen in der richtigen Reihenfolge, die über ein Din A4- Blatt Papier verteilt sind (Teil A), bzw. dem wechselseitigen Verbinden von 12 Zahlen und 12 Buchstaben aufsteigender Reihenfolge (Teil B) ein guter Überblick über allgemeine Hirnfunktionen erhalten wird. Nach der Zeit, die der Proband für die korrekte Ausführung der Aufgabe braucht, erfolgt die Auswertung in Relation zum altersentsprechenden Normwert.

Der Differenzwert dieser zwei Untertests (TMT A-B) wird als Marker für kognitive Flexibilität betrachtet und zeigt, inwiefern der Proband seine Aufmerksamkeit zwei unterschiedlichen Aufgaben gleichzeitig widmen kann, unabhängig von motorischer Geschwindigkeit (Jahanshahi et al., 2000).

3. der H/T-Wort-Test (HTWT, [Lezak et al., 1995; Zimmermann et al., 1989]), bei dem der Proband über einen Zeitraum von 2 Minuten so viele Wörter wie möglich nennen soll, deren Anfangsbuchstabe alternierend ein „H“ und ein „T“ sein muss. Die Anzahl der richtigen Wörter, der Wiederholungen und Fehler werden dann für beide Minuten getrennt zusammengezählt und anhand einer Perzentile, die sich auf die Leistung einer altersentsprechenden Normalpopulation bezieht, ausgewertet.

Wir verwendeten diese Tests, da für diese gezeigt werden konnte, dass sie im Früherkrankungsstadium des IPS sensitiv für frühe Veränderungen sind (Berg et al., 1999a; Lange et al., 1995), während der MMSE einen allgemeinen Überblick über kognitive Funktion bzw. deren Einschränkung verschafft.

3.2.2.2. Motorische Tests

Die Erfassung der speziellen motorischen Anomalien depressiver Menschen erfolgte in der Gruppe D*PS⁻ durch eine erfahrene Untersucherin (J.H.) und eine unabhängige Untersucherin (L. K., Autorin der Arbeit) mittels der „Motor Agitations- und Retardierungsskala“ (MARS; Sobin et al., 1998). Hierbei wird der Patient für ca. 15 Minuten beobachtet und dabei kontinuierlich bezüglich verschiedener Kriterien (Gang; Haltung; Bewegung der Extremitäten; Gesichtsausdruck; Mimik; Blick; Stimmvolumen; Sprache etc.) und der Häufigkeit ihres Auftretens eingestuft.

Außerdem wurde zur quantitativen Einschätzung der motorischen Funktion der Hände und einer eventuellen „Links-zu Rechts“-Asymmetrie der „Tapping“-Test (Hietanen et al., 1987; Vingerhoets et al., 1997) durchgeführt, bei dem jeder Patient mit dem dritten Finger jeder Hand einzeln auf die Leertaste einer Computertastatur tippen und dies innerhalb von 10 Sekunden so oft wie möglich wiederholen musste. Anschließend wurde der individuelle Durchschnittswert für jede Hand, ein bilateraler „Tapping“-Summenwert und ein „Tapping“-Asymmetrie-Index berechnet, letzterer durch Division des größeren durch den kleineren Durchschnittswert der beiden Hände. Die Händigkeit eines jeden Patienten wurde durch einen validierten Fragebogen ermittelt (Oldfield, 1971).

Bei allen Patienten, außer der Kontrollgruppe D*PS⁻, wurde der motorische Teil des „Unified Parkinson’s Disease Rating Scale“ (UPDRS) durchgeführt. Dies ist der Teil des UPDRS (Fahn et al. 1987), bei dem typische Parkinson-Symptome wie Rigor, Tremor, Hypokinesie und Gangstörungen erfasst werden. Es werden 0 bis 108 Punkte vergeben, wobei Punktwert 0 einer Symptomfreiheit und Punktwert 108 der schwersten Beeinträchtigung entspricht.

Die Auswertung ist den Tabellen 3 und 6 zu entnehmen.

3.3 Transkranielle Hirnparenchymsonographie

3.3.1. Ultraschallgerät

Die Hirnparenchymsonographie (TCS) erfolgte mit einem farbkodierten „Phased-array“ Ultraschallsystem, welches mit einem 2,5-MHz-Schallkopf ausgestattet ist (Sonoline-Elegra; Firma Siemens, Erlangen) durchgeführt.

Dieses Ultraschallsystem stellte zum Untersuchungszeitpunkt den Goldstandard (Glaser et al., 2006) dar und kam bei den meisten Forschungsarbeiten in diesem Bereich sowie zur Erhebung von Referenzwerten an Normalpopulationen zur Anwendung.

Folgende Ultraschall-Parameter wurden gewählt: Bildtiefe 16 cm, dynamischer Bereich 50 dB, hohe Persistenz, Reject 7.

3.3.2. Praktische Durchführung (siehe auch Kapitel 1.4.3.)

Zunächst wurde der schmetterlingsförmige Querschnitt des Mittelhirns aufgesucht, welcher selbst bei eingeschränktem Schallfenster in der Regel ausreichend darstellbar ist.

Die Untersuchung erfolgte transtemporal in axialer Schnittrichtung in festgelegten standardisierten Ebenen (Becker et al., 1998; Walter et al, 2002b).

Beurteilte Strukturen der Mittelhirnebene:

- Flächeninhalt des echogenen Areals der SN
- Semiquantitative Beurteilung der Echogenität der medianen Raphe (BR)

In dieser Ebene wurde die Echogenität der fleckförmig oder als zartes Band erkennbaren ipsilateralen SN beurteilt. Nach Bildfixierung wurde das Schallecho der SN mit dem Cursor manuell umfahren und dessen Flächeninhalt automatisch errechnet.

SN-Flächen $<0,2 \text{ cm}^2$ werden mit dem hier verwendeten Ultraschall-System als normal klassifiziert, SN-Flächen zwischen $0,2 \text{ cm}^2$ und $0,25 \text{ cm}^2$ gelten als moderat hyperechogen und ab $0,25 \text{ cm}^2$ als deutlich hyperechogen (Berg et al., 1999a, 2001a; Walter et al., 2002a).

Zur Einstufung der Patienten bezüglich der SN-Echogenität wurde das größere der bilateralen SN-Flächenmaße verwendet. Für Gruppenvergleiche wurden beide SN-Maße eines jeden Individuums verwendet.

Die Echogenität der Raphe wurde bei deutlicher Echogenität (Normalbefund) mit Grad 3, bei leicht abgeschwächter Echogenität oder unterbrochener Darstellung mit Grad 2, und bei fehlender Darstellung (isoechogen zum umgebenden Mittelhirnparenchym) mit Grad 1 bewertet. (Becker et al., 1997; Berg et al., 1999b).

Tabelle 8: Normal- und pathologische Werte für TCS-Befunde in der Mittelhirnebene (aus Walter et al., 2002b)

| Struktur | Normalbefund | Pathologischer Befund |
|----------|--|---|
| SN | Echogenität: schwach echogen Echogene Fläche $<$ | moderat hyperechogen ($0,20-0,25 \text{ cm}^2$) deutlich hyperechogen ($>0,25 \text{ cm}^2$) |
| BR | Echogenität: deutlich echogen (Grad 1) | vermindert (Grad 2) fehlend (Grad 3) |

Beurteilte Strukturen der Thalamusebene:

- Messung des 3. Ventrikels (3.V)
- Weite des Vorderhorns der Seitenventrikel (VH- SV)
- Semiquantitative Beurteilung der Echogenität der Thalami (Th)
- Semiquantitative Beurteilung der Echogenität der Nuclei caudati (NC)
- Semiquantitative Beurteilung der Echogenität der Nuclei lentiformes (NL)

Durch Kippen des Schallkopfes nach kranial um 10° wurde die Thalamusebene eingestellt und semiquantitativ untersucht, das heißt, zusätzlich wurden auch die Thalami, Nuclei lentiformes und die Köpfe der Nuclei caudati beurteilt und als hyperechogen klassifiziert, wenn ihr Schallecho intensiver war als das der umgebenden weißen Substanz (Walter et al., 2002a, 2003a, 2004a).

Die Klassifikation der Patienten bezüglich der Echogenität des Nucleus lentiformis, Nucleus caudatus und Thalamus erfolgte aufgrund der stärker betroffenen Seite der jeweiligen Hirnstruktur. Die Weiten des dritten Ventrikels und der Vorderhörner der Seitenventrikel wurden in einer standardisierten diencephalen axialen Schallebene gemessen.

Tabelle 9: Normal- und pathologische Standardwerte für TCS-Befunde in der Thalamusebene (aus Walter et al., 2006)

| Struktur | Normalbefund | Pathologischer Befund |
|-----------------|--|---|
| 3. V | Alter 20-60 Jahre: Weite < 7mm Alter > 60 Jahre: Weite < 10mm | Alter 20-60 Jahre: Weite > 7mm Alter > 60 Jahre > 10mm |
| VH-SV | 20- 60 Jahre: Weite < 17mm > 60 Jahre: Weite < 20mm | 20-60 Jahre: Weite >17mm > 60 Jahre: Weite > 20mm |
| Th | Echogenität: iso-bis hypoechogen (Grad 1) | Echogenität: hyperechogen (Grade 2 und 3) |
| NC | isoechogen (Grad 1) | hyperechogen (Grade 2, 3) |
| NL | isoechogen (Grad 1) | hyperechogen (Grade 2, 3) |

Alle TCS- Untersuchungen wurden von einem erfahrenen Sonographen (Untersucher 1, U.W.) vorgenommen, der geblendet war hinsichtlich der klinischen Daten der Patienten.

Die Individuen der Gruppen D⁺PS⁻ und D⁻PS⁻ unterzogen sich einer weiteren TCS-Untersuchung am selben Tag, welche von einem unabhängigen Sonographen (Untersucher 2, L.K., Autorin der Arbeit) ausgeführt wurde. Untersucher 2 war nur teilweise gegenüber klinischen Daten geblendet.

Nur wenn beide Untersucher übereinstimmten, wurde eine Struktur als abnorm gewertet.

3.4. Studiendesign und Statistik

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Querschnittsstudie.

Da die echogenen SN-Größen nicht normal verteilt waren, wie der Shapiro-Wilks-Test zeigte, wurde zum Vergleich der einzelnen Gruppen der Mann-Whitney-U-Test herangezogen. Nicht-normal verteilte Größen sind als Median mit oberer (75. Perzentile) und unterer (25. Perzentile) Quartile angegeben, während normalverteilte Größen als Mittelwert \pm - Standardabweichung angegeben sind.

Kategorielle Daten wurden anhand des Chi-Quadrat-Tests analysiert.

Der Vergleich von Mittelwerten wurde mit dem t-Test für unabhängige Stichproben vollzogen.

Um echogene Größen und Ventrikelweiten mit Alter, Alter bei Krankheitseintritt, Dauer der Erkrankung und klinischen Werten zu vergleichen, wurde der Spearman-Korrelationstest benutzt. Die Interrater-Reliabilität wurde mittels Spearman-Korrelationstest (echogene SN-Größen) und Cohen`s Kappa (echogene Hirnstamm-Raphe-Werte) bestimmt.

4. Ergebnisse

4.1. Hirnparenchymsonographische Befunde

Die TCS-Befunde der SN, medianen Raphe, des Nucleus lentiformis und des Nucleus caudatus der verschiedenen Patientengruppen sind zusammengefasst in Tabelle 10.

SN und mediane Raphe wurden bei allen Patienten evaluiert, bei 5 D⁺PS⁻-Patienten, 5 D⁻PS⁺-Patienten und 3 D⁺PS⁺-Patienten war die Beurteilung der Nuclei lentiformes und caudati jedoch nicht möglich aufgrund des unzureichenden temporalen Schallfensters, daher konnten diese 13 Patienten nicht komplett evaluiert werden.

Tabelle 10: Ergebnisse der Hirnparenchymsonographie der medianen Raphe, der SN, der Nuclei caudati und lentiformes bei Normalpersonen ohne Depression oder IPS (D-PS-), bei depressiven Patienten ohne IPS (D+PS-), und bei IPS-Patienten ohne (D-PS+) und mit begleitender Depression (D+PS+).

* = Chi-Quadrat-Test

| Hirnstruktur | Hirnparenchymsonographie | | | | | |
|----------------------------|--------------------------|----------------------|--------------|----------------------|----------------------|--------------|
| | Gruppe D-PS-, n = 55 | Gruppe D+PS-, n = 55 | Signifikanz* | Gruppe D-PS+, n = 45 | Gruppe D+PS+, n = 45 | Signifikanz* |
| Substantia nigra | | | | | | |
| Normale Echogenität | 40 (73%) | 19 (35%) | | 2 (4%) | 0 (0%) | |
| Hyperechogenität | | | | | | |
| Moderate Hyperechogenität | 8 (14%) | 14 (25%) | n.s. | 12 (27%) | 6 (13%) | n.s. |
| Deutliche Hyperechogenität | 7 (13%) | 22 (40%) | p = 0,001 | 31 (69%) | 39 (87%) | p = 0,043 |
| Raphekerne | | | | | | |
| Normale Echogenität | 50 (91%) | 26 (47%) | | 38 (84%) | 28 (62%) | |
| Reduzierte Echogenität | 5 (9%) | 29 (53%) | p < 0,001 | 7 (16%) | 17 (38%) | p = 0,017 |
| Nucleus lentiformis | | | | | | |
| Normale Echogenität | 49 (89%) | 39 (78%) | | 36 (90%) | 35 (83%) | |
| Hyperechogenität | 6 (11%) | 11 (22%) | n.s. | 4 (10%) | 7 (17%) | n.s. |
| Nucleus caudatus | | | | | | |
| Normale Echogenität | 51 (93%) | 42 (84%) | | 32 (80%) | 37 (88%) | |

4.1.1. SN-Echogenität

Typische sonographische Darstellungen der normalen und hyperechogenen SN sind in Abb. 2 zu sehen. In Abb. 3 ist die Häufigkeit der SN-Hyperechogenität in den Gruppen D⁻PS⁻, D⁺PS⁻, D⁻PS⁺, D⁺PS⁺ dargestellt. Die sonographischen

Messungen der echogenen SN-Größen (in den Gruppen D⁻PS⁻ und D⁺PS⁻ auch von einem zweiten Untersucher sonographiert) waren adäquat reproduzierbar im Hinblick auf die relativ geringe Größe der zu messenden Strukturen (Spearman-Korrelation, $r = 0,77$, $p < 0,001$).

Die mediane echogene SN-Fläche (bilaterale Messungen eingeschlossen) der Kontrollpersonen (Gruppe D⁻PS⁻) betrug 0,14 (0,11; 0,18) cm², die der depressiven Patienten (D⁺PS⁻) 0,20 (0,15; 0,26) cm² (Mann-Whitney-U-Test, $p < 0,001$). In der Gruppe D⁺PS⁻ wurde kein Unterschied der echogenen SN-Größen zwischen den MDD- und ADDM-Patienten gefunden ($p = 0,37$).

Die mediane echogene SN-Größe der Gruppe D⁻PS⁺ war 0,25 (0,22; 0,32) cm² (verglichen mit der Gruppe D⁻PS⁻: $p < 0,001$; D⁺PS⁻: $p < 0,001$; D⁻PS⁺: $p = 0,10$).

Die Häufigkeit der Patienten mit deutlicher SN-Hyperechogenität erhöhte sich signifikant in der Gruppe D⁺PS⁻ (40%) verglichen mit der Gruppe D⁻PS⁻ (13%, Chi-Quadrat-Test, $p = 0,001$), in der Gruppe D⁻PS⁺ (69%) verglichen mit der Gruppe D⁺PS⁻ ($p = 0,004$) und in der Gruppe D⁺PS⁺ (87%) verglichen mit der Gruppe D⁻PS⁺ ($p = 0,04$) (Abb. 3).

