

Universität
Rostock



Traditio et Innovatio

Sonographie der Hirnnerven bei Gesunden und Parkinson – Patienten

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität Rostock

vorgelegt von

Panagiota Tsiberidou

aus Bietigheim-Bissingen

Rostock, 2021

Gutachter:

Prof. Dr. med. Uwe Walter, Universität Rostock, Klinik und Poliklinik für Neurologie

Prof. Dr. med. Robert Mlynski, Universität Rostock, Klinik und Poliklinik für HNO

PD Dr. med. habil. David Weise, Asklepios Fachklinikum Stadtroda für Neurologie

Jahr der Einreichung: 2020

Jahr der Verteidigung: 2021

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Allgemeine Einführung.....	1
1.2 Das idiopathische Parkinson-Syndrom	2
1.3 Das vegetative Nervensystem	4
1.3.1 Das enterische Nervensystem	5
1.3.2 Das sympathische Nervensystem.....	6
1.3.3 Das parasympathische Nervensystem	7
1.3.4 N. vagus – Der „Ruhenerv“	8
1.4 Anatomie der Nerven.....	8
1.4.1 N. vagus	8
1.4.2 N. accessorius	11
1.4.3 N. phrenicus.....	12
2. Problemstellung	13
3. Patienten und Methoden	15
3.1 Zusammensetzung der Studienprobe.....	15
3.2 Klinische Beurteilung	15
3.3 Herzfrequenzvariabilität	20
3.4 Hochauflösender Ultraschall.....	21
3.5 Statistische Analyse.....	24
4. Ergebnisse	25
4.1 N. vagus	25
4.2 N. accessorius	25
4.3 N. phrenicus	26
4.4 Vergleich von IPS-Patienten und Kontrollprobanden.....	28
5. Diskussion	31
6. Zusammenfassung	36
7. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	37
8. Literaturverzeichnis.....	38

Anhang

Thesen.....	45
Publikationsliste	47

Abkürzungsverzeichnis

CCA	- A. carotis communis
CSA	- <i>Cross Sectional Area</i> (Querschnittsfläche)
EKG	- Elektrokardiogramm
ELISA	- <i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
EMG	- Elektromyografie
HR-US	- <i>High Resolution Ultrasound</i> (hochauflösender Ultraschall)
IPS	- Idiopathisches Parkinson-Syndrom
JV	- Vena jugularis
LEV	- M. levator scapulae
MDS-UPDRS	- <i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale der Movement Disorder Society</i>
MP	- Morbus Parkinson
MSA	- Multisystematrophie
Ncl	- Nucleus
PDNMSQ	- <i>Non Motor Symptoms Questionnaire and Scale for Parkinson's Disease</i>
RAAS	- Renin-Angiotensin-System
RMSSD	- <i>Root Mean Square of the Successive Differences</i>
SCAL	- Musculus scalenus
SCM	- Musculus sternocleidomastoideus
SN	- Substantia nigra
ULF	- <i>Ultra Low Frequency</i>
VLF	- <i>Very Low Frequency</i>
WHO	- <i>World Health Organisation</i>

1. Einleitung

1.1 Allgemeine Einführung

Der N. vagus (deutsch; „umherschweifender Nerv“) ist der wichtigste Nerv des Parasympathikus. Bei vielen neurodegenerativen, metabolischen und entzündlichen Erkrankungen wird der Nerv mitbeeinflusst. Funktionsstörungen des parasympathischen Systems spielen auch eine Rolle bei verschiedenen psychischen Erkrankungen, etwa dem sog. *Burnout*-Syndrom. So wurde postuliert, dass Stress unter anderem durch eine chronische Dysbalance von Sympathikus und Parasympathikus entstehen kann (Schnack 2012).

Eine mögliche Beteiligung des N. vagus bei neurodegenerativen Erkrankungen des Gehirns ist erst in den letzten 10 Jahren Gegenstand der Forschung geworden. Ob der N. vagus beim Fortschreiten des idiopathischen Parkinson-Syndroms morphologische Veränderungen aufweist, untersuchen wir unter anderem in unserer Studie.

Bei bestimmten Erkrankungen mit Beteiligung des peripheren Nervensystems, wie der amyotrophen Lateralsklerose oder der diabetischen Neuropathie, konnte bereits mittels Ultraschallbildgebung (Sonographie) eine leichte bis mäßige Atrophie des N. vagus festgestellt werden (Grimm et al. 2015a; Tawfik et al. 2017).

Um zu untersuchen, ob der N. vagus auch bei Parkinson-Patienten Merkmale einer Atrophie aufweist, haben wir zuerst sonographische Normwerte der Querschnittsflächen des N. vagus, des N. accessorius und des N. phrenicus im mittleren Halsbereich bei gesunden Probanden ermittelt. Anschließend haben wir in einer teils geblindeten Studie bei Parkinson-Patienten und altersentsprechenden Gesunden die Querschnittsflächen dieser Nerven verglichen.

Für die Feststellung und Erkennung der Atrophie peripherer Nerven ist der hochauflösende Ultraschall die Methode der ersten Wahl (Grimm et al. 2015a; Tawfik et al. 2017; Giovagnorio und Martinoli 2001; Cartwright et al. 2008; Kessler et al. 2008).

Mit dieser Methode lassen sich die Nerven präzise lokalisieren. Dies kann genutzt werden zur Vermeidung von Schäden bei ultraschall-gezielten invasiven Therapieverfahren, zur Lokalisierung von Zielstrukturen bei der Injektion von Therapeutika, und auch zur Messung der Nervendurchmesser zur Beurteilung entzündlicher oder neurodegenerativer Erkrankungen (Walter 2019; Joeng et al. 2016; Walter und Dressler 2014).

In der Pathophysiologie des idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS) spielt die Akkumulation von alpha-Synuclein, einem löslichen Transportprotein, im Gehirn eine wichtige Rolle (Stefanis 2012).

Eine der Funktionen des alpha-Synucleins ist die Regulation der Dopaminausschüttung, die bei dem IPS gestört ist. Nicht nur im Gehirn, sondern auch im N. vagus und im N. accessorius konnten Pathologien dieses Moleküls bei IPS-Patienten nachgewiesen werden (Nakamura et al. 2016). Das alpha-Synuclein im N. vagus stammt möglicherweise aus dem enterischen Nervensystem. Gemäß dieser Hypothese steigt das mutierte alpha-Synuclein mittels eines aktiven retrograden Transports im N. vagus auf und erreicht somit den Ncl. dorsalis nervi vagi im unteren Hirnstamm (Del Tredici und Braak 2016). Diese Hypothese wird durch Befunde gestützt, die zeigen, dass Patienten mit Zustand nach trunkulärer subdiaphragmatischer Vagotomie ein geringeres Risiko für ein späteres IPS haben (Svensson et al. 2015; Liu et al. 2017). Da bei der Vagotomie die beiden Hauptstämme des N. vagus, der Truncus vagalis anterior und posterior, im Bereich der unteren Speiseröhre durchtrennt werden, kann gemäß dieser Hypothese das alpha-Synuclein nicht mit dem N. vagus in den Hirnstamm transportiert werden und dort Schäden anrichten (Holmqvist et al. 2014). Abnormes (phosphoryliertes) alpha-Synuclein wurde in sämtlichen Abschnitten des N. vagus entdeckt (Mu et al. 2013).

Inwiefern das alpha-Synuclein den neurodegenerativen Prozess triggert, ist allerdings noch nicht vollständig aufgeklärt.

1.2 Das idiopathische Parkinson-Syndrom

Das IPS ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung weltweit und bislang noch nicht heilbar. Das IPS ist ein hypokinetisch-hypertones Syndrom mit den motorischen Kardinalsymptomen Bradykinese, Rigor, Tremor und posturaler Instabilität. Die Bradykinese beginnt in den frühen Krankheitsstadien mit einer Verlangsamung rasch-repetitiver Bewegungen und ist im fortgeschrittenen Stadium u.a. charakterisiert durch die Hemmung, eine Bewegung zu initiieren oder zu beenden. Dies führt schließlich zu dem charakteristischen gebeugten, kleinschrittigen Gangbild mit reduzierter Mitbewegung der Arme. Die Mimik ist zunehmend reduziert und schließlich starr und ausdruckslos. Zudem begleiten vielfältige nicht-motorische Symptome das Krankheitsbild,

insbesondere vegetative Störungen und eine Beeinträchtigung von Kognition und Affekt. Auf zellulärer Ebene findet sich in der Substantia nigra (SN) ein Untergang dopaminerg nigrostriataler Neuronen. Der motorikfördernde Signalweg in den Basalganglien wird dadurch weniger aktiviert, was zu einer Bewegungsarmut führt. In den absterbenden Zellen der Substantia nigra akkumulieren die Lewy-Körperchen, die das aggregierte mutierte alpha-Synuclein enthalten.