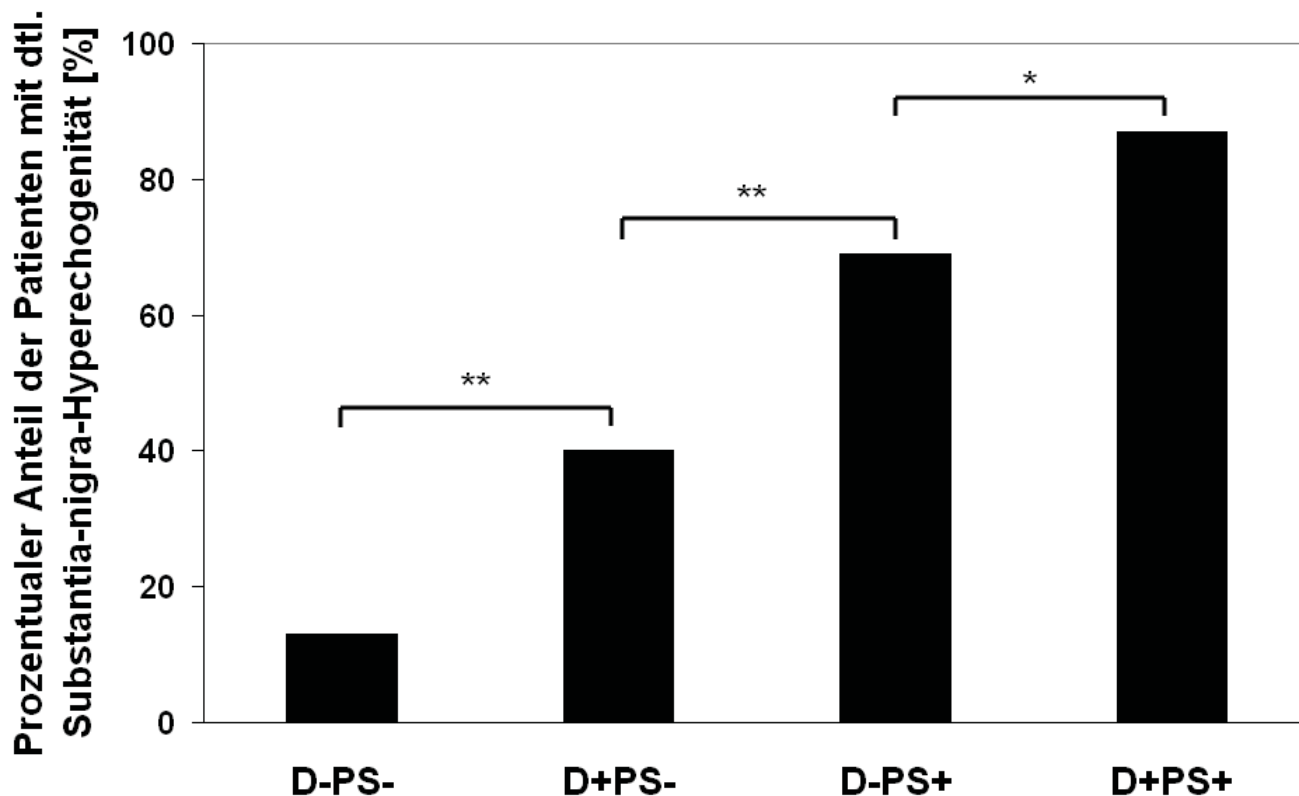


Abbildung 3: Das Diagramm zeigt die mittels TCS detektierte Häufigkeit von deutlicher SN-Hyperechogenität bei 55 nicht-depressiven, nicht-parkinsonkranken Kontrollen (D⁻PS⁻), 55 depressiven Individuen ohne IPS (D⁺PS⁻), 45 nicht-depressiven IPS-Patienten (D⁻PS⁺) und 45 depressiven IPS-Patienten (D⁺PS⁺).

Innerhalb der Gruppe D⁺PS⁻ hatten 40 Patienten eine Depression (MDD) und 15 Anpassungsstörung mit depressiver Verstimmung (ADDM), zwischen denen sich die Häufigkeit der SN-Hyperechogenität nicht unterschied (jeweils 40%). Man beachte, dass depressive Patienten ohne IPS gegenüber normalen Kontrollpersonen mit dreifach erhöhter Häufigkeit eine SN-Hyperechogenität aufwiesen. ** $p < 0,005$, * $p < 0,05$ (Chi-Quadrat-Test).

Innerhalb der Gruppe D⁺PS⁻ wurde deutliche SN- Hyperechogenität mit gleicher Häufigkeit bei MDD-Patienten gefunden wie bei ADDM-Patienten (jeweils 40%).

Auch die Häufigkeit mäßiger SN-Hyperechogenität unterschied sich nicht zwischen den Gruppen (jeder Vergleich, $p > 0,1$).

4.1.2. Raphe-Echogenität

Die Reliabilität der Ergebnisse der Raphe-TCS-Untersuchungen, die in den Gruppen D⁻PS⁻ und D⁺PS⁻ von einem zweiten Untersucher ausgeführt wurde, war hoch (Cohen's Kappa 0,88; $p < 0,001$).

Eine reduzierte Raphe-Echogenität fand sich häufiger in der Gruppe D⁺PS⁻ als in der Gruppe D⁻PS⁻ und häufiger in der Gruppe D⁺PS⁺ als in der Gruppe D⁻PS⁺ (Abbildung 4, Tabelle 10), aber es fand sich kein Unterschied zwischen den Gruppen D⁻PS⁻ und D⁺PS⁻ (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,32$) und den Gruppen D⁻PS⁺ und D⁺PS⁺ ($p = 0,14$).

Innerhalb der Gruppe D⁺PS⁻ war eine reduzierte Raphe-Echogenität ebenso häufig bei den Patienten mit MDD (52%) wie bei denen mit ADDM (53%).

Die Kombination von normaler Raphe-Echogenität und deutlicher SN-Hyperechogenität war häufiger bei IPS- Patienten (D⁻PS⁺, D⁺PS⁺, jeweils 56%) als in den Gruppen D⁻PS⁻ (13%, $p < 0,001$) und D⁺PS⁻ (20%, $p < 0,001$), aber unterschied sich nicht zwischen den Gruppen D⁻PS⁻ und D⁺PS⁻ ($p = 0,30$).

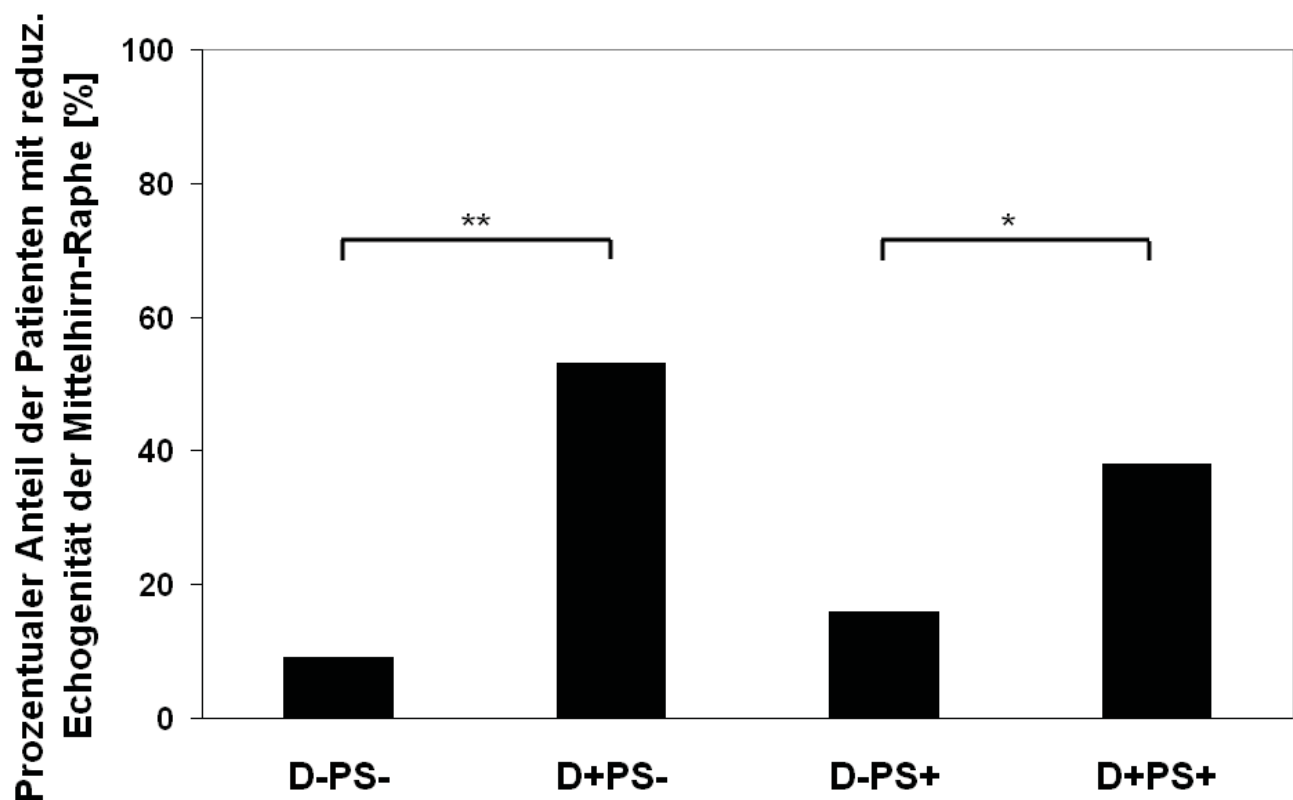


Abbildung 4: Das Diagramm zeigt die Häufigkeit reduzierter Echogenität der Hirnstamm-Raphe in der TCS bei 55 nicht-depressiven nicht-parkinsonkranken Kontrollen (D⁻PS⁻), 55 depressiven Individuen ohne IPS (D⁺PS⁻), 45 nicht-depressiven IPS-Patienten (D⁻PS⁺) und 45 depressiven IPS-Patienten (D⁺PS⁺). Innerhalb der Gruppe D⁺PS⁻ hatten 40 Subjekte eine Depression (MDD) und 15 eine Anpassungsstörung mit depressiver Verstimmung (ADDM) - zwischen ihnen gab es keine Unterschiede bezüglich der Häufigkeit der Raphe-Hypoechogenität (52%, 53%).

Man beachte die vermehrte Häufigkeit reduzierter Raphe-Echogenität bei den depressiven Patienten, unabhängig vom Vorhandensein des PS.

** $p < 0,001$, * $p < 0,05$ (Chi-Quadrat-Test).

4.1.3. TCS-Befunde anderer Strukturen

Eine Hyperechogenität des Nucleus caudatus kam häufiger in der Gruppe D⁺PS⁺ als in der Gruppe D⁻PS⁻ vor, aber hierfür ergab sich keine statistische Signifikanz (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,065$). Beim Vergleich der anderen Gruppen fanden sich keine Unterschiede.

Eine Hyperechogenität des Nucleus lentiformis zeigte sich in ähnlicher Häufigkeit bei allen untersuchten Gruppen.

Es gab keine Korrelation zwischen klinischen Test-Werten (BDI, HDRS, UPDRS) und der Echogenität der Nuclei caudati und lentiformes.

Kein Unterschied konnte festgestellt werden bezüglich der mittleren Weite des dritten Ventrikels zwischen den Patienten der Gruppe D⁻PS⁻ ($5,3 \pm 3,1$ mm) und denen der Gruppe D⁺PS⁻ ($4,6 \pm 2,1$ mm; t-Test, $p = 0,13$) sowie zwischen den Patienten der Gruppe D⁻PS⁺ ($7,4 \pm 2,5$ mm) und denen der Gruppe D⁺PS⁺ ($6,7 \pm 2,5$ mm, $p = 0,20$), war aber größer bei IPS-Patienten als bei Patienten ohne IPS ($p < 0,001$).

Die mittlere Weite der Vorderhörner unterschied sich nicht bei den Personen der Gruppe D⁻PS⁻ ($14,1 \pm 3,5$ mm) im Vergleich zu denen der Gruppe D⁺PS⁻ ($13,3 \pm 2,3$ mm, $p = 0,19$) und auch nicht bei den Patienten der Gruppe D⁻PS⁺ ($16,2 \pm 3,6$ mm) verglichen mit denen der Gruppe D⁺PS⁺ ($14,9 \pm 2,9$ mm, $p = 0,08$), war aber insgesamt größer bei IPS-Patienten als bei denen ohne IPS ($p < 0,01$).

4.2. Korrelationen zwischen TCS-Befunden und klinischen Befunden

4.2.1. Korrelation von TCS-Befunden und Erhebungen zur Motorik und Kognition der depressiven Patienten ohne IPS aus Gruppe D⁺PS⁻

Größere individuelle echogene SN-Areale korrelierten nicht mit dem Schweregrad der Depression, wie er anhand des BDI und des HDRS bewertet wurde (Spearman-Test, $p < 0,2$). Eine Vergrößerung der echogenen SN fand sich überdies bei ADDM- und MDD-Patienten gleich häufig (jeweils zu 40 %). Auch fand sich keine Korrelation zwischen großen echogenen SN-Arealen und der Ausprägung motorischer Symptome, ermittelt durch UPDRS-III (jeweils $p < 0,2$). Die UPDRS-III-Scores der Patienten der Gruppe D⁺PS⁻ mit deutlicher SN-Hyperechogenität ($5,8 \pm 4,3$) unterschieden sich nicht von denen der Patienten mit normaler SN aus derselben Gruppe ($4,4 \pm 4,3$; t-Test, $p = 0,24$).

Tabelle 11 zeigt die demographischen Daten der Subjekte der Gruppe D⁺PS⁻ und die Ergebnisse der durchgeführten Tests in Korrelation zur SN-Größe.

Tabelle 11: Demographische Daten und klinische Test-Scores der depressiven nicht-parkinsonoiden Patienten D*PS mit normaler und hyperechogener SN zum Zeitpunkt der TCS.

| | Normale SN | Hyperechogene SN | p-Wert |
|---|-------------------|------------------|---------|
| Anzahl der Patienten | 34 | 21 | |
| Geschlecht m/w | 6/28 | 5/16 | 0,74* |
| Alter in Jahren, \pm SA | 55,8 \pm 13,2 | 54,3 \pm 12,8 | 0,69** |
| Dauer der Depression in Monaten, \pm SA | 46,9 \pm 70,9 | 45,7 \pm 55,2 | 0,95** |
| Dauer des Krankenhausaufenthaltes in Wochen, \pm SA | 5,5 \pm 2,3 | 5,9 \pm 3,2 | 0,63** |
| BDI-Score, \pm SA (n) | 20,0 \pm 11,9 | 23,3 \pm 8,9 | 0,28** |
| Hamilton Depression Rating Scale-Score, \pm SA (n) | 19,5 \pm 5,6 | 23,0 \pm 6,0 | 0,035** |
| MMST-Score, \pm SA (n) | 28,4 \pm 1,9 | 28,5 \pm 1,6 | 0,76** |
| MARS Score, \pm SA (n) | 32,4 \pm 7,3 | 34,0 \pm 7,8 | 0,44** |
| Agitations-Subscore, \pm SA (n) | 12,7 \pm 2,2 | 12,7 \pm 2,7 | 1,0** |
| Retardierungs-Subscore, \pm SA (n) | 19,7 \pm 5,7 | 21,3 \pm 5,5 | 0,29** |
| UPDRS-III, \pm SA (n) | 4,3 \pm 4,4 | 5,7 \pm 4,3 | 0,25** |
| Tapping-Summen-Score, \pm SA (n) | 107,6 \pm 22,7 | 107,1 \pm 25,0 | 0,94** |
| TMT-A, \pm SA (sec) | 54,4 \pm 28,8 | 57,0 \pm 31,1 | 0,80** |
| TMT-B, \pm SA (sec) | 139,8 \pm 122,4 | 140,1 \pm 98,8 | 0,99** |
| TMT (B-A), \pm SA (sec) | 88,3 \pm 100,1 | 83,1 \pm 73,7 | 0,86** |
| HTWT, \pm SA (%) | 57,9 \pm 21,6 | 37,6 \pm 30,8 | 0,043** |

BDI = Beck Depression Inventory; MMST = Mini-Mental-Status-Test; MARS = Motorische Agitations- und Bewertungsskala; UPDRS-III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, motorischer Teil; TMT-A = Trail-Making-Test, Subtest A; TMT-B = Trail-Making-Test, Subtest B; TMT (B-A) = Differenz von TMT-B zu TMT-A; HTWT = H/T-Wort-Test (Näheres siehe 3.2.2); SA = Standardabweichung; * = Chi-Quadrat-Test; ** = t-Test

Jedoch korrelierten größere echogene SN-Areale signifikant mit größerem „Tapping“-Asymmetrie-Index (Spearman Korrelation, $r = 0,37$; $p = 0,009$) (siehe Abb.5).