Das IPS, wie auch die Lewy-Körperchen-Demenz und die Multisystematrophie zählen zu den alpha-Synucleinopathien. Die Synucleinopathien bezeichnen eine Gruppe neurodegenerativer Erkrankungen mit intrazellulären Ablagerungen von unlöslich fehlgefaltetem alpha-Synuclein in den Nervenpopulationen. Das Molekül bildet normalerweise Membrankanäle und ist unter anderem für die Dopaminausschüttung zuständig. Es kommt zu einer intrazellulären Aggregation des fehlgefalteten alpha-Synucleins, das wahrscheinlich toxisch auf die dopaminergen Neuronen der Substantia nigra wirkt. In der Folge wird oxidativer Stress verstärkt und dieser kann bis zum anschließenden Zelltod führen. Das fehlgefaltete alpha-Synuclein ist in verschiedenen Hirnregionen beim IPS nachweisbar. Es wurde bereits gezeigt, dass die Pathologie im Gehirn einen aufsteigenden Verlauf nimmt, beginnend im Riechkolben und im dorsalen Vaguskern, und in späteren Stadien schließlich die Hirnrinde einbezieht (Braak et al. 2003).

Die Konzentrationsabnahme von (normalem) alpha-Synuclein im Liquor cerebrospinalis ist ein Marker für das IPS. Eine umfassende Studie mittels ELISA-Technik legte nahe, dass die alpha-Synucleinkonzentration beim IPS, bei der Lewy-Körperchen-Demenz und bei der Multisystematrophie im Vergleich zu anderen neurodegenerativen Erkrankungen deutlich reduziert ist (Mollenhauer et al. 2011).

Eine symptomatische Therapie des IPS ist nur medikamentös oder bei zunehmender Erkrankung mit stereotaktischen Operationen, wie tiefer Hirnstimulation, möglich. Der chronische Verlauf führt vor allem bei älteren Patienten zu zunehmender Immobilisation und Pflegebedürftigkeit, weshalb ein möglichst früher Beginn mit einer neuroprotektiven Therapie einen positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf verspricht. Daher ist eine frühe Diagnosestellung umso wichtiger.

Bevor die motorischen Symptome durch den Verlust nigrostriataler dopaminerg Neuronen auftreten, kommt es Jahre bis Jahrzehnte vorher zu unspezifischen nichtmotorischen Symptomen. Schon in dieser Phase kommt es zu Veränderungen tiefer Hirnstrukturen. Zum Zeitpunkt des Eintretens der typischen motorischen Symptome des

IPS sind bereits bis zu 66% der dopaminergen Neuronen in der Substantia nigra verloren gegangen (Laucius et al. 2020). Bisher konnte man bei bestimmten Risikopopulationen, wie z.B. bei Personen mit Hyposmie oder Depression, mittels spezieller Screeningverfahren, ein individuell erhöhtes Risiko einer späteren IPS-Manifestation bestimmen (Heinzel et al. 2018).

Bislang ist unklar, ob man mit der Ultraschalldiagnostik, einer nichtinvasiven Methodik, anhand der Atrophie des N. vagus auch schon in Frühstadien ein mögliches IPS diagnostizieren kann.

1.3 Das vegetative Nervensystem

Das vegetative Nervensystem steuert lebenswichtige Funktionen, wie beispielsweise die Regulation von Herzschlag, Atmung, Verdauung, Wachstum, Stoffwechsel, Ausscheidung, Wärme- und Energiehaushalt.

Man untergliedert das vegetative Nervensystem in das enterische sowie in das sympathische und parasympathische Nervensystem.

Das enterische Nervensystem ist das System des Magen-Darm-Traktes, welches vollkommen selbstständig arbeitet, jedoch von Signalen des Sympathikus und Parasympathikus beeinflusst wird. Die letzten beiden wirken als zwei Gegenspieler, sie arbeiten als gegenseitige Ergänzung. Die meisten Erfolgsorgane werden von beiden Systemen versorgt, andere, wie die Nebennieren oder die Schweißdrüsen, werden rein sympathisch innerviert. Sowohl der Sympathikus als auch der Parasympathikus werden durch zwei hintereinander geschaltete Neuronenstränge versorgt. Die Kerne der ersten Neuronen liegen im Hirnstamm und im Seitenhorn des Rückenmarks, die zweiten liegen in den Erfolgsorganen. Der parasympathische Teil ist im gesamten Körper verteilt, im Halbereich und im Kreuzbein (**Abb. 1**). Dabei ist der wichtigste Nerv der N. vagus. Es wird das Herz-Kreislaufsystem mit Blutdruck, Herzfrequenz und Herzminutenvolumen reguliert, zudem werden die Atemfrequenz und Atemtiefe, die Magen-Darmpassage mit den Funktionen des Pankreas, der Milz, der Leber und der Niere gesteuert. Der Gegenspieler Sympathikus wird aktiviert, wenn der Körper unter Alarmbereitschaft sein muss. Die Signalübertragung des Sympathikus erfolgt durch die Neurotransmitter Adrenalin und Noradrenalin, beim Parasympathikus wird dies durch Acetylcholin übernommen.