Diese Korrelation blieb auch signifikant nach Alterskorrektur ($r = 0,35$; $p = 0,017$) und nach dem Ausschluss der links-händigen Patienten ($n = 4$) aus der Analyse ($r = 0,36$; $p = 0,017$).

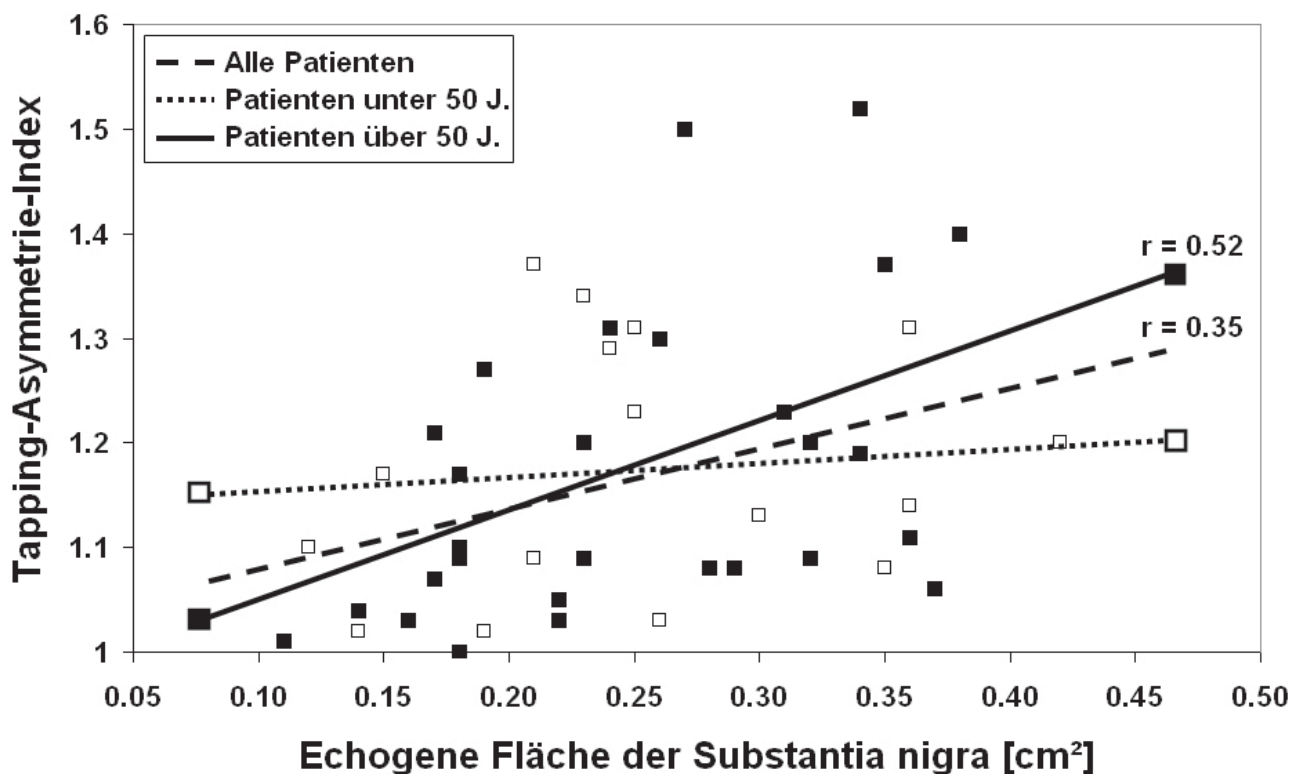
Die Korrelation war auch dann signifikant, wenn nur MDD-Patienten in die Analyse einbezogen wurden ($r = 0,38$; $p = 0,022$). Sie wurde stärker bei ausschließlicher Analyse von Patienten > 50 Jahre (alterskorrigiert: $r = 0,52$; $p = 0,007$), aber war nicht signifikant bei Patienten < 50 Jahren ($p = 0,70$) (Abbildung 5).

Das Lebensalter der Patienten korrelierte jedoch weder mit der SN-Echogenität ($p = 0,15$) noch mit dem „Tapping“-Asymmetrie-Index ($p = 0,70$).

Unabhängig vom Alter war die Korrelation zwischen größeren echogenen SN-Flächen und größerem „Tapping“-Asymmetrie-Index stärker bei Patienten mit zusätzlich reduzierter Raphe-Echogenität ($r = 0,40$; $p = 0,045$) als bei Patienten mit normaler Raphe-Echogenität ($p = 0,08$).

Es bestand keine Korrelation zwischen der SN-Echogenität und dem „Tapping“-Summenscore oder anderen Scores von Tests, die die motorische Retardierung messen (Tabelle 11). Obwohl der „Tapping“-Summenscore negativ korreliert war mit der Schwere der Depression im BDI ($r = -0,50$; $p = 0,001$) und HDRS ($r = -0,34$; $p = 0,019$), fand sich keine Korrelation zwischen „Tapping“-Asymmetrie-Index und der Schwere der Depression.

Abbildung 5: Korrelation zwischen echogener SN-Größe bei depressiven Patienten und Rechts- nach- Links- „Tapping“-Asymmetrie-Index, errechnet durch Division des größeren durch den kleineren Wert der beiden Hände.



Nach bilateraler Messung wurde die größere individuelle echogene SN-Fläche verwendet; zu sehen sind die Daten der Patienten unter 50 Jahren (leeres Quadrat) und derer über 50 Jahre (schwarzes Quadrat).

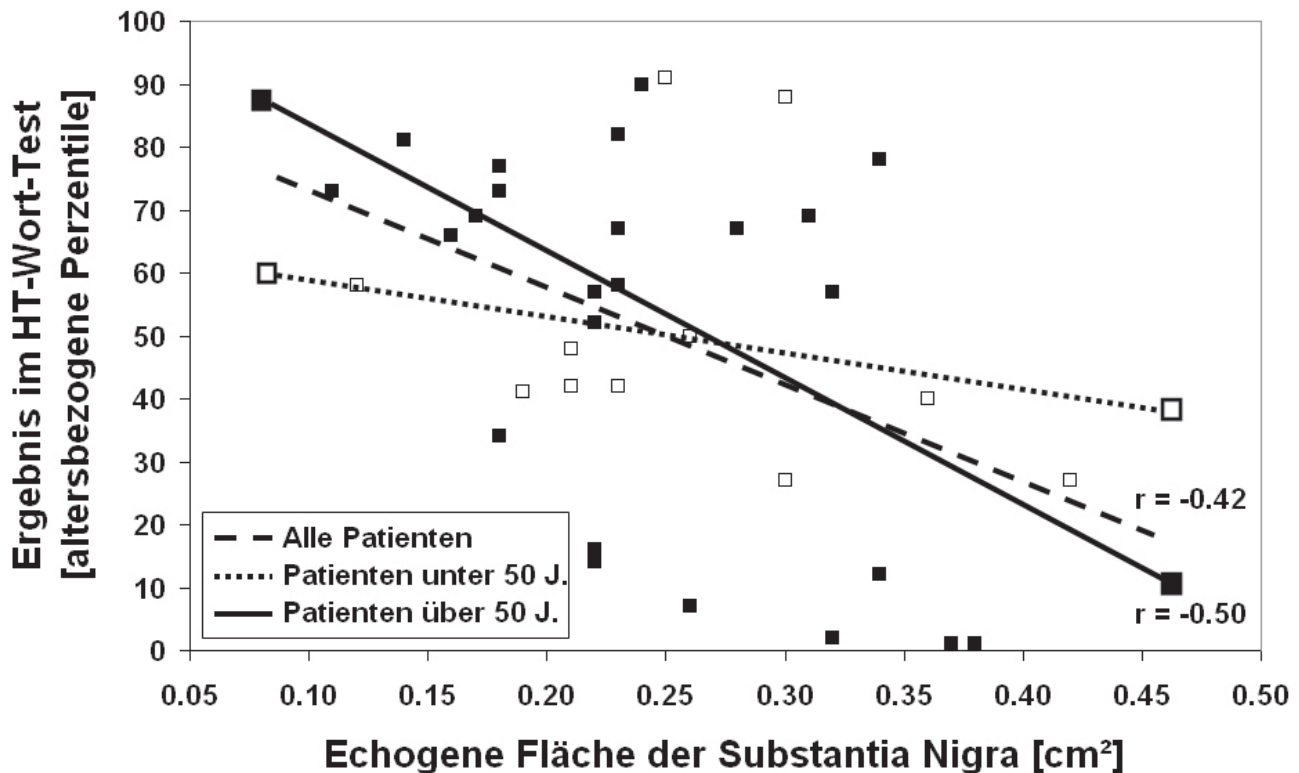
Die echogene SN-Größe war korreliert mit dem „Tapping“-Asymmetrie-Index aller Patienten ($r = 0,35$; $p = 0,017$, gestrichelte Linie), stärker wurde die Korrelation bei alleiniger Betrachtung der Über-50-Jährigen ($r = 0,52$; $p = 0,007$; durchgezogene Linie), während sich keine Korrelation bei ausschließlicher Verwendung der Daten der Unter-50-Jährigen fand ($p = 0,70$; gepunktete Linie).

Größere echogene SN-Areale korrelierten weiterhin mit schlechterer Leistung im H/T-Wort-Test (HTWT; $r = -0,35$; $p = 0,038$) (siehe Abb.6). Signifikant wurde diese Korrelation nach Alterskorrektur ($r = -0,42$; $p = 0,013$) und blieb auch nach alleiniger Analyse der Daten der MDD-Patienten signifikant ($r = -0,45$; $p = 0,015$). Die Korrelation war stärker bei den Über-50-Jährigen Patienten (alterskorrigiert: $r = -0,50$; $p = 0,020$), fand sich aber nicht bei denen unter 50 Jahren ($p = 0,48$). Das Alter selbst korrelierte nicht mit der Leistung beim HTWT ($p = 0,35$).

Unabhängig vom Alter der Patienten war die Korrelation der SN-Hyperechogenität mit der schlechteren Leistung im HTWT deutlicher bei Patienten, die zudem reduzierte Raphe-Echogenität aufwiesen ($r = -0,51$; $p = 0,044$), als bei denen mit normaler BR-Echogenität ($p = 0,28$).

Die HTWT-Scores korrelierten nicht mit der Schwere der Depression im BDI ($p = 0,39$) und HDRS ($p = 0,72$).

Abbildung 6: Korrelation zwischen echogenen SN-Größen der Patienten mit Depression (D⁺PS⁻) und Leistung im Sprachflüssigkeitstest (H/T- Wort-Test; nähere Erläuterung siehe Text). Zu sehen sind die Daten der Patienten unter 50 Jahren (leeres Quadrat) und die derer über 50 Jahren (schwarzes Quadrat).



Die echogene SN-Größe war negativ korreliert mit der verbalen Fluidität in der Gruppe aller Patienten ($r = -0,42$, $p = 0,013$; gestrichelte Linie), noch stärker wurde sie unter ausschließlicher Einbeziehung der Über-50-Jährigen ($r = -0,50$; $p = 0,020$; durchgezogene Linie), während sie nicht signifikant war bei ausschließlicher Betrachtung der Unter-50-Jährigen ($p = 0,48$; gepunktete Linie).

Eine reduzierte Raphe-Echogenität fand sich häufiger bei den depressiven Patienten der Gruppe D⁺PS⁻ als bei den nicht-depressiven der Gruppe D⁻PS⁺ und als bei der Kontroll-Gruppe D⁻PS⁻. Innerhalb der Gruppe D⁺PS⁻ gab es jedoch keine Unterschiede bezüglich der Häufigkeit des Auftretens zwischen ADDM und MDD-Patienten (53% vs. 52%)

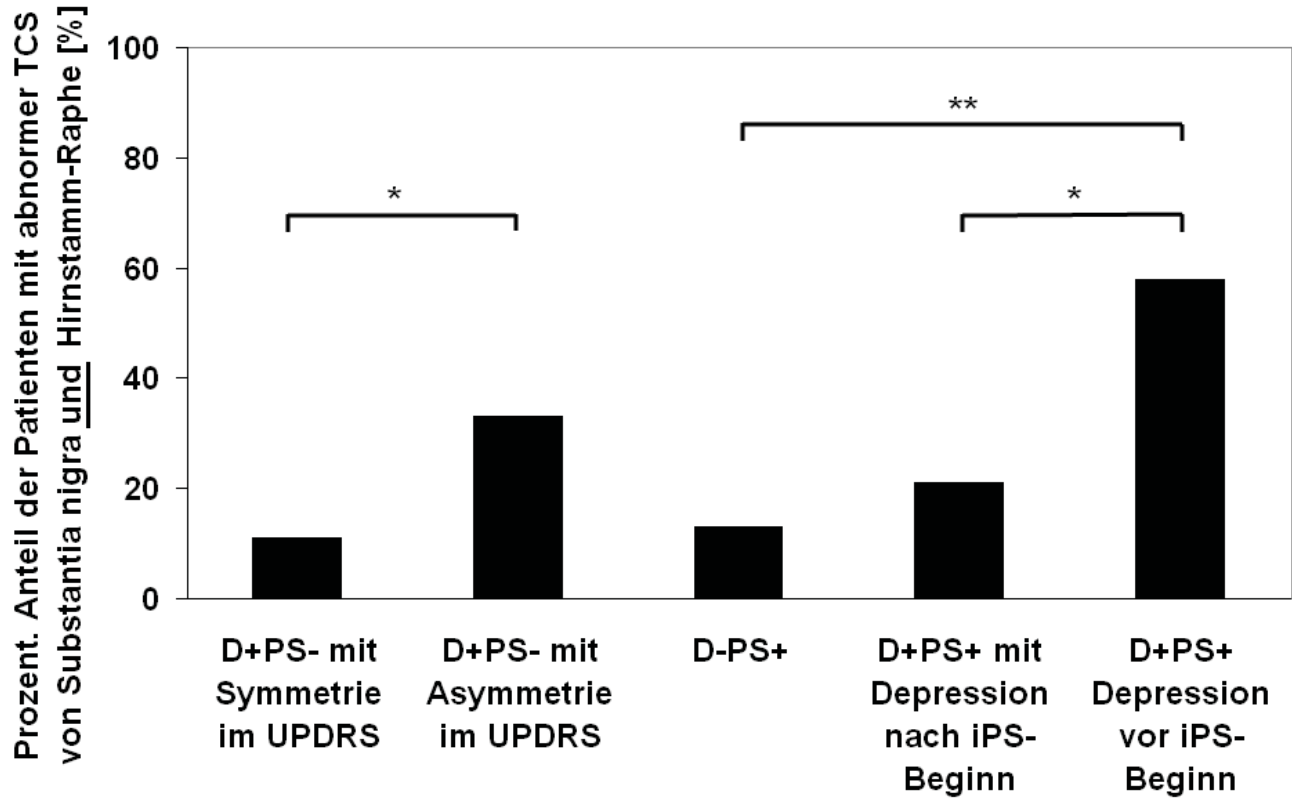
Hinsichtlich des Schweregrades der Depression im BDI gab es keine Unterschiede bei den Patienten mit normaler oder verminderter Raphe-Echogenität (t-Test: $p > 0,2$). Auch gab es keine Korrelation zwischen der Raphe-Echogenität und den UPDRS-III-Werten ($p > 0,2$).

Die Patienten der Gruppe D⁺PS⁻, die eine Kombination aus reduzierter Raphe-Echogenität und deutlicher SN-Hyperechogenität aufwiesen ($n = 11$), zeigten allerdings häufiger Differenzen der UPDRS-Scores von linker und rechter Körperseite (73%) als Patienten ohne diese Kombination von TCS-Anomalien (39%; $p = 0,046$) (Abbildung 7), während die alleinige sonographische Auffälligkeit von SN oder Raphe nicht mit asymmetrischen UPDRS-Scores assoziiert war.

Die o.g. signifikante Korrelation zwischen größerer SN-Echogenität und verringerter verbaler Fluidität im HTWT verstärkte sich altersunabhängig noch einmal bei den Individuen, bei denen auch eine hypoechogene BR vorlag (siehe Erläuterung Abb.6)

Zwischen den Patienten der Gruppe D⁺PS⁻ mit und ohne die Kombination dieser TCS-Auffälligkeiten gab es ansonsten keine Unterschiede bezüglich des Geschlechts (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,3$), der Dauer ($p = 0,6$), Schwere ($p = 0,6$) oder diagnostischen Kategorie der Depression (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,4$).