1. Einleitung

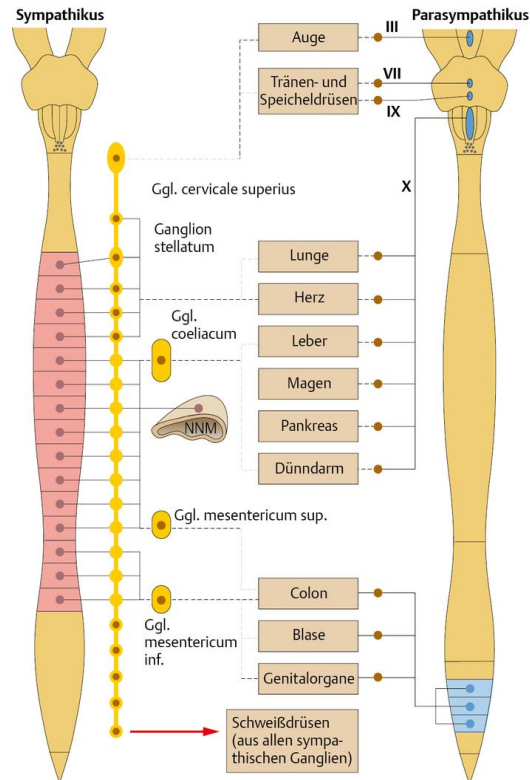


Abb. 1: Verschaltung des vegetativen Nervensystems

Die präganglionären parasympathischen Fasern ziehen in die organnahen Ganglien der Erfolgsorgane. Die präganglionären sympathischen Fasern werden rückenmarksnah umgeschaltet. Die sympathischen Fasern im Nebennierenmark werden direkt im Organ umgeschaltet (Schünke 2009).

1.3.1 Das enterische Nervensystem

Das enterische Nervensystem ist ein komplexes Nervengeflecht, das gelegentlich auch als „zweites Gehirn“ oder „Bauchhirn“ bezeichnet wird, da es relativ komplexe Leistungen erbringen kann. Es durchzieht fast den kompletten Gastrointestinaltrakt und enthält etwa die gleiche Anzahl von Neuronen wie das Rückenmark. In seinen Aufgabenbereich gehört die Regulation der Darmmotilität, des Ionentransports und der damit verbundenen Sekretion, der Absorption und des Blutflusses im gastrointestinalen Bereich. Es gibt zwei Nervengeflechte, die in der Darmwand eingebettet sind, der Plexus myentericus und der Plexus submucosus. Der Plexus myentericus, der zwischen Längs- und Ringmuskulatur liegt, steuert primär die Muskulatur des Darms, der Plexus submucosus übernimmt die Steuerung der Resorption und Absorption der Mukosa. Das enterische Nervensystem wird durch den Sympathikus und den Parasympathikus beeinflusst. Es funktioniert auch isoliert und kann ohne äußere Innervation

arbeiten, ist andererseits aber modulierbar durch zentralnervöse Einflüsse (Gekle 2010; Schünke 2009).

1.3.2 Das sympathische Nervensystem

Die präganglionären Neuronen des sympathischen Nervensystems liegen in den Seitenhörnern des Zervikal-, Thorakal- und Lumbalmarks. Über die Vorderhörner verlassen die Axone als Spinalnerv das Rückenmark und vereinigen sich zum Ramus communicans albus, um letztendlich in das Grenzstrangganglion zu ziehen. Die einzelnen Ganglien können über intersegmentale Axone kommunizieren, bevor die Signale nach peripher bzw. zentral weitergeleitet werden. Die Umschaltung von dem ersten auf das zweite Neuron kann entweder in den Grenzstrangganglien, den prävertebralen Ganglien, in organnahen Ganglien oder in den Organen selbst erfolgen. Für die Blutgefäße werden die sympathischen Fasern im Grenzstrangganglion umgeschaltet, gehen durch den Ramus communicans griseus und ziehen zum Nervus spinalis. Für die Eingeweide ziehen die sympathischen Fasern durch das Grenzstrangganglion und schalten organnah oder prävertebral um (Ganglion coeliacum, mesentericum superius und inferius mit Plexus hypogastricus superius, Ganglion cervicale superius) (**Abb. 2**).

Für das Nebennierenmark werden die Fasern direkt im Organ umgeschaltet (**Abb. 1**) (Schünke 2009).

Die Hormondrüse entspricht einer modifizierten postganglionären Faser.

Typische Wirkungen des Sympathikus sind die Steigerung der Herztätigkeit und des Blutdrucks, die Erweiterung von Pupillen und Bronchien und die Veränderung der Schweißdrüsensekretion.

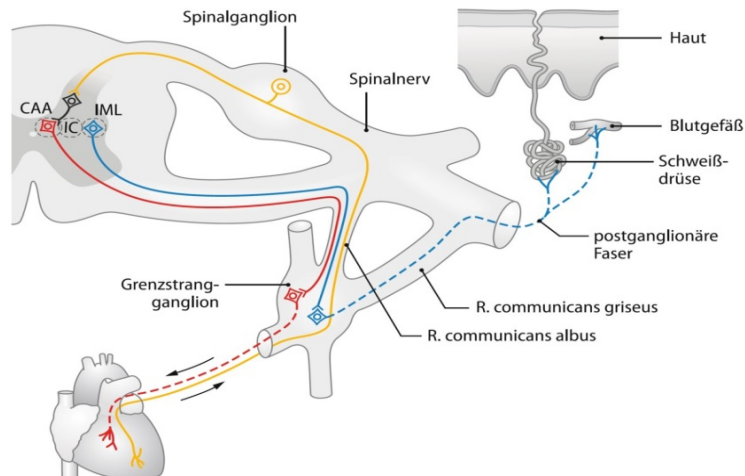


Abb. 2: Spinale Verschaltung des Sympathikus

Präganglionäre sympathische Efferenzen (blau) ziehen durch den R. communicans albus in das paravertebrale Ganglion, werden dort synaptisch umgeschaltet und verlassen das Ganglion, indem sie über den R. communicans griseus zu den Erfolgsorganen ziehen. Der andere Teil der Axone (rot) zieht durch das Grenzstrangganglion zum prävertebralen Ganglion und versorgen die viszerale Organe. Die afferenten Fasern (gelb) gehen von der Peripherie aus und schalten sich im Spinalganglion um (Gekle 2010).

1.3.3 Das parasympathische Nervensystem

Die präganglionären Neuronen des Parasympathikus liegen im Hirnstamm in den Hirnnervenkernen III, VII, IX, X und im sakralen Rückenmark in Höhe S2-S4. Die Umschaltung auf die postganglionären Neuronen erfolgt in den Kopfganglien oder in den Effektororganen selbst. Die Axone verlaufen über die o.a. Hirnnerven bzw. den N. splanchnicus pelvici zu den organnahen Ganglien (Kopfregion: Ganglion ciliare, pterygopalatinum, submandibulare und oticum). Kraniale Erfolgsorgane sind die inneren Augenmuskeln, Tränen- und Speicheldrüsen. Die Thorax- und Bauchorgane bis zum Cannon-Böhm-Punkt an der linken Kolonflexur versorgt der N. vagus. Der sakrale Teil S2-S4 (N. splanchnicus pelvici) innerviert den Enddarm ab Colon ascendens, die Harnblase und die Genitalorgane (**Abb. 1**).

Die Aktivierung des Parasympathikus bewirkt u.a. die Senkung der Herzrhythmickeit, die Verengung der Pupillen, die Anregung der Verdauung und der Darmperistaltik sowie die Steigerung der Hautdurchblutung.

1.3.4 N. vagus – Der „Ruhenerv“

Der Vagusnerv ist ein langer, sich nach kaudal verzweigender Nerv, der unsere Organe vom Gehirn über den Brustkorb bis in den Bauchraum parasymphatisch stimuliert. Sein „Vagabundieren“ durch den Körper gab ihm den Namen (Schnack 2012).

Durch Kehlkopfvibrationen, welche durch gezieltes Ausatmen hervorgerufen werden, kann der Parasympathikus stimuliert werden. Es entstehen tiefe Frequenzen zwischen 20 und 40 Hertz. Das Ausatmen wird bewusst verlängert, indem dem ausfließenden Luftstrom durch die Kehlkopfvibrationen ein kontrollierter Widerstand entgegengesetzt wird. Das betonte Ausatmen unterstützt zusätzlich die allgemeine psychovegetative Entspannung. Der Reiz wird über den 9. Hirnnerv, den N. glossopharyngeus, an die Amygdala, das emotionale Gedächtnis, weitergeleitet und von dort aus an den N. vagus, der die Informationen an das Herz, Lunge und Magen-Darm-Trakt weiterleitet. Zudem können durch den Okulo-Ziliar-Reflex mittels Augenpressur das Ganglion ciliare und der Ncl. Edinger Westphal angeregt werden. Diese stehen mit den Vaguskerne in Verbindung, die schließlich die Herz- und Atemfrequenz senken können. Der Entspannungsreflex ist innerhalb weniger Sekunden durchführbar.

1.4 Anatomie der Nerven

1.4.1 N. vagus

Der Vagusnerv ist der zehnte Hirnnerv. Er läuft vom Hirnstamm am Hals entlang durch den Brustkorb zum Herzen und anschließend in die Bauchorgane weiter. Er ist der längste Nerv des Parasympathikus, gibt Informationen vom Gehirn an das Herz und die Bauchorgane weiter, sowie von diesen an das Gehirn zurück und dient somit als Kommunikationsstruktur.