Abbildung 7: Das Diagramm zeigt die Häufigkeit des kombinierten Vorhandenseins deutlicher SN- Hyperechogenität und reduzierter Hirnstamm-Raphe- Echogenität in der TCS bei 24 depressiven Patienten ohne IPS (D⁺PS⁻), die Rechts-zu-Links-Asymmetrie auf der UPDR-Skala zeigten, 28 D⁺PS⁻-Patienten ohne motorische Asymmetrien, 45 IPS-Patienten ohne Depression (D⁻PS⁺), 33 IPS-Patienten mit Depression (D⁺PS⁺) mit Eintreten eines schweren depressiven Syndroms seit Beginn der Parkinson-Erkrankung und 12 D⁺PS⁺ Patienten mit schwerem depressiven Syndrom in der Vergangenheit, das dem IPS zeitlich vorausging. Die Kombination der sonographischen Anomalien war sowohl mit dem Auftreten einer Depression vor dem Ausbruch des IPS bei IPS-Patienten assoziiert (siehe 4.2.2.), als auch mit motorischen Asymmetrien bei Patienten mit Depression ohne IPS. ** p < 0,005, * p < 0,05 (Chi-Quadrat-Test).



4.2.2. Korrelationen zwischen TCS-Befunden der IPS-Patienten (D⁻PS⁺, D⁺PS⁺) und klinischen Ergebnissen sowie sonstige Korrelationsaussagen

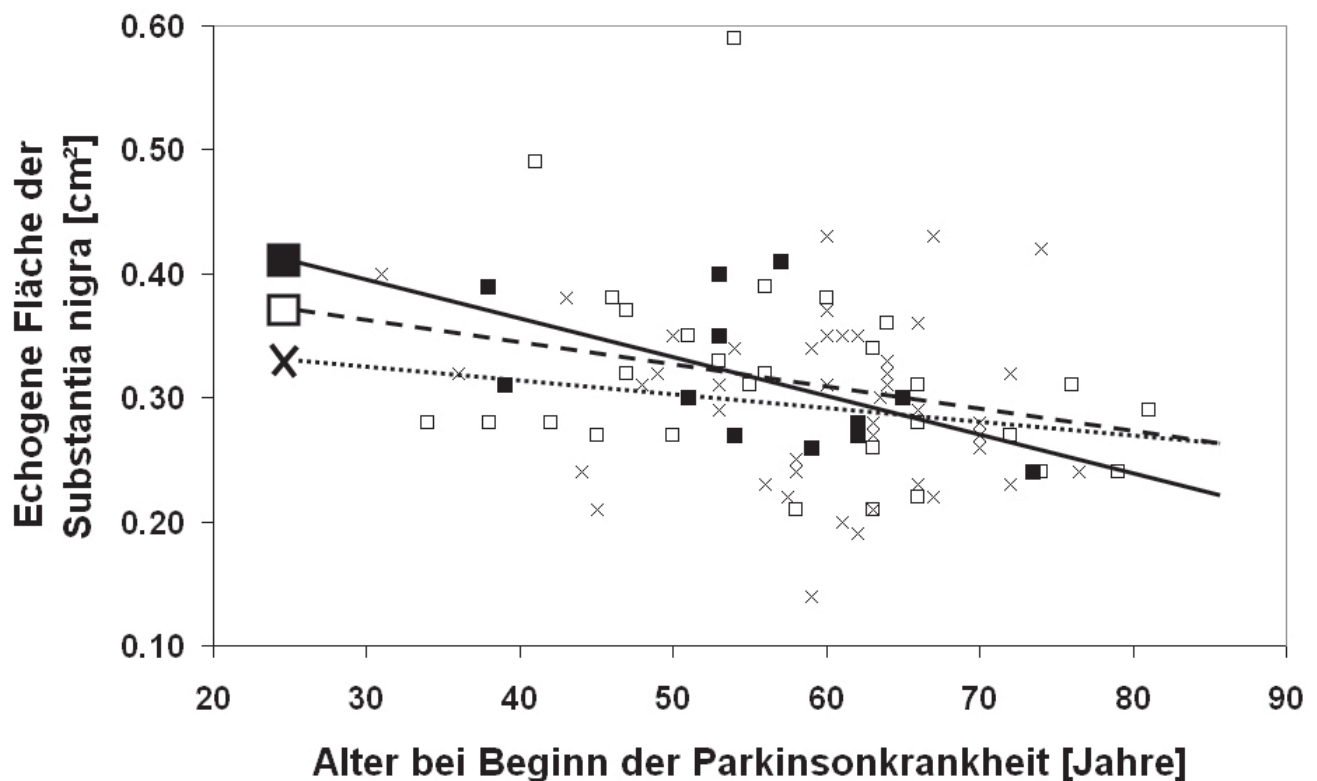
Auch bei den depressiven IPS-Patienten fand sich keine Korrelation zwischen echogener SN-Größe und Schweregrad der Depression, wie wir ihn durch den BDI und den HRDS ermittelten (Spearman, $p < 0,2$). Das gleiche gilt für die Raphe-Echogenität (t-Test, $p > 0,2$).

In keiner der 4 Gruppen ergab sich eine Korrelation zwischen UPDRS-Asymmetrie-Score und der echogenen SN-Größe bzw. dem Grad der BR-Echogenität (jeweils $p > 0,2$) bei einzelner Betrachtung dieser Merkmale.

Es gab keine Korrelation zwischen größeren echogenen SN-Arealen und Dauer des IPS in den Gruppen D⁻PS⁺ und D⁺PS⁺, jedoch korrelierten größere SN-Areale in der Gruppe D⁺PS⁺ signifikant mit jüngerem Lebensalter bei Beginn des IPS (Spearman-Test, $r = -0,364$; $p = 0,014$). Noch stärker wurde die Korrelation bei alleiniger Betrachtung der D⁺PS⁺ Patienten, deren Depression vor motorischen Symptomen des IPS eingesetzt hatte ($r = -0,607$; $p = 0,036$) (Abb. 8).

Diese Korrelation fand sich aber nicht in der Gruppe D⁻PS⁺ ($p > 0,4$).

Abbildung 8: Korrelation zwischen echogenen SN-Größen und Lebensalter bei IPS-Krankheitsbeginn.



Nach bilateraler Messung wurde die größere der beiden SN-Flächen verwendet; zu sehen sind die Daten der IPS-Patienten ohne Depression (x), IPS-Patienten mit Depression nach IPS-Erkrankungsbeginn (leeres Quadrat) und IPS-Patienten, deren Depression der Erstmanifestation des IPS vorausging (schwarzes Quadrat).

Die echogene SN-Größe war negativ korreliert mit dem Lebensalter beim Ausbruch des IPS in der Gruppe aller depressiven IPS-Patienten (Spearman-Test, $r = 0,36$, $p = 0,014$) und das noch stärker bei alleiniger Betrachtung der IPS-Patienten mit Depression vor IPS-Beginn ($r = -0,61$; $p = 0,036$, durchgezogene Linie), aber nicht bei den IPS-Patienten mit Depression nach Beginn des IPS ($r = -0,28$; $p = 0,111$; unterbrochene Linie).

Es fand sich keine Korrelation zwischen echogenen SN-Größen und Alter bei IPS-Beginn in der Gruppe der IPS-Patienten ohne Depression ($p > 0,4$; gepunktete Linie).

Auch zwischen der Raphe-Echogenität und dem Lebensalter der Patienten, dem individuellen Alter bei Krankheitsbeginn oder der Dauer ihrer Parkinson-Erkrankung in den Gruppen D^+PS^+ und D^+PS^- ließ sich keine Korrelation feststellen.

Jedoch war bei jenen Patienten der Gruppe D^+PS^+ , die schon vor dem Beginn des IPS an Depression gelitten hatten, häufiger die Kombination aus reduzierter Raphe-Echogenität und deutlicher SN-Hyperechogenität festzustellen (58%) als bei den übrigen D^+PS^+ Patienten, deren Depression erst nach Einsetzen der IPS begannen (21%; Chi-Quadrat-Test, $p = 0,017$) (siehe Abb. 7), wohingegen die Häufigkeit der deutlichen SN-Hyperechogenität allein sich nicht unterschied ($p = 0,55$).

Die Kombination von reduzierter Raphe-Echogenität und deutlicher SN-Hyperechogenität war sogar noch seltener in der Gruppe D^+PS^+ (13%, $p = 0,001$) und konnte in der D^+PS^- Gruppe nicht gefunden werden.

Für die anderen Testergebnisse, klinischen Befunde sowie die Ergebnisse der Kurzanamnese ergab sich keine Beziehung zu hirsonographischen Befunden (Tabelle 11).

5. Diskussion

5.1. Bedeutung der TCS-Untersuchungen

5.1.1. TCS-Befunde der SN und ihre Interpretation

Die Ergebnisse der TCS-Untersuchung der SN unserer Patientengruppen D⁺PS⁺ und D⁺PS⁻ decken sich mit denen früherer Untersuchungen (Berg et al., 2001a; Walter et al., 2002a, 2003a, 2007c) und zeigen erwartungsgemäß die charakteristische, hirnparenchymsonographisch darstellbare Veränderung der SN bei idiopathischem Parkinson-Syndrom, die mit einem früheren Erkrankungsbeginn korreliert, sich aber im Krankheitsverlauf nicht verändert (Berg et al., 2001a, 2005; Walter et al., 2006, 2007b). Hierbei handelt es sich um eine TCS-spezifisch detektierbare Veränderung, da diese nicht mit der Neurodegeneration, wie sie durch SPECT-Untersuchungen an nigrostriatalen dopaminergen Neuronen gemessen wurde, übereinstimmt (Spiegel et al., 2006). Daher sollte die SN-Hyperechogenität bei IPS eher als morphologischer Marker für die Prädisposition der Erkrankung denn als Ausdruck der durch Zellverlust und /oder toxische Ablagerungen veränderten SN-Architektur aufgrund der fortschreitenden Erkrankung betrachtet werden.

Dies war der Grund für das Konzept dieser Arbeit, bei der die Möglichkeit der Frühdiagnose des IPS bei Personen mit Symptomen, die auch im Rahmen des prämotorischen IPS auftreten können (in diesem Fall Depression), mittels TCS und zusätzlichen klinischen Untersuchungen überprüft werden sollte.

Die Untersuchung und Auswertung der TCS-Daten unserer Arbeit zeigten, dass das Vorhandensein einer hyperechogenen SN, welche charakteristisch ist für IPS, auch mit erhöhter Häufigkeit bei Patienten mit Depression zu finden ist.

Bei den depressiven Patienten der Gruppe D⁺PS⁻ lag eine deutlich hyperechogene SN bei 40% vor gegenüber 13% in der Gruppe der Kontrollpersonen D⁺PS⁺. Im Rahmen dieser Arbeit kommt diese sonographisch detektierbare Anomalie also dreimal häufiger bei depressiven Individuen ohne IPS vor als bei gesunden Normalpersonen gleichen Alters. Das deckt sich mit dem durch epidemiologische Studien konstatierten Risiko von 2,2 bis 3,1 für depressive Patienten im Vergleich zu nicht-depressiven Individuen (Nilsson et al., 2001; Schuurman et al., 2002; Leentjens et al., 2003), später ein IPS zu entwickeln.

Dabei spielte der Schweregrad der Depression wie ermittelt durch den BDI und den HDRS nach unseren Ergebnissen genauso wenig eine Rolle wie die klinische Unterscheidung in MDD und ADDM.

Die untersuchten IPS-Patienten zeigten ebenfalls einen signifikanten Unterschied für das Vorhandensein einer deutlich hyperechogenen SN ($> 0,25 \text{ cm}^2$): unter den Patienten, die zusätzlich eine Depression hatten oder gehabt hatten (D⁺PS⁻) konnte bei 87% eine deutlich hyperechogene SN nachgewiesen werden im Vergleich zur Gruppe derer ohne Depression D⁺PS⁺ ($p = 0,04$).

Dies könnte darauf hindeuten, dass die deutlich hyperechogene SN in der TCS auch ein Risiko-Marker der Depression sein könnte, möglicherweise auch unabhängig von einem gleichzeitig bestehenden IPS.

In der Gruppe der IPS-Patienten mit Depression konnte eine signifikante Korrelation der hyperechogenen SN-Areale mit einem jüngeren Lebensalter bei Beginn des IPS gefunden werden. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Ergebnissen von Berg et al. (2001c, Walter et al., 2007a), die diese Korrelation bereits bei IPS-Kollektiven gefunden hatten, ohne dabei Unterscheidungen bezüglich des Vorhandenseins einer Depression zu machen. Die in unserer Arbeit errechnete Korrelation wurde sogar noch stärker bei ausschließlicher Betrachtung der Patienten, welche bereits vor den motorischen Symptomen des IPS an Depression gelitten hatten ($r = 0,607$; $p = 0,036$). Im Gegensatz dazu zeigte sich keinerlei Korrelation zwischen der sonographisch bestimmten SN-Größe und dem Lebensalter zu Beginn des IPS bei den Patienten ohne Depression (D⁺PS⁺).

Hieraus lässt sich die These stärken, dass IPS mit Depression eine Subform der Erkrankung darstellen könnte (Santamaria et al., 1986), oder dass das zusätzliche Vorliegen einer Depression das Risiko zur Erkrankung am IPS erhöht (Liebermann, 2006).

5.1.2. TCS-Befunde der Hirnstamm-Raphe (BR), die Kombination von SN- und BR-Anomalien und ihre mögliche Bedeutung

Auch eine reduzierte Hirnstamm-Raphe-Echogenität fand sich häufiger bei depressiven als bei nicht-depressiven Patienten, unabhängig vom IPS. Dies bestätigt die Befunde früherer Studien, dass eine reduzierte Raphe-Echogenität bei Patienten mit unipolarer Depression mit erhöhter Häufigkeit zu finden ist (Becker et al., 1997).

Hier zeigte sich ebenfalls eine signifikante Korrelation zum Auftreten einer Depression vor dem Beginn des IPS mit dem kombinierten Vorliegen von SN-Hyperechogenität und reduzierter Raphe-Echogenität. Es stellte sich heraus, dass Patienten der Gruppe D⁺PS⁺, die bereits vor IPS-Beginn an Depression gelitten hatten, zu 58% die kombinierte TCS-Abnormalität aufwiesen, wohingegen bei dem Teil der Gruppe D⁺PS⁺, welcher erst im Verlauf des IPS eine Depression entwickelt hatte, diese Kombination nur in 21% der Fälle feststellbar war (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,017$).

Innerhalb der Patientengruppen ohne eigenanamnestische oder aktuelle Depression war diese Kombination kaum (D⁻PS⁺, 13%, $p = 0,001$) bzw. bei den Kontrollpersonen (D⁻PS⁻) gar nicht zu finden.

Darüber hinaus war bei Patienten der Gruppe D⁺PS⁻ mit dem kombinierten Vorliegen von SN-Hyperechogenität und reduzierter Raphe-Echogenität wesentlich häufiger (73%) eine signifikante Rechts-zu-Links-Asymmetrie der UPDRS-Scores beider Körperseiten aufgefallen. Bei Patienten, die lediglich eine der TCS-Auffälligkeiten von SN oder BR zeigten, konnte keine Asymmetrie mittels UPDRS-III festgestellt werden.

Daraus ergeben sich erneut weitere Indizien für die These, dass IPS mit Depression einem eigenständigen pathogenetischen Pfad folgt, welcher möglicherweise dem der unipolaren Depression, zumindest zum Teil, gleichen könnte. Zudem könnte man aus diesem Teilergebnis schlussfolgern, dass die hirnparenchymsonographische Untersuchung von SN und BR eine höhere Spezifität zur möglichen Früherkennung des IPS haben könnte als die alleinige Betrachtung dieser Strukturen.

Der Vorhersagewert dieser TCS-Befunde für das spätere Auftreten eines IPS, ggf. auch in Kombination mit weiteren Frühmarkern eines IPS, kann nur mittels longitudinaler Untersuchungen beurteilt werden.