Er vermittelt vegetative Funktionen, wie die Verlangsamung der Herzfrequenz, die Ausschüttung von Verdauungsenzymen und die Anregung der Darmperistaltik. Zudem steuert er über somatomotorische Anteile den Kehlkopf, den Rachen und die obere Speiseröhre an und leitet somatosensible Signale der Geschmacks- und Berührungsempfindung des Rachens, des Kehlkopfes und des äußeren Gehörganges zum Gehirn. Somit vereint er somatomotorische (willkür-motorische), somatosensible, sensorische (Geschmack) und viszerosensible/ viszeromotorische (Parasympathikus) Nervenfasern. Alle Fasern haben ihre Kerngebiete in der Medulla oblongata. Die somatomotorischen Zellkörper bilden den Ncl. ambiguus, die somatosensiblen Fasern aus der

Peripherie enden im Ncl. tractus spinalis nervi trigemini, die sensorischen Fasern enden im Ncl. tractus solitarii und zuletzt befinden sich die parasympathischen Zellkörper im Ncl. dorsalis nervi vagi (**Abb. 3**).

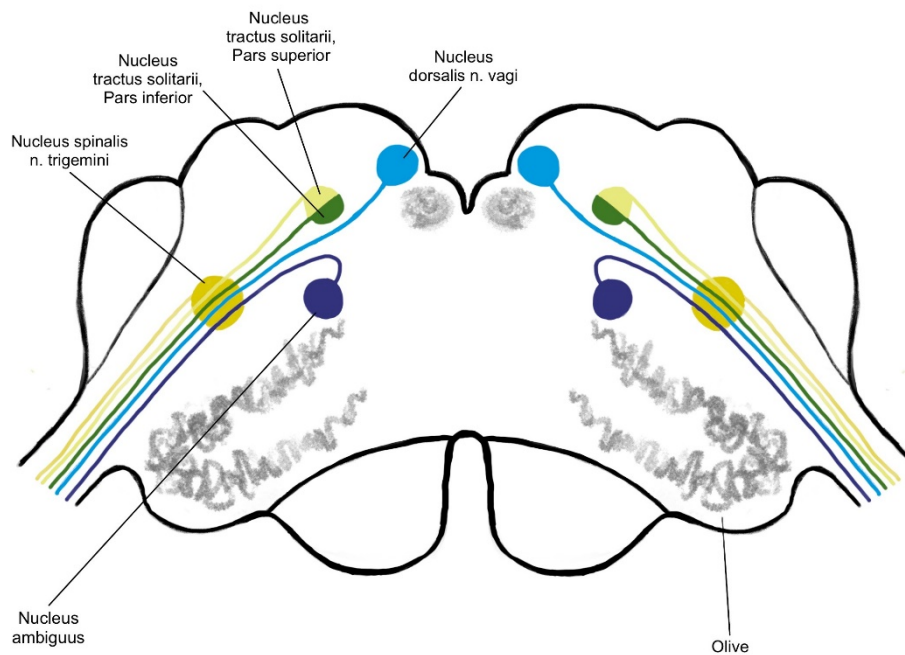


Abb. 3: Vaguskerne; Schnitt auf Höhe der oberen Olive

Alle Fasern des N. vagus laufen zusammen mit dem N. glossopharyngeus (9. Hirnnerv) und dem N. accessorius (11. Hirnnerv) durch das Foramen jugulare, ventral am Proc. transversus des Atlas gemeinsam mit der A. carotis communis und der V. jugularis interna in Richtung Brusthöhle durch die obere Thoraxapertur. Dort teilt sich der N. vagus in den rechten und linken N. vagus und läuft weiter durch das obere Mediastinum. Er lagert sich nun an den Ösophagus an und zieht durch den Hiatus oesophageus in den Bauchraum.

Die einzelnen Abzweigungen des Vagusnervs sind nachfolgend erläutert (**Abb. 4**):

Der *R. meningeus* zieht durch das Foramen jugulare zurück in den Schädel und innerviert die Dura mater der hinteren Schädelgrube, zudem innerviert er sensibel den Sinus occipitalis und den Sinus transversus.

Der *R. auricularis* zweigt sich vom Ganglion superius aus dem Vagusnerv ab, zieht durch den Canaliculus mastoideus und gelangt durch die Fissura petrotympanica an

die Hautoberfläche. Dieser versorgt dort sensibel die Innenseite der Ohrmuschel, den äußeren Gehörgang und teilweise das Trommelfell.

Die *Rami pharyngei* ziehen zum Plexus pharyngeus (Fasern aus N. vagus, N. glossopharyngeus und sympathische Fasern). Sie versorgen die Muskulatur des Rachens und des weichen Gaumens. Dies ist bedeutsam für den Würge- und Schluckreflex.

Der *N. laryngeus superior* zweigt sich im Ganglium inferius ab und zieht zum Kehlkopf. Er innerviert motorisch den M. cricothyreoideus und sensibel die innere Schleimhaut des Kehlkopfes oberhalb der Stimmlippen und leitet Informationen zum Schließen des Kehlkopfes bei Kontakt mit Flüssigkeit.

Der *N. laryngeus recurrens* versorgt die komplette Kehlkopfmuskulatur bis auf den M. cricothyreoideus und die innere Schleimhaut unterhalb der Stimmlippen. Er ist bedeutend für die Stimmbildung, da er für die Stellung und Spannung der Stimmlippen verantwortlich ist. Bei einseitiger Lähmung kommt es zu Heiserkeit (Dysphonie). Bei Schädigung beider Stimmlippen kann es zu Aphonie und Atembeschwerden kommen. Der *R. oesophageus* innerviert motorisch die Muskulatur des Ösophagus.

Die *Rr. cardiaci* beeinflussen die parasympathische Herztätigkeit, senken die Herzfrequenz, indem sie die Erregungsüberleitung zwischen den Vorhöfen und den Kammern hemmen. Zusammen mit den sympathischen Fasern aus den Grenzstrangganglien bilden sie den Plexus cardiacus.

Die *Rami tracheales und bronchiales* bilden zusammen mit den sympathischen Fasern den Plexus pulmonalis. Dadurch wird die Atmung reguliert, die Bronchien werden verengt.

Die Fasern über den *Truncus vagalis anterior und posterior* bilden sich aus dem Plexus oesophageus. Der Truncus vagalis anterior stammt aus dem linken N. vagus, der posteriore Truncus aus dem rechten N. vagus. Durch den Hiatus oesophageus ziehen sie zusammen in den Bauchraum jeweils nach vorne zum Magen und nach hinten in den tieferen Bauchraum und versorgen parasympathisch den Magen, Leber, Milz, Nieren, Dünndarm und den Dickdarm bis zum Cannon-Böhm-Punkt.