So könnten subtile motorische Veränderungen bzw. deren Progression bis hin zu parkinsonoiden Symptomen und zusätzlich auch die übrigen Symptome der prämotorischen Phase gezielt erfragt bzw. getestet werden.

Mit diesem Ziel wurde die hier untersuchte Kohorte von Patienten mit Depression (D⁺PS⁻) über 10 Jahre nachverfolgt. Die Ergebnisse der Follow-Up-Studie (s.u.) sind zur Publikation eingereicht.

Weiterhin wäre es besonders interessant, mit diesen Patienten die ersten neuroprotektiven Therapieansätze zu prüfen - zum einen um ein sich möglicherweise manifestierendes IPS zu stoppen oder zumindest aufzuhalten. In diesem Zusammenhang wurde bereits die ADAGIO-Studie erwähnt, bei der mögliche krankheitsmodifizierende Effekte durch die regelmäßige Einnahme von Rasagilin, einem MAO-B-Hemmer, beobachtet werden konnten (Olanow et al. 2009).

Neuartige Therapieansätze wurden bislang im Tiermodell erprobt, wie zum Beispiel eine Hemmung der Bildung von Lewy-Körperchen durch den Einsatz eines Eiweißaggregationsinhibitors namens anle 138b ([3-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-5-(3-Bromophenyl)-1H-Pyrazol], Wagner et al., 2013). In der erfolgreichen Weiterentwicklung eines solchen Konzepts könnte ein vielversprechender kurativer Therapieansatz liegen.

Hierdurch wird einmal mehr die herausragende Bedeutung einer frühzeitigen Diagnose des IPS, möglichst im prämotorischen Stadium deutlich, da dies das Zeitfenster ist, in dem neuroprotektive Maßnahmen oder Substanzen am effektivsten prozessmodifizierend wirken und Betroffene von diesen Modifikationen profitieren könnten.

Zum anderen gilt es, Patienten mit Depression eine adäquate und wirksame antidepressive Therapie zukommen zu lassen, die ihrer spezifischen Genese zufolge auch eine spezielle Therapie erfordern könnte.

So konnte in einer im Zusammenhang mit dieser Arbeit entstandenen weiteren Studie (Walter et al., 2007c) eine Beziehung zwischen reduzierter BR-Echogenität depressiver Patienten und ihrem Ansprechen auf antidepressive Therapie mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) festgestellt werden. Es zeigte sich, dass depressive Patienten, die hirnschichtsonographisch eine verminderte BR-Echogenität aufwiesen, signifikant häufiger positiv auf die Therapie mit SSRI ansprachen als depressive mit normaler BR in der TCS. Reduzierte BR-Echogenität indizierte SSRI-Responsivität mit einer Sensitivität von 70%, einer Spezifität von 88% und einem positiven

prädiktiven Wert von 88%. Andere Faktoren, wie Schweregrad oder klinische Klassifikation der Depression (ADDM oder MDD), Alter oder Geschlecht der Probanden hatten keinen Einfluss auf diese Beziehung.

Bei Depression kommt es zu einem diffusen Rückgang serotonerger Transporter-Bindungen innerhalb des dorsoventralen Teils des präfrontalen Cortex (Austin et al., 2002; Meyer et al., 2004). Die serotonerge Innervation dieses Hirnbereichs entspringt vornehmlich aus Neuronen der dorsalen Raphe. Es gibt Hinweise auf die Alteration des dorsalen Raphe-Nukleus bei Patienten mit schwerer depressiver Episode (MDD) und der damit im Zusammenhang stehenden verminderten Bindungs- und Transportmöglichkeit des Serotonins (Arango et al., 2001; Meltzer et al., 2004).

Somit ist die biochemisch-morphologische Verbindung zwischen Depression und Veränderung der Hirnstamm-Raphe immanent. Scheinbar gibt es jedoch keine direkte Beziehung zwischen der reduzierten BR-Echogenität in der TCS und dem Schweregrad einer Depression, wie bereits die unauffälligen sonographischen BR-Befunde von Patienten mit bipolar affektiven Störungen bei Becker et al., (1995) vermuten lassen. Vielmehr implizieren auch diese Ergebnisse, dass es sich beim Befund der reduzierten BR-Echogenität um den sonographisch sichtbaren Ausdruck der einer bestimmten Subform von Depression zugrunde liegenden Pathologie handelt (Walter et al., 2007c).

5.2. Mögliche Bedeutung der Korrelationen zwischen TCS-Befunden und Ergebnissen klinischer Tests

Wie bereits unter 5.1.2 erwähnt, konnten wir, die Motorik betreffend, eine besonders deutliche asymmetrische motorische Verlangsamung bei jenen Patienten feststellen, die die Kombination aus veränderter SN- und BR-Echogenität aufwiesen. War nur eine der untersuchten Hirnstrukturen sonographisch auffällig, ließen sich keine signifikante Unterschiede von UPDRS-Scores der rechten und linken Körperhälfte nachweisen.

Bei den Ergebnissen des „Tapping“-Tests war zu sehen, dass hier eine Beziehung zwischen motorischer Asymmetrie und der echogenen SN-Größe zu finden war: Patienten, deren SN hirnschallgraphisch vergrößert erschien, hatten signifikant häufiger asymmetrische Werte im Vergleich beider Hände im „Tapping“-Test.

Betrachtete man die Daten differenziert nach dem Alter der Probanden, wurde die Korrelation zur SN-Größe bei den Über-50-Jährigen noch stärker, während sie bei alleiniger Betrachtung der Unter-50-jährigen nicht mehr vorhanden war. Bei zusätzlich reduzierter Raphe-Echogenität war der Zusammenhang noch deutlicher ausgeprägt, unabhängig vom Alter.

Ganz ähnlich verhielt es sich mit dem H/T-Wort-Test (HTWT), auch hierbei korrelierte eine größere SN-Echogenität signifikant mit schlechteren Leistungen im HTWT, in dem es um geistige Flexibilität, Eloquenz und verbale Fluidität geht. Da der Test immer alterskorrigiert ausgewertet wird, ließ sich diese Korrelation bei alleiniger Betrachtung der Testwerte der Über-50-Jährigen noch verstärken, wohingegen sie in der Teilgruppe der Unter-50-jährigen nicht zu finden war.

Unabhängig vom Alter der Probanden erzielten diejenigen die schlechtesten Ergebnisse im HTWT, die zusätzlich zur vergrößerten SN-Echogenität noch eine reduzierte Raphe-Echogenität aufwiesen (s.o.). Eine Korrelation zu den Scores im BDI ließ sich nicht finden.

Diese Ergebnisse harmonisieren durchaus mit der Vorstellung, dass Individuen mit höherer SN-Echogenität mit größerer Wahrscheinlichkeit als andere Personen mit normaler SN-Echogenität sich bereits im prämotorischen Stadium eines IPS oder einer ähnlichen neurodegenerativen Veränderung befinden, die mit fortschreitendem Alter der Betroffenen zunehmend auch durch motorische Beeinträchtigung der motorischen Symmetrie und verbaler Fluidität in das klinische Vollbild der Erkrankung übergeht (Höppner et al., 2009).

Ebenso muss die bereits in den 1980er Jahren von Santamaria et al. formulierte These nochmals angesprochen werden, dass es sich bei IPS mit Depression um eine Subform des IPS handeln könnte.

Diese These lässt sich durch mehrere Ergebnisse unserer Arbeit stützen- die Tatsache, dass reduzierte BR-Echogenität bei IPS-Patienten ohne Depression nur selten vorkam, aber bei den Patienten mit Depression, unabhängig von IPS, besonders häufig.

Die nachgewiesenen Asymmetrien und überdurchschnittlich schlechten Punktwerte beim HTWT und die Assoziation der zeitlich dem IPS vorausgehenden Depression in der Eigenanamnese (letzteres betrifft nur Patienten der Gruppe D*PS+) bei Patienten mit sonographischem Kombinationsbefund von SN und BR sprechen einmal mehr für eine Subform des IPS oder auch der Depression. Es liegt nahe, von einer zum Teil gemeinsamen Wegstrecke des pathogenetischen Pfades auszugehen, die sich dann, in Abhängigkeit von individuellen Faktoren wie genetischer Disposition, Lebensbedingungen und – führung durch den Einfluss externer protektiver oder zusätzlich aggravierender Faktoren, scheidet: in Depression, die im Verlauf von Jahrzehnten in eine neurodegenerative, den Bewegungsapparat mitbetreffende Erkrankung mündet, bzw. in eine neurodegenerative Erkrankung, deren umfassendere Pathologie bereits zu Beginn noch weitere zerebrale Systeme in Mitleidenschaft zieht, weswegen eine depressive Symptomatik anderen Veränderungen weit vorangehen kann.

5.3. Frühdiagnose eines erhöhten IPS-Risikos bei Depressiven

Bisher gibt es nur wenige Veröffentlichungen über das nigrostriatale dopaminerge System bzw. möglicherweise hiermit in Verbindung stehender Symptome depressiver Patienten ohne IPS: Sprechstörungen bei Depressiven, die denen von Parkinson-Patienten ähnlich sind (Flint et al., 1993), gehäuftes Auftreten motorischer Verlangsamung bei Patienten mit Depression (Lemke et al., 1999, 2000) und die striatale Verminderung der Dichte dopaminerger Transporter bei Depressiven, wie sie in SPECT- Studien nachgewiesen wurde (Neumeister et al., 2001), legen eine Beeinträchtigung des nigrostriatalen dopaminergen Systems bei Depression nahe.

In einer MRT- Studie mit depressiven Individuen ohne IPS zeigten sich neuroanatomische Assoziationen zwischen dem ventrolateralen präfrontalen Cortex, dem orbitofrontalen Cortex und dem Striatum, welche allesamt in Verbindung mit dopaminergen Prozessen stehen. Veränderungen in diesen Bereichen scheinen eine Rolle zu spielen bei Alterationen des zerebralen „Belohnungssystems“ und der Ausprägung anhedonischer Symptome, wie sie diese Patienten aufwiesen (Tremblay et al., 2005).

Eine weitere Studie der vergangenen Jahre befasste sich mit depressiven Patienten, die auch motorische Verlangsamung im „Tapping“-Test zeigten und stellte bei diesen ein erhöhtes D2-Rezeptor-Bindungspotential im Putamen fest (Meyer et al., 2006), was auf ein präsynaptisches Dopamin-Defizit im Putamen schließen lässt. Asymmetrische Verlangsamung im Finger-Tapping könnte also mit vermindertem Dopamingehalt im Putamen zusammenhängen (Walter et al., 2013, im Druck). Andererseits findet sich ein verminderter Dopamingehalt im Putamen typischerweise bei 18 F-Dopa-PET- Untersuchungen im Frühstadium eines IPS (Oehmel et al., 2011).

Das gehäufte Auftreten einer erhöhten SN-Echogenität bei depressiven im Vergleich zu nicht-depressiven IPS-Patienten, wie wir es in dieser Arbeit vorfanden, könnte Ausdruck einer weiterreichenden Pathologie der mesolimbischen dopaminergen Neuronen sein.

So ließ sich bei den Patienten, deren Depression dem IPS vorausgegangen war, eine klare Korrelation zwischen größeren echogenen SN-Arealen und jüngerem Lebensalter bei Ausbruch des IPS feststellen. Eine ähnlich hohe Korrelation konnte bereits Parkin-Mutations-Trägern derselben Familie nachgewiesen werden (Walter et al., 2004b). Da die hirnonographisch sichtbare Alteration offenbar schon im frühen Erwachsenenalter vorhanden ist, könnte sie zu einer erhöhten Anfälligkeit für Depression führen- einem späteren IPS vorausgehend oder gar unabhängig davon (Walter et al., 2007d).

Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstützen diese Theorie. Demnach könnten TCS-Untersuchungen in Kombination mit anderen Risikomarkern an depressiven Individuen diejenigen herausfiltern, die gefährdet sind, ein IPS zu entwickeln.

Um zu klären, inwiefern TCS-Befunde bei der Detektion depressiver Patienten mit erhöhtem IPS-Risiko hilfreich sein können, wurden die TCS-Befunde der Patienten, die vor Beginn des IPS an Depression litten, mit denen verglichen, die erst nach Einsatz des IPS eine Depression bekamen oder gar keine hatten. Es stellte sich heraus, dass die Kombination aus deutlicher SN-Echogenität und reduzierter Raphe-Echogenität als charakteristisch gelten kann für die Patienten, die schon vor Beginn des IPS eine Depression hatten und dass diese Kombination von TCS-Anomalien bei depressiven Patienten ohne IPS signifikant assoziiert ist mit dem Vorhandensein von Links-zu-Rechts-Asymmetrie im UPDRS. Weder Schweregrad, Dauer, diagnostische Kategorie der Depression noch Geschlecht oder Alter hatten einen Einfluss auf die motorische Asymmetrie der depressiven Patienten ohne IPS.

Es ist bekannt, dass milde, subklinische motorische Asymmetrie und eingeschränkte verbale Fluidität dem Vollbild zur Diagnosestellung IPS um 10 bis 20 Jahre vorausgehen können (Lees et al., 1992; Dujardin et al., 1999; Ruprecht-Dorfler et al., 2007). Das gleiche gilt für das Auftreten von Depression im Zusammenhang mit IPS (Shiba et al., 2000). Da psychomotorische Verlangsamung häufig im Zusammenhang mit depressiven Erkrankungen einhergeht (Lemke et al., 1999, 2000), ist eine Demaskierung einer latenten motorischen Asymmetrie aufgrund der Depression möglich.

Zusammengefasst lässt sich aus den Ergebnissen dieser Arbeit ableiten, dass die Kombinationsuntersuchung depressiver Individuen mittels TCS und einem Teil der hier durchgeführten klinischen Tests durchaus die Wahrscheinlichkeit erhöhen könnten, die Diagnose IPS so früh wie möglich zu stellen.

Unseren Ergebnissen zufolge wäre die Verbindung aus hirnparenchymsonographischer Untersuchung von SN und BR mit Überprüfung auf eine motorische Asymmetrie (z.B. durch UPDRS-III, „Tapping“-Asymmetrie-Index) sowie die Durchführung des H/T-Wort-Tests mit der entsprechenden Korrelation zu den TCS-Befunden eine vielversprechende Kombination. Diese könnte aufgrund der grundsätzlichen Vorteile der TCS (hohe Verfügbarkeit der Geräte, geringer Kostenfaktor, keine relevanten Nebenwirkungen für den Untersuchten und damit beliebige Wiederholbarkeit) und der TCS-Spezifität der erhobenen SN- und BR-Befunde sowie dem relativ geringen Aufwand der Untersuchung von motorischer Asymmetrie und verbaler Fluidität auch zum Screening von Risikogruppen geeignet sein.

Hier bedarf es fundierter Follow-up-Studien, die den positiven prädiktiven Wert, Spezifität und Sensitivität und letztlich den Nutzen für Patient, Therapeut und Forschung dieser Kombinationsuntersuchung zur Frühdiagnose von (prämotorischem) IPS prüfen müssen. Erwähnt sei in diesem Zusammenhang unsere eigene, vor der Publikation stehende Follow-up-Studie, für die ein Teil der für diese Arbeit untersuchten Patienten mitwirkten.

Hier wurde eine diagnostische Basis-Batterie zusammengestellt unter der Hypothese, dass Individuen, bei denen sich mindestens zwei von vier vordefinierten Risikomarkern (positive Familienanamnese für IPS; Nichtraucher; Nicht-Kaffeetrinker; Obstipation) und zusätzlich mindestens zwei von vier diagnostischen Befunden (Score > 9 im UPDRS-III; motorische Asymmetrie; idiopathische Hyposmie; SN-Hyperechogenität) mit höherer Wahrscheinlichkeit ein definitives IPS entwickeln. Von der hier untersuchten Basis-Kohorte entwickelten insgesamt 3 Patienten ein definitives IPS im Verlauf von 10 Jahren.

Unseren Ergebnissen zufolge ließ sich das nachfolgende Auftreten eines IPS mit einer Sensitivität von 100%, einer Spezifität von 95% und einem positiven prädiktiven Wert von 60% voraussagen. Beim Vorhandensein von mind. fünf Risikomarkern lagen sowohl Sensitivität als auch Spezifität bei 100% (Walter et al., 2013).

6. Zusammenfassung

Das idiopathische Parkinson-Syndrom ist gekennzeichnet durch eine chronisch verlaufende Degeneration der dopaminergen Neuronen der SN, welche sich vordergründig durch Bewegungsstörung und – Einschränkung äußert, aber besonders in den ersten Dekaden der Erkrankung auch und vor allem zu pathologischen Alterationen der Psyche – insbesondere zu Depression-, der Kognition und des vegetativen Nervensystems führt. Die charakteristischen motorischen Symptome Tremor, Rigor und Akinese, die dann zur klinischen Diagnose IPS führen, treten oft erst Jahre bis Jahrzehnte später auf.

Bisher sind die Ursachen dieser Degeneration ebenso wie die Möglichkeiten einer kurativen Therapie noch nicht vollständig geklärt. Den Betroffenen droht im Verlauf der Erkrankung zunehmende Immobilisation und Behinderung. Diesen Prozess frühestmöglich aufzuhalten ist für die betroffenen Patienten von ebenso großem Interesse wie für die medizinische Forschung, weswegen der Bedarf nach diagnostischen Methoden zur Früherkennung des IPS in der prämotorischen Phase hoch ist.

Durch die Entwicklung der Hirnparenchymsonographie und ihrer Anwendung bei IPS-Patienten entdeckte man mit der hyperechogenen SN ein charakteristisches Merkmal, das sich bei 90-100% der IPS-Patienten finden lässt (Becker et al., 1995a; Berg et al., 2001a; Walter et al., 2004a).

Nur 1-2% der Personen über 60 Jahre entwickelt im weiteren Lebensverlauf eine klinisch diagnostizierbares IPS, aber neuropathologische Befunde deuten darauf hin, dass ca. 10% aller Personen über 60 Jahre präsymptomatische Stadien eines IPS erreichen, bei denen sich SN-Neurodegeneration und ihr neuropathologisches Korrelat in Form von Lewy-Körperchen nachweisen lassen (Fearnley et al., 1991). Diese Feststellung korrespondiert mit der Häufigkeit deutlicher SN-Hyperechogenität in der Normalbevölkerung. Obwohl sich die Zahl derer, die eine hyperechogene SN aufweisen, nicht mit zunehmendem Alter bei Erwachsenen ändert (Berg et al., 1999a), lassen sich doch bei älteren Patienten ohne vordiagnostizierte extrapyramidale Erkrankung, deren SN hyperechogen ist, häufigere und schwerere motorische Retardierungen bis hin zum Vollbild des IPS nachweisen als bei gleichaltrigen Personen mit normaler SN-Echogenität (Berg et al., 2001b). Auch in unserer Arbeit konnte diese Aussage bestätigt werden.

In zahlreichen PET und SPECT-Studien mit jungen, gesunden Erwachsenen konnte die Beziehung zwischen deutlicher SN-Hyperechogenität und subklinischer Schädigung des nigrostriatalen dopaminergen Systems aufgezeigt werden (Berg et al., 1999a, 2002; Sommer et al., 2004; Walter et al., 2004b). Somit scheint die TCS eine geeignete diagnostische Methode zu sein, um frühe Alterationen des dopaminergen Systems zu erfassen.

Zugleich ist seit fast einhundert Jahren der dokumentierte Zusammenhang zwischen IPS und dem überdurchschnittlich häufigen Auftreten von Depression bekannt: ca. 35% der IPS-Patienten leiden an Depression (Frisina et al., 2009) und in retrospektiven Untersuchungen wurde ein Risiko von 2,2 bis 3,1 für Depressive ermittelt, zu einem späteren Zeitpunkt an IPS zu erkranken (Nilson et al. 2001, Leentjes et al., 2003). Dies kann jedoch durchaus weitere 10 bis 20 Jahre dauern, während derer von einer stetigen Progression der kausal zugrunde liegenden Neurodegeneration auszugehen ist.

Dieser Zeitraum ist gleichzusetzen mit der prämotorischen Phase des IPS, während der noch weitere relativ unspezifische Symptome auftreten können (siehe 1.2., Tabelle 1). Derweil nimmt der Untergang der Neuronen jedoch einen exponentiellen Verlauf - wie bereits mehrere Studien zeigten, sind zum Zeitpunkt des Auftretens erster motorischer Symptome (durch die die Diagnose dann meist erst gestellt wird) bereits über 60% der dopaminergen Neuronen der SN degeneriert (Berg et al., 2006). Um Patienten zugänglich zu machen für zukünftig mögliche neuroprotektive Therapien ist dieser Zeitpunkt dann vielleicht zu spät.

Im Wissen um das prämotorische IPS-Frühsymptom Depression bzw. die häufige Komorbidität von IPS und Depression postulierten wir, dass bei Individuen mit Depression gehäuft früh detektierbare Risikomarker eines IPS auftreten.

Dies zugrunde legend untersuchten wir 55 depressive Personen (D⁺PS) mit Hirnparenchymsonographie und klinischen Tests und verglichen diese Befunde mit denen von 55 Kontrollpersonen (D⁻PS⁻) ohne Depression oder IPS und 45 IPS-Patienten mit Depression (D⁺PS⁺) sowie 45 IPS-Patienten, die zu keinem Zeitpunkt an Depression gelitten hatten (D⁻PS⁺).

Wir konnten eine erhöhte Häufigkeit von SN-Hyperechogenität bei depressiven Patienten ohne klinisch manifestes IPS feststellen, welche auf eine Affektion des nigrostriatalen Systems schließen lässt. Das für IPS charakteristische TCS-Merkmal war also bei depressiven Individuen dreimal häufiger als bei den Kontrollpersonen vorhanden. Zudem zeigte sich ebenfalls eine signifikante Korrelation zu den mittels UPDRS-III und „Tapping“-Tests eingeschätzten motorischen Abläufen: je größer das echogene SN-Areal, desto größere Asymmetrien von rechter zu linker Hand wurden deutlich.

Ähnliches galt für die sprachlich-kognitive Flexibilität, die wir durch den HTWT zu ermitteln versuchten: auch hier bestand eine signifikante Korrelation zwischen SN-Größe in der TCS und Reduktion der Sprachflüssigkeit.

Noch schlechter schnitten jene Probanden im motorischen Test und HTWT ab, bei denen eine zusätzliche Verringerung der Echogenität der Raphe nachweisbar war. Die Kombination aus beiden TCS-Anomalien fanden wir interessanterweise- wie auch die hypoechogene BR allein- vornehmlich unter den depressiven Probanden: sowohl die depressiven Patienten ohne IPS (D⁺PS⁻) als auch die mit IPS, und zwar insbesondere jene, die bereits vor der Diagnose IPS an Depression gelitten hatten, wiesen häufiger beide hirnparenchymsonographisch nachweisbaren Veränderungen auf, während sie in den anderen Gruppen kaum (D⁺PS⁺) bis gar nicht vorkamen (D⁻PS⁻).

Unter diesen Individuen (D⁺PS⁻) gab es auch signifikant häufiger motorische Asymmetrien im UPDRS zu verzeichnen als unter all den anderen, die nicht nachweislich an IPS litten.

Daraus lässt sich schließen, dass das kombinierte Vorhandensein von SN-Hyperechogenität und verminderter Raphe-Echogenität bei depressiven Individuen aufgrund der vorliegenden Daten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines IPS im späteren Leben anzuzeigen scheint.

Hinsichtlich der diagnostischen Kategorien der Depression ließen sich keine wesentlichen Unterschiede der TCS-Befunde feststellen. Auch durch die klinischen Tests zur Einschätzung der Schwere der Depression und kognitiver Beeinträchtigung im Sinne von Demenz waren keine zusätzlichen Erkenntnisse zu gewinnen.

Daraus lässt sich folgern, dass nicht das klinische Bild oder die Schwere der Depression Aufschluss über eine mögliche Vulnerabilität für IPS geben, sondern die TCS-Untersuchung, ergänzt durch oben genannte Tests, ein geeignetes Instrument ist zur Durchführung von Screenings bei Risikopatienten darstellt.

7. Ausblick

Es bedarf weiterer, longitudinaler Studien zur Bestätigung der Annahme, dass die Kombination von SN-Hyperechogenität und reduzierter BR-Echogenität tatsächlich mit einem deutlich erhöhten Risiko für ein späteres IPS einhergeht. Zudem ist zu untersuchen, ob die Kombination der TCS mit weiteren, nichtinvasiv erfassbaren Frühindikatoren die Vorhersage eines späteren IPS verbessert.

Nachuntersuchungen solcher Patienten über Jahre hinweg könnte nicht nur wissenschaftliche Bedeutung haben, sondern eventuell auch frühzeitige Therapieoptionen durch neuentwickelte neuroprotektive Medikamente ermöglichen, um den Einsatz des IPS solange wie möglich hinauszuzögern. Des Weiteren würde die Auswahl der Antidepressiva erleichtert (SSRI, s.o.) und nicht zuletzt dem Patienten Klarheit darüber verschafft, worin der Ursprung seiner affektiven Störung liegt.

Eine eigene Studie zum Zehn-Jahres-Follow-up steht aktuell vor der Publikation.

Weiterhin wäre ein Screening mit Erfassung dieser TCS-Merkmale in Risikopopulationen eine vielversprechende Möglichkeit, mit Hilfe der betroffenen Individuen weitere Untersuchungen zum Klären der Ursache des IPS zu unternehmen. Für die Suche nach neuen kurativen Therapien wird es essentiell sein, homogene Studienkohorten zu definieren, wofür die Charakterisierung mittels der von uns beschriebenen TCS-Veränderungen in besonderer Weise geeignet sein dürfte.

8. Literaturverzeichnis

1. Abkevich, V.; Camp, N.J.; Hensel, C.H.: Predisposition locus for major depression at chromosome 12q22-12q23.2. *American Journal of Human Genetics* 2003; 73: 1271-81
2. Alex, K.D.; Yavanian, G.J.; McFarlane, H.G.; Pluto, C.P.; Pehek, E.A.: Modulation of dopamine release by striatal 5-HT_{2C} receptors. *Synapse* 2005; 55: 242-251
3. American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. American Psychiatric Press 1994, Washington D.C.
4. Arango, V.; Underwood, M.D.; Boldrini, M.; Tamir, H.; Kassir, S.A.; Hsiung, S. et al.: Serotonin 1A receptors, serotonin transporter binding and serotonin transporter mRNA expression in the brainstem of depressed suicide victims. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25: 892-903
5. Arango, V.; Underwood, M.D.; Mann, J.J.: Fewer pigmented locus coeruleus neurons in suicide victims: preliminary results. *Biological Psychiatry* 1996; 39: 112-20
6. Austin, M.C.; Whitehead, R.E.; Edgar, C.L.; Janosky, J.E.; Lewis, D.A.: Localized decrease in serotonin transporter- immunoreactive axons in the prefrontal cortex of depressed subjects committing suicide. *Neuroscience* 2002; 114: 807-815
7. Baxter, L.R. Jr.; Schwartz, J.M.; Phelps, M.E.; Mazziotta, J.C.; Guze, B.H.; Selin, C.E.; Gerner, R.H.; Sumida, R.M.: Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Archives of Genetic Psychiatry* 1989; 46: 243-250
8. Baxter, L.R. jr.; Schwarz, J.M.; Phelps, M.E.: Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Archives of Genetic Psychiatry* 1989; 46: 243-250
9. Beck, A.T.; Ward, C.H.; Mendelson, M.; Mock, J.; Erbaugh, J.: An inventory for measuring depression. *Archives of Genetic Psychiatry* 1961; 11: 597-604
10. Becker, G.; Becker, T.; Struck, M.; Lindner, A.; Burzer, K.; Retz, W. et al.: Reduced echogenicity of brainstem raphe specific to unipolar depression: a transcranial color-coded real-time sonography study. *Biol Psychiatry* 1995b; 38: 180-184
11. Becker, G.; Berg, D.; Francis, M.; Naumann, M.: Evidence for disturbances of copper metabolism in dystonia. From the image towards a new concept. *Neurology* 2001; 57: 2290-2294
12. Becker, G.; Griewing, B.: Untersuchungstechniken. In: Bogdahn, U.; Becker, G.; Schlachetzki, F. (Hrsg): *Echosignal verstärker und transkraniale Farbduplex-Sonographie*. Berlin, Wien: Blackwell Wiss.-Verl., 1998: 219-231
13. Becker, G.; Seufert, J., Bogdahn, U.; Reichmann, H.; Reiners, K.: Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography. *Neurology* 1995a; 45: 182-184
14. Becker, G.; Struck, M.; Bogdahn, U.; Becker, T.: Echogenicity of the brainstem raphe in patients with major depression. *Psychiatry Res[Neuroimaging]*1994; 55:75-84
15. Becker, T., Becker, G.; Seufert, J.; Hofmann, E.; Lange, K.W.; Naumann, M.; Lindner, A.; Reichmann, H.; Riederer, P.; Beckmann, H.; Reiners, K.: Parkinson's disease and depression: evidence for an alteration of the basal limbic system detected by transcranial sonography. *Jour Neurol, Neurosurg, Psychiatry* 1997; 63: 590-596
16. Behnke, S.; Berg, D.; Naumann, M.; Becker, G.: Differentiation of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes by transcranial ultrasound. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 423-425
17. Berg, D. ; Becker, G.; Zeiler, B. et al. Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound. *Neurology* 1999a; 53: 1026-1031

18. Berg, D. ; Godau, J.; Walter, U.: Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurol* 2008; 7:1044-55
19. Berg, D. : Marker for a preclinical diagnosis of Parkinson´s disease as a basis for neuroprotection. *Journal of Neural Transmission Suppl* 2006; 71: 123-32
20. Berg, D.; Jabs,B.; Merschdorf, U.; Beckmann, H.; Becker,G.: Echogenicity of the substantia nigra determined by transcranial ultrasound correlates with severity of parkinsonian symptoms induced by neuroleptic therapy. *Biol Psychiatry* 2001c; 50: 463-467
21. Berg, D.; Merz, B.; Reiners, K.; Naumann, M.; Becker, G.: Five-year follow-up study of hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson´s disease. *Movement Disorder* 2005; 20: 383-5
22. Berg, D.; Roggendorf, W.; Schroder, U.; Klein, R.; Tatschner, T.; Benz, P. et al.: Echogenicity of the substantia nigra: association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury. *Arch Neurol* 2002; 56: 13-7
23. Berg, D.; Siefker, C.; Becker, G.: Echogenicity of the substantia nigra and its relation to clinical findings. *Journal of Neurology* 2001a; 248: 684-689
24. Berg, D.; Siefker, C.; Ruprecht-Dorfler, P.; Becker, G.: Relationship of substantia nigra echogenicity and motor function in elderly subjects. *Neurology* 2001b; 56: 13-17
25. Berg, D.; Supprian, T.; Hofmann, E.; Zeiler, B.; Jager, A.; Lange, K.W., et al.: Depression in Parkinson´s disease: brainstem midline alteration on transcranial sonography and magnetic resonance imaging. *J Neurol* 1999b; 246: 1186-93
26. Berland, L.L.; Bryan, C.R.; Sekar, B.C.; Moss, C.N.: Sonographic examinations of the adult brain. *J Clin Ultrasound* 1988; 16: 337-345
27. Brown, R.G.; MacCarthy, B.; Gotham, A.M.; Der, G.J.; Marsden, C.D.: Depression and disability in Parkinson´s disease: a follow-up of 132 cases. *Psychological Medicine* 1988; 18; 49-55
28. Cantello, R.; Aguggia, M.; Gilli,M.; Delsedime, M.; Chiardo-Cutin, I.; Riccio, A.; Mutani, R.: Major depression in Parkinson´s disease and the mood response to intravenous methylphenidate: possible role of the “hedonic” , dopamine synapse. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1989; 52: 724-731
29. CIPS-Collegium Internationale Psychiatriae Salarum. Rating scales for psychiatry. Weinheim, Basel: Beltz European Edition 1990
30. Cummings, J.L.: Depression and Parkinson´s disease: a review. *American Journal of Psychiatry* 1992; 149: 443-454
31. De Rijk, M.C.; Launer, L.J.; Berger, K. et al.: Prevalence of Parkinson´s disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology* 2000; 54: 21-3
32. Dexter, David T.; Jenner, Peter; Schapira, Anthony H.V.; Marsden, C. David: Alterations in Levels of Iron, Ferritin, and other Trace Metals in Neurodegenerative Diseases Affecting the Basal Ganglia. *Annals of Neurology, Supplement to Vol. 32, 1992; 94-100*
33. Dickinson, D.W. ; Anderton, B.; Morris, H. et al.: International Medical Workshop covering progressive supranuclear palsy, multiple system atrophy and corticobasal degeneration. *Mov Disorder* 2001; 16: 382-395
34. Double, K.L. ; Gerlach, M.; Youdim, M.B.; Riederer, P.: Impaired iron homeostasis in Parkinson´s disease. *J Neural Transm* 2000; 60 (Suppl): 37-58
35. Dujardin, K.; Duhamel, A.; Becquet, E.; Grunberg, C., Defebvre, L.; Destee, A.: Neuropsychological abnormalities in first degree relatives of patients with familial Parkinson´s disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 323-328
36. Elbaz, Alexis; Clavel, Jaqueline; Rathouz, Paul J.; Moisan, Frédéric; Galanoud, Jean-Philippe; Delemotte, Bernard; Alpérovitch, Annick; Tzourino, Christophe: Professional Exposure to Pesticides and Parkinson´s Disease. *Annals of Neurology* 2009; 66: 494-504

37. Eggert, K.; Oertel, W.H.; Reichmann, H. et al.: Deutsche Gesellschaft für Neurologie; Leitlinien zur extrapyramidal motorischen Störungen: Parkinson-Syndrome - Diagnostik und Therapie. E-Pub 9/2012 und Thieme Verlag Stuttgart 9/2012
38. Fahn S.; Elton R.L.: Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn, S.; Marsden, C.D.; Goldstein, M. et al.: Recent developments in Parkinson's disease II. Erstaufgabe New York Macmillan; 1987, Seite 153-63
39. Fearnley, J.M.; Lees A.J.: Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991; 114: 2283-301
40. First, M.B.; Spitzer, R.L.; Gibbon, M.; Williams, J.B.W.: Structured clinical interview for DMS-IV axis I disorders, clinical version (SCID-CV). American Psychiatric Press 1996, Washington D.C.
41. Flint, A.J.; Black, S.E.; Campbell-Taylor, I.; Gailey, G.F.; Levinton, C.: Abnormal speech articulation, psychomotor retardation, and subcortical dysfunction in major depression. *Journ Psychiat Res* 1993; 27 (3): 309-319
42. Folstein, M.F.; Folstein, S.E.; McHugh, P.R.: "Mini-Mental-State": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12:189-198
43. Frentzel-Beyme B.: Als die Bilder laufen lernten oder Die Geschichte der Ultraschalldiagnostik. *Hamburger Ärzte blatt* 10/2005; 446 – 450
44. Frisina, P.G.; Haroutunian, V.; Libow, L.S.: The neuropathological basis for depression in Parkinson's disease. *Par kinsonism Related Disorders* 2009; 15 (2): 144-8
45. Furuhashi, H.: New evolution of transcranial tomography (TCT) and transcranial color Doppler tomography (TCDT). *Neurosonology* 1989; 1: 8-15
46. Gaenslen, A., Unmuth, B., Godau, J., Liepelt, I., Di Santo, A.; Schweitzer, K.J.; Gasser, T.; Machulla, H.J.; Reimold, M.; Marek, K.; Berg, D.: The specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a prospective blinded study. *Lancet Neurol* 2008; 7(5): 417-24
47. Gelb D.J.; Oliver E.; Gilman S.: Diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Arch. Neurol.* 1999; 56: 33-9
48. Glaser, M.; Weber, U.; Hinrichs, H. ; Niehaus, L.: Neuroimaging of midbrain structures with different phased-array ultrasound systems. *Klinische Neurophysiologie* 2006; 37: 165-68
49. Goodwin, F. K.; Murphy, D.L.; Brodie, H.K.H.; Bunney, W.E.: L-dopa, catecholamines and behavior: a clinical and biochemical study in depressed patients. *Biological Psychiatry* 1970; 2: 341-366
50. Hamilton, M.: Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967; 6: 278-296
51. Haehner, A.; Boesveldt, S.; Berendse H.W. et al: Prevalence of smell loss in Parkinson's disease- a multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15: 490-494
52. Hietanen, M.; Teravainen, H.; Tsui, J.K. et al.: The pegboard as a measurement of parkinsonian deficits. *Neurology* 1987; 37 (Suppl): 266. Abstract.
53. Hoepfner, J.; Prudente-Morrissey, L.; Herpertz, S.C.; Benecke, Reiner; Walter, U.: Substantia nigra hyperechogenicity in depressive subjects relates to motor asymmetry and impaired word fluency. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 259: 92-97
54. Huber, S.J.; Paulson, G.W.; Shuttleworth, E.C.: Relationship of motor symptoms, intellectual impairment and depression in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1988; 51: 855-858
55. Hughes A.J.; Daniel S.E.; Kilford L.; Lees A.J.: Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinic-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurosurg. Psychiatry* 1992; 55: 181-4
56. Jahanshahi, M.; Ardouin, C.M.; Brown, R.G.; Rothwell, J.C.; Obeso, J.; Albanese, A.; Rodriguez-Oroz, M.C.; Moro, E., Benabid, A.L.; Pollak, P.; Limousin-Dowsey, P.: The impact of deep brain stimulation on executive function in Parkinson's disease. *Brain* 2000; 123: 1142-1154

57. Kamphuisen, H.A.; Somer, J.C.; Osterbaan, W.A.: Two-dimensional echoencephalography with electronic sector scanning. Clinical experiences with a new method. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1972; 35: 912-918
58. Kapur, S.; Mann, J.J.: Role of the dopaminergic system in depression. *Biological Psychiatry* 1992; 32: 1-17
59. Kessler, R.C.; Berglund, P.; Demler, O.: National Comorbidity Survey Replication. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003; 289: 3095-105
60. Kish, S.J.; Shannak, K.; Hornykiewicz, O.: Uneven patterns of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine* 1988; 318: 876-80
61. Klimek, V.; Stockmeier, C.; Overholser, J.; Meltzer, H.Y.; Kalka, S.; Dilley, G.: Reduced levels of norepinephrine transporters in the locus coeruleus in major depression. *Journal of Neuroscience* 1997; 17: 8451-8
62. Kostic, V.S.; Djuricic, B.M.; Covickovic-Sternic, N.; Bumbasirevic, L.; Nikolic, M.; Mrsulja, B.B.: Depression and Parkinson's disease: possible role of serotonergic mechanisms. *Journal of Neurology* 1987; 234: 94-96
63. Lange, K.W.; Paul, G.M.; Naumann, M.; Gsell, W.: Dopaminergic effects on cognitive performance in patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 1995; 46: 423-432
64. Leentjes, Albert F.G.; Van den Akker, Marjan; Metsmakers, Job F.M.; Lousberg, Richel; Verhey, Frans R.J.: Higher Incidence of Depression Preceding the Onset of Parkinson's Disease: A Register Study. *Movement Disorders* 2003. Vol. 18, No. 4: 414-418
65. Lees, A.J.: When did Ray Kennedy's Parkinson's disease begin? *Mov Disord* 1992; 7: 110-116
66. Lemke, M.R.; Ceballos-Baumann, A.O.: Depression bei Parkinson-Patienten: diagnostische, pharmakologische und psychotherapeutische Aspekte. *Deutsches Ärzteblatt* 2002; Jg.99; 40: 2625-2632
67. Lemke, M.R.; Koethe, N.H.; Schleidt, M.: Timing of movements in depressed patients and healthy controls. *J Affect Disord* 1999; 56: 209-214
68. Lemke, M.R.; Wendorff, T.; Mieth, B.; Buhl, K.; Linnemann, M.: Spatiotemporal gait patterns during over ground locomotion in major depression compared with healthy controls. *J Psychiatr Res* 2000; 34: 277-283
69. Levin, B. E.; Llabre, M.M.; Weiner, W.J.: Parkinson's disease and depression: psychometric properties of the Beck Depression Inventory. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 1401-1404
70. Lezak, M.D.: *Neuropsychological assessment*. Oxford University Press 1995, New York
71. Lieberman, A.: Depression in Parkinson's disease-a review. *Acta Neurologica Scandinavica* 2006; 113: 1-8
72. Marin, R.S.; Biedrzycki, R.C.; Firinciogullari, S.: Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Research* 1991; 38: 143-62
73. Masuhr, K.; Neumann, M.: *Neurologie, MLP-Lehrbuch*. Georg Thieme-Verlag, 1989, Stuttgart
74. Mayberg, H.S.; Starkstein, S.E.; Sadzot, B.; Preziosi, T.; Andrezejewski, P.L.; Dannals, R.F.; Wagner, H.N. Jr.; Robinson, R.G.: Selective hypometabolism in the inferior frontal lobe in depressed patients with Parkinson's disease. *Annals of Neurology* 1990; 28: 57-64
75. Mayeux, R.; Stern, Y.; Cote, C.; Williams, J.B.: Altered serotonin metabolism in depressed patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1984; 34: 642-646
76. Mayeux, R.; Stern, Y.; Rosen, J.; Leventhal, J.: Depression, intellectual impairment and Parkinson's disease. *Neurology* 1981; 31: 645-650
77. Mayeux, R.; Stern, Y.; Sano, M.; Williams, J.B.; Cote, L.J.: The relationship of serotonin to depression in Parkinson's disease. *Movement disorder* 1988; 3: 237-244
78. Mayeux, R.; Stern, Y.; Williams, J.B.; Cote, L.; Frantz, A.; Dyrenfurth, I.: Clinical and biochemical features of depression in Parkinson's disease. *American Journal of Psychiatry* 1986; 143: 756-759

79. Meltzer, C.C.; Price, J.C.; Mathis, C.A.; Butters, M.A.; Ziolkowski, S.K.; Moses-Kolko et al.: Serotonin 1A receptor binding and treatment response in late-life depression. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 2258-2265
80. Merello, M.: Non-motor disorders in Parkinson's disease. *Rev Neurol*. 2008 Sep 1-15; 47(5): 261-70
81. Meyer, J.H.; Houle, S.; Sagrati, S.; Carella, A.; Hussey, D.F.; Ginovart, N. et al.: Brain serotonin transporter binding potential measured with carbon 11-labeled DASB positron emission tomography: effects of major depressive episodes and severity of dysfunctional attitudes. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 1271-1279
82. Meyer, J.H.; Mc Neely, H.E.; Sagrati, S. et al.: Elevated putamen D (2) receptor binding potential in major depression with motor retardation: an [¹¹C] raclopride positron emission tomography study. *Am J Psychiat* 2006; 159: 1594-1602
83. Nagatsu, T.; Yamaguchi, T., Rahman, M.K.: Catecholamine-related enzymes and the bipterin cofactor in Parkinson's disease and related extra-pyramidal diseases. *Advanced Neurology* 1984; 40: 467-73
84. Naumann, M.; Becker, G.; Toyka, K.V.; Supprian, T.; Reiners, K.: Lenticular nucleus lesion in idiopathic dystonia detected by transcranial sonography. *Neurology* 1996; 47: 1284-1290
85. Neumeister, A.; Willeit, M.; Praschak-Rieder, N., Asenbaum, S.; Stastny, J.; Hilger, E.; Pirker, W.; Konstantinidis, A.; Kasper, S.: Dopamine transporter availability in symptomatic depressed patients with seasonal affective disorder and healthy controls. *Psychol Med* 2001; 31: 1467-1473
86. Nicola, S. M.; Malenka, R.C.: Modulation of synaptic transmission by dopamine and norepinephrine in ventral but not dorsal striatum. *Journal of Neurophysiology* 1998; 79: 1768-76
87. Nilsson, F.M.; Kessing L.V.; Bolwig, T.G. : Increased Risk of developing Parkinson's disease for patients with major affective disorder: a register study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2001: 380-386
88. O'Sullivan, S. S.; Williams, D.R.; Gallagher, D.A.; Massey, L.A.; Silveira-Moriyama, L.; Lees, A.J.: Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: a clinicopathological study. *Movement Disorder* 2008; 23(1): 101-6
89. Oehme, L.; Perick, M.; Beuthien-Baumann, B. et al.: Comparison of dopamine influx constant and activity ratio of striatum and occipital brain with 18-F-dopa brain PET in normal controls and patients with Parkinson's disease. *Euro J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 1550-1559
90. Olanow, C.W.; Rascol, O.; Hauser, R.; Feigin, P.D.; Jankovic, J.; Lang, A.; Langston, W.; Melamed, E.; Poewe, W.; Stocchi, F.; Tolosa, E.: A double-blind, delayed trial of rasagiline in Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine* 2009; 361: 1268-78
91. Oldfield, R. C. : The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologica* 1971; 9: 97-113
92. Patrick, H. T. ; Levy, D.M.: Parkinson's disease: a clinical study of 146 cases. *Archives of Neurological Psychiatry* 1922; 7: 711-720
93. Postert, T.; Lack, B.; Kuhn, W.: Basal ganglia alterations and brain atrophy in Huntington's disease depicted by transcranial real time sonography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 457-462
94. Quik, M.; Perez, X. A. ; Bordia, T.: Nicotine as a potential neuroprotective agent for Parkinson's disease. *Mov Disorders* 2012; 27 (8): 947-57
95. Reitan, R. M.: Validity of the trail making test as an indication of organic brain damage. *Percept Mot Skills* 1985; 8:271-276
96. Remy, P.; Doder, M.; Lees, A.; Turjanski, N.; Brooks, D.: Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* 2005; 128: 1314-1322
97. Riederer, P.; Rausch, W.D. et al.: Transition metals, ferritin, glutathione, and ascorbic acid in Parkinsonian brains. *J Neurochem* 1989; 52: 515-520

98. Rogers, D.; Lees, A.J.; Smith, E.; Trimble, M.; Stern, G.M.: Bradyphrenia in Parkinson's disease and psychomotor retardation in depressive illness: an experimental study. *Brain* 1987; 110: 761-776
99. Ruprecht-Dorfler, P.; Klotz, P.; Becker, G.; Berg, D.: Substantia nigra hyperechogenicity correlates with subtle motor dysfunction in tap dancers. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13: 362-364
100. Santamaria, J. ; Tolosa, E.; Valles, A.: Parkinson's disease with depression: a possible subgroup of idiopathic parkinsonism. *Neurology* 1986; 36: 1130-1133
101. Sawle, G. V.: The detection of preclinical Parkinson's disease: what is the role of positron emission tomography? *Neurology* 1993; 43: 697-700
102. Schuurman, A.G.; Van den Akker, M.; Ensink, K.T.J.L.; Metsemakers, J.F.M.; Knottnerus, J.A.; Leentjes, A.F.G.; Buntinx, F.: Increased Risk of Parkinson's disease after depression: a retrospective cohort study. *Neurology* 2002; 58: 1501-1504
103. Schweitzer, K.J.; Hilker, R.; Walter, U.; Burghaus, L.; Berg, D.: Substantia nigra hyperechogenicity as a marker of predisposition and slower progression in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2006; 21(1): 94-98
104. Shiba, M., Bower, J. H.; Maraganore, D.M.; McDonnell, S.K.; Peterson, B.J.; Ahlskog, J.E.; Schaid, D.J.; Rocca, W.A.: Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord* 2000; 15: 669-677
105. Sobin, C.; Mayer, L.; Endicott, J.: The motor agitation and retardation scale: a scale for the assessment of motor abnormalities in depressed patients. *J Neuropsychiatry Clin Neuroscience* 1998; 10: 85-92
106. Sofic, E.; Riederer, P.; Heinsen, H. et al.: Increased iron (III) and total iron content in post-mortem substantia nigra of parkinsonian brain. *J Neurol Transm* 1988; 74: 199-205
107. Sommer, U., Hummel, T., Cormann, K., Mueller, A.; Frasnelli, J., Kropp, J.; Reichmann, H.: Detection of presymptomatic Parkinson's disease: combining smell tests, transcranial sonography, and SPECT. *Movement Disorders* 2004; Vol.19, No.10: 1196-1202
108. Sonsalla, P. K. ; Wong, L.Y.; Harris, S.L.; Richardson, J.R.; Khobahy, I.; Li, W.; Gadad, B.S.; German, D.C.: Delayed caffeine treatment prevents nigral dopamine neuron loss in a progressive rat model of Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2012; 234 (2): 482-487
109. Spiegel, J. ; Hellwig, D.; Mollers, M.O.; Behnke, S.; Jost, W.; Fassbender, K. et al.: Transcranial sonography and [123I]FP-CIT SPECT disclose complementary aspects of Parkinson's disease. *Brain* 2006; 129: 1188-93
110. Spielberger, C.D.; Gorsuch, R.L.; Lushene, R.E.: State-Trait Anxiety Inventory: Manual for State-Trait Anxiety Inventory 1970; Palo Alto, CA: Consulting Psychologist Press
111. Starkstein, S.E., Preziosi, T.J.; Forrester, A.W.; Robinson, R.G.: Specificity of affective and autonomic symptoms of depression in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53:869-873
112. Starkstein, S.E.; Rabins, P.V. ; Berthier, M.L.; Cohen, B.J.; Folstein, M.F.; Robinson, R.G.: Dementia of depression among patients with neurological disorders and functional depression. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 1989; 1; 263-268
113. Tadaiesky, M.T.; Dombrowski, P.A.; Figueiredo, C.P.; Cargin-Ferreira, E.; Da Cunha, C.; Takahashi, R.N.: Emotional, cognitive and neurochemical alterations in a premotor stage model of Parkinson's disease. *Neuroscience* 2008; 156 (4): 830-40
114. Taylor, A. E.; Saint-Cyr, J.A.; Lang, A.E.; Kenny, F.T.: Parkinson's disease and depression: a critical re-evaluation. *Brain* 1986; 109: 279-292
115. Tremblay, L. K. ; Naranjo, C.A.; Graham, S.J.; Hermann, N.; Mayberg, H.S.; Hevenor, S. et al. Functional neuroanatomical substrates of altered reward processing in major depressive disorder revealed by a dopaminergic probe. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 1228-1236

116. Van Praag, H. M. ; Korf, J.; Lakke, J.P.W.F.; Schut, T.: Dopamine metabolism in depressions, psychoses and Parkinson's disease: the problem of the specificity of biological variables in behavioural disorder. *Psychological medicine* 1975; 5: 138-145
117. Videbech, P. : MRI findings in patients with affective disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1997; 96: 157-168
118. Videbech, P. : PET measurements of brain glucose metabolism and blood flow in major depressive disorder: a critical review. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2000; 101: 11-20
119. Vingerhoets, F.J.; Schulzer, M.; Calne, D.B., Snow, B.J.: Which clinical sign of Parkinson's disease best reflects the nigrostriatal lesion? *Ann Neurol* 1997; 41: 58-64
120. Wagner, J.; Ryazanov, S.; Leonov, A.; Levin, J.; Shi, S.; Schmidt, F., Prix, C. et al.: Anle 138b: a novel oligomer modulator for disease-modifying therapy of neurodegenerative diseases such as prion and Parkinson's disease. *Acta neuropathologica* 2013, Epub.
121. Walter, U., Behnke, S.; Eyding, J.; Niehaus, L.; Postert, T.; Seidel, G.; Berg, D.: Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: state of the art. *Ultrasound in Med. & Biol.* 2006; 33(1): 15-25
122. Walter, U.; Benecke, R.; Dressler, D.: Hirnparenchym-Sonographie bei Bewegungsstörungen. *Nervenheilkunde* 2002; 21: 58-63
123. Walter, U.; Dressler, D.; Benecke, R.: Differential findings on brain parenchyma sonography in tauopathies and synucleinopathies. *Ann Neurol* 2003b; 54 (Suppl 7): 41
124. Walter, U.; Dressler, D., Probst, T; Wolters, A.; Abu-Mugheisib, M.; Wittstock, M., Benecke, R.: Transcranial brain sonography findings in discriminating between parkinsonism and idiopathic Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2007b; 64(11): 1635-40
125. Walter, U., Dressler, D.; Wolters, A.; Wittstock, M.; Benecke, R.: Transcranial brain sonography findings in clinical subgroups of idiopathic Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2007a; 22(1): 48-54
126. Walter, U.; Dressler, D.; Wolters, A. et al.: Sonographic discrimination of corticobasal degeneration vs progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2004 a; 63: 504-509
127. Walter, U., Heilmann, R.; Kaulitz, L.; Just, T.; Krause, B.J.; Benecke, R.; Thome, J.; Hoepfner, J.: Prediction of Parkinson's disease subsequent to severe depression: a ten-year follow-up study. 2013 , vor der Veröffentlichung stehend
128. Walter, U.; Hoepfner, J., Prudente-Morrissey, L.; Horowski, S.; Herpertz, S.C.: Parkinson's disease- like midbrain sonography abnormalities are frequent in depressive disorders. *Brain* 2007d; 130 (Pt 7): 1799-1807
129. Walter, U.; Klein, C. ; Hilker, R., et al.: Brain parenchyma sonography detects preclinical parkinsonism. *Movement Disorder* 2004 b; 19: 1445-1449
130. Walter, U.; Niehaus, L.; Probst, T.; Benecke, R.; Meyer, B.U.; Dressler, D.: Brain parenchyma sonography discriminates Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes. *Neurology* 2003a; 60: 74-7
131. Walter, U.; Prudente-Morrissey, L.; Herpertz, SC; Benecke, R.; Hoepfner, J. : Relationship of brainstem raphe echogenicity and clinical findings in depressive states. *Psychiatry Res* 2007c; 155: 67-73
132. Walter, U.; Wittstock, M.; Benecke, R.; Dressler, D. : Substantia nigra echogenicity is normal in non-extrapyramidal cerebral disorders but increased in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission* 2002; 109: 191-6
133. Zilles, Karl; Rehkämper, Gerd: Funktionelle Neuroanatomie: Lehrbuch und Atlas. 3. Auflage 1998, Springer Verlag; 283-289
134. Zimmermann, P.; Fimm, B.: A computerized neuropsychological assessment of attention deficits. Freiburg, Germany: Institute of Psychology, University of Freiburg, 1989

9. Publikationsliste

Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind veröffentlicht worden in:

- Walter, U.; **Prudente-Morrissey, L.**; Herpertz, SC; Benecke, R.; Hoepfner, J. : Relationship of brainstem raphe echogenicity and clinical findings in depressive states. *Psychiatry Res* 2007; 155: 67-73
- Walter, U.; Hoepfner, J., **Prudente-Morrissey, L.**; Horowski, S.; Herpertz, S.C.: Parkinson's disease- like midbrain sonography abnormalities are frequent in depressive disorders. *Brain* 2007d; 130 (Pt 7): 1799-1807
- Hoepfner, J.; **Prudente-Morrissey, L.**; Herpertz, S.C.; Benecke, R.; Walter, U. : Substantia nigra hyperechogenicity in depressive subjects relates to motor asymmetry and impaired word fluency. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2009; 259: 92-97
- Walter, U., Heilmann, R.; **Kaulitz, L.**; Just, T.; Krause, B.J.; Benecke, R.; Thome, J.; Hoepfner, J.: Prediction of Parkinson's disease subsequent to severe depression: a ten-year follow-up study. 2013, zur Publikation eingereicht

10. Thesen zur Dissertation

1. Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) ist eine chronisch-progredient verlaufende neurodegenerative Erkrankung, deren Ursache noch nicht vollständig aufgeklärt ist. Bekannt ist, dass ein Zusammenspiel aus Umweltfaktoren, genetischer Veranlagung und Lebensgewohnheiten bereits im frühen Krankheitsstadium zu einer progressiven Degeneration von Neuronen der Substantia nigra führt, die nach einem prämotorischen Stadium im Verlauf die charakteristischen motorischen Symptome bedingt.
2. Bereits viele Jahre vor Auftreten der motorischen Kardinalsymptome Tremor, Rigor und Akinesie, die dann zur Diagnose führen, können unspezifische neuropsychologische und vegetative Symptome auftreten, die Leidensdruck bis hin zur Hospitalisierung schaffen. Das häufigste neuropsychologische Frühsymptom eines IPS ist die Depression, welche selbst eine heterogene psychiatrische Krankheitsentität darstellt. Studien der letzten Jahrzehnte kamen zu dem Ergebnis, dass das Risiko eines Patienten mit Depression, an IPS zu erkranken, zwei- bis dreifach erhöht ist. Hierbei ist jedoch nicht abschließend geklärt, ob es sich bei der Depression tatsächlich um ein Frühsymptom des IPS handelt oder um einen für das IPS prädisponierenden Risikomarker. Einige Autoren postulieren eine durch Depression gekennzeichnete, eigenständige Subform des IPS.
3. Da zum Zeitpunkt des Auftretens motorischer Symptome bereits ca. 60% der nigrostriatalen dopaminergen Neurone degeneriert sind, liegt die Vermutung nahe, dass Krankheitsprogression und –aggravation möglicherweise zu verlangsamten wären, wenn neuroprotektive Therapien bereits im prämotorischen Stadium zum Einsatz kämen. Auch spezifische physio- und psychotherapeutische sowie psychopharmakologische Maßnahmen könnten gezielter zum Einsatz kommen. Daher ist die Möglichkeit zur frühzeitigen Detektion eines IPS durch bildgebende Verfahren und adjuvante Testbatterien von großem medizinischen Interesse.
4. Die transkranielle Hirnparenchymsonographie (TCS) hat sich in den letzten Jahren etabliert als bildgebende Methode mit komplementärem Informationsgewinn im Vergleich zu CT oder MRT bei neurodegenerativen Bewegungsstörungen, bei denen es zur Akkumulation von Eisen oder Kupfer in tiefen Hirnstrukturen kommt und dort die Echogenität erhöht. Die als „Hyperechogenität“ bezeichnete Veränderung der Substantia nigra in der TCS findet sich bei über 90% der IPS-Patienten, so dass sie als charakteristisch zu bezeichnen ist.
5. Eine Reduktion der Echogenität der Hirnstamm-Raphe, konsekutiv als „Hypoechogenität“ bezeichnet, konnte in unabhängigen TCS-Studien gehäuft bei depressiven Individuen gefunden werden.
6. In dieser Arbeit zeigte sich für depressive Patienten ohne IPS (n= 55) bei 40%, für IPS-Patienten ohne Depression (n= 45) bei 69%, für IPS-Patienten mit Depression (n=45) bei 87% der Probanden eine deutliche Hyperechogenität der Substantia nigra (SN) gegenüber der Kontrollgruppe (n= 55) mit 13%. Depressive Patienten ohne IPS wiesen somit gegenüber Kontrollpersonen mit dreifach erhöhter Häufigkeit eine hyperechogene Substantia nigra auf. Reduzierte Raphe-Echogenität fand sich häufiger in den Gruppen von depressiven Patienten mit IPS (38%) bzw. ohne IPS (53%) als bei denen ohne Depression (16%; 9%). Die Kombination von Substantia-nigra-Hyperechogenität und reduzierter Raphe-Echogenität war häufiger bei den Patienten mit IPS, unabhängig von Depression (jeweils 56%).
7. Größere echogene SN-Areale korrelierten in dieser Arbeit signifikant mit einem höheren Asymmetrie-Index im „Finger-Tapping“-Test ($r = 0,37$; $p = 0,009$), insbesondere bei den über 50-jährigen Patienten. Unabhängig vom Alter war diese Korrelation stärker bei zusätzlich bestehender reduzierter Raphe-Echogenität ($r = 0,40$; $p = 0,045$) als bei Patienten mit normaler Raphe-Echogenität ($p = 0,08$).
8. Es ließ sich eine signifikante Korrelation von größeren Substantia-nigra-Arealen mit schlechterer Leistung im H/T-Wort-Test nach Alterskorrektur feststellen ($r = -0,42$; $p = 0,013$), die sich stärker bei den über 50-Jährigen zeigte. Unabhängig vom Alter der Patienten war auch diese Korrelation stärker bei jenen, die zudem reduzierte Raphe-Echogenität aufwiesen ($r = -0,51$; $p = 0,044$) als bei denen mit normaler Raphe-Echogenität ($p = 0,72$).
9. Aus der Gruppe der depressiven Probanden ohne IPS zeigten diejenigen häufiger motorische Asymmetrien, gemessen als Differenzen zwischen UPDRS-Scores der linken und rechten Körperhälfte, die die Kombination aus deutlich hyperechogener SN und reduzierter Raphe-Echogenität aufwiesen (73%), als Patienten ohne diese

TCS- Auffälligkeiten (39%; $p = 0,046$).

Bei einzelner Betrachtung dieser TCS-Auffälligkeiten ergab sich keine Korrelation zum UPDRS-Asymmetrie-Score.

10. Größere Substantia-nigra-Areale korrelierten bei IPS-Patienten in unserer Studie signifikant mit jüngerem Lebensalter bei Beginn des IPS ($r = -0,364$; $p = 0,014$). Noch stärker wurde diese Korrelation bei alleiniger Betrachtung der depressiven Patienten mit IPS, deren Depression vor Beginn des IPS eingesetzt hatte ($r = -0,607$; $p = 0,036$). Unter diesen Patienten war auch die Kombination aus reduzierter Raphe-Echogenität und hyperechogener SN häufiger festzustellen (58%) als bei den depressiven IPS-Patienten, deren Depression erst nach Beginn des IPS auftrat (21%; $p = 0,017$). Unter den IPS-Patienten ohne Depression war die Kombination der TCS-Merkmale selten (13%; $p = 0,001$) und konnte in der alterskonformen Kontrollgruppe nicht gefunden werden.
11. Die Ergebnisse unserer Arbeit sprechen dafür, dass die Kombination aus TCS-Untersuchung von Substantia nigra und Hirnstamm-Raphe mit motorischen und neuropsychologischen Tests dazu beitragen könnte, depressive Patienten mit einem erhöhten Risiko eines nachfolgenden IPS frühzeitig zu detektieren. Eine Langzeit-Verlaufsbeobachtung unserer hier charakterisierten Kohorte wurde auf den Weg gebracht.

11. Anhang

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1:** Übersicht prämotorischer Frühsymptome des IPS
- Tabelle 2:** Depressive Symptome bei IPS- Patienten im Gegensatz zu Depression im Rahmen affektiver Störungen
- Tabelle 3:** Demographische Daten der untersuchten Patienten
- Tabelle 4:** Einschlusskriterien für Patientengruppe D⁺PS⁻
- Tabelle 5:** Ausschlusskriterien für Patientengruppe D⁺PS⁻
- Tabelle 6:** Demographische Daten und Scores klinischer Tests der depressiven Patienten D⁺PS⁻
- Tabelle 7:** Anamnestiche Erhebung bei Patientengruppe D⁺PS⁻
- Tabelle 8:** Normal- und pathologische Werte für TCS- Befunde in der Mittelhirnebene
- Tabelle 9:** Normal- und pathologische Werte für TCS-Befunde in der Thalamusebene
- Tabelle 10:** Ergebnisse der TCS der medianen Raphe, der SN, der Nuclei caudatus und lentiformes bei allen untersuchten Probanden-Gruppen
- Tabelle 11:** Demographische Daten und klinische Test- Scores der depressiven, nicht-parkinsonoiden Patienten D⁺PS⁻ mit normaler und hyperechogener SN zum Zeitpunkt der TCS

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1:** Schematische Darstellung der Schnittebenen bei standardisierter Sonografie des Hirnparenchyms
- Abb. 2:** MRT- und TCS- Bildgebung identischer axialer Mittelhirn- Schnitte von 4 Personen zur Abklärung der Diagnose IPS
- Abb. 3:** Diagramm der mittels TCS detektierten Häufigkeit von deutlicher SN-Hyperechogenität bei allen untersuchten Probanden
- Abb. 4:** Diagramm der Häufigkeitsverteilung reduzierter Echogenität der Hirnstamm-Raphe in der TCS der untersuchten Probanden
- Abb. 5:** Korrelation zwischen echogener SN-Größe bei depressiven Patienten und Rechts- zu- Links- tapping-Asymmetrie- Index, errechnet durch Division des größeren durch den kleineren Wert der beiden Hände
- Abb. 6:** Korrelation zwischen echogener SN-Größe mit Depression (D⁺PS⁻) und Leistung im Sprachflüssigkeitstest (H/T-Wort-Test)
- Abb. 7:** Diagramm der Häufigkeit des kombinierten Auftretens deutlicher SN-Hyperechogenität und reduzierter Raphe-Echogenität
- Abb. 8:** Korrelation zwischen echogener SN-Größe und Lebensalter bei IPS-Beginn

Danksagung

Selbstständigkeitserklärung

Lebenslauf