1. Einleitung

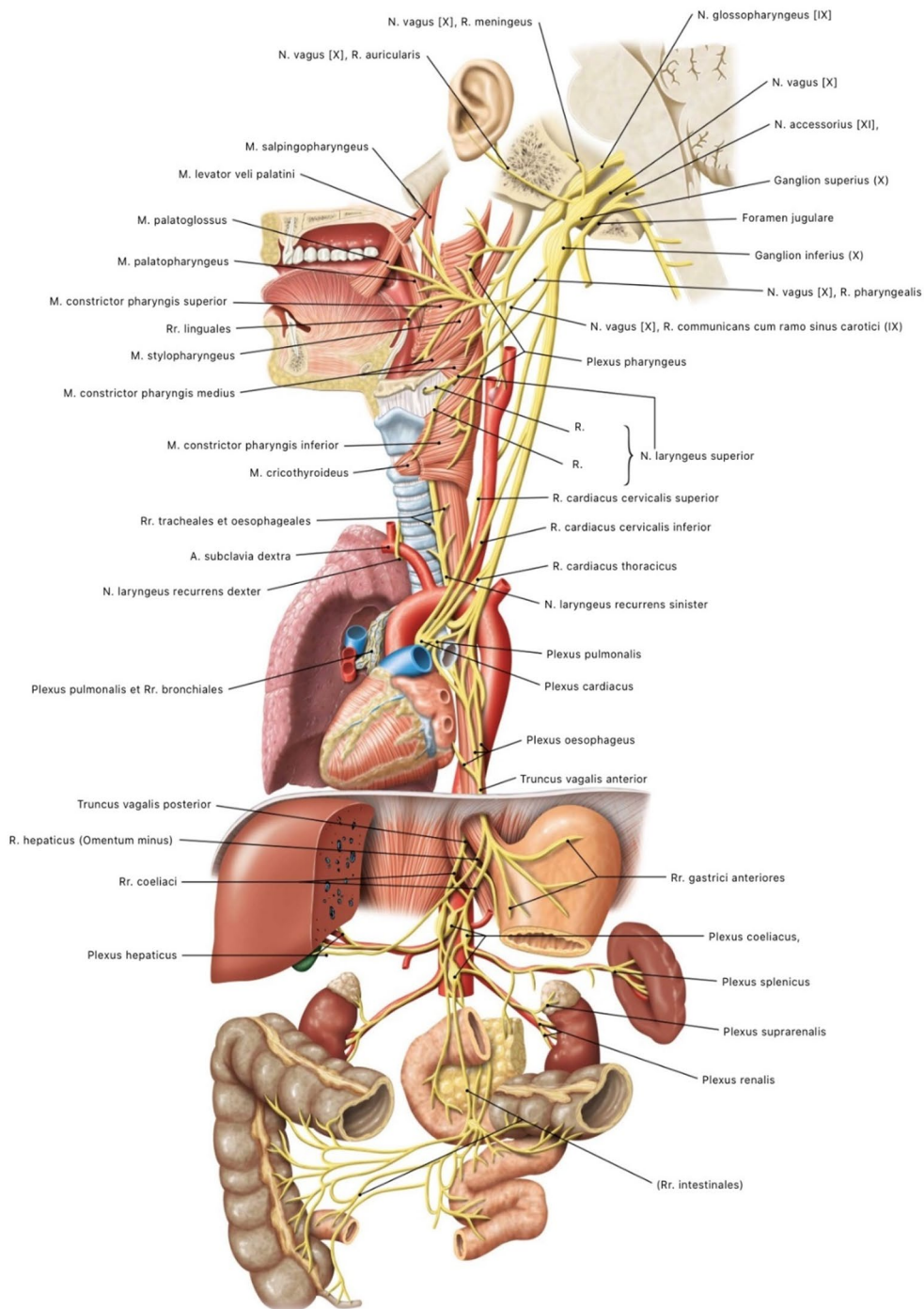


Abb. 4: N. vagus und seine Äste (Paulsen und Waschke 2017)

1.4.2 N. accessorius

Der N. accessorius, der 11. Hirnnerv, enthält sowohl viszeroefferente als auch somatoefferente Fasern. Er hat zwei Wurzeln, die Radix cranialis und die Radix spinalis, und stammt aus dem Rückenmark. Durch das Foramen magnum zieht er nach kranial

in das Schädelinnere und lagert sich dort an die Radix cranialis. Die beiden Wurzeln verlassen das Schädelinnere durch das Foramen jugulare. Die viszeroefferenten Fasern der Radix cranialis ziehen zum N. vagus und verlaufen dann in den N. laryngeus recurrens. Sie innervieren alle Kehlkopfmuskeln, bis auf den M. cricothyreoideus. Der spinale Teil zieht in den Nacken, dort innerviert er mit den somatoefferenten Fasern den M. trapezius und den M. sternocleidomastoideus.

Der Nerv hat einen oberflächlichen Verlauf, was ihn anfällig bei chirurgischen Eingriffen macht. Bei einseitigen Läsionen des Nervs kommt es zum Ausfall des M. trapezius. Die Schulter steht tief, der Arm kann nicht über 90° über die Horizontale gehoben werden.

Außerdem kann der M. sternocleidomastoideus ausfallen. Es kommt zum Schiefhals und zu einer erschwerten Drehung des Kopfes nach kontralateral. Bei doppelseitiger Läsion kann der Kopf nicht mehr aufrecht gehalten werden. Bei Eingriffen am Hals, beispielsweise bei einer *Neck dissection*, ist der Nerv ebenfalls sehr gefährdet (Canella et al. 2013).

1.4.3 N. phrenicus

Der N. phrenicus stammt aus dem Plexus cervicalis, hauptsächlich aus dem Segment C4, und versorgt motorisch das Zwerchfell und sensorisch die Pleura. Das Zwerchfell ist ursprünglich ein aus dem Hals ausgewandelter Muskel und nimmt somit seine Innervation mit. Der N. phrenicus zieht von seinen ventralen spinalen Wurzeln auf dem M. scalenus anterior (Leitmuskel) nach kaudal durch die obere Thoraxapertur. Zwischen dem M. scalenus ant. und dem M. scalenus med. sowie der ersten Rippe befindet sich die hintere Skalenuslücke, durch die der Plexus brachialis und die A. subclavia ziehen.

Ätiologie für eine Läsion können eine zervikale Radikulopathie in Höhe C3/4, Tumore im Nervenverlauf, Traumata des Plexus cervicobrachialis, eine Radiatio oder Operationen im Mediastinum sein.

Wenn bei einem Unfall die Nervenwurzel C4 beidseits beschädigt wird, droht Erstickung noch am Unfallort, da das Zwerchfell der Hauptmuskel der Atmung ist (Gekle 2010; Schünke 2009).

2. Problemstellung

Mit unserer Studie wollten wir ermitteln, wie sich der Hauptnerv des Parasympathikus, der N. vagus, und dazu im Vergleich die zwei somatomotorischen Nerven, der N. accessorius und der N. phrenicus, beim IPS morphologisch verhalten. Dazu haben wir sonographische Normwerte der Querschnittsflächen der drei Nerven bei gesunden Probanden ermittelt und in einem zweiten Schritt die Messwerte bei IPS-Patienten und altersentsprechenden Kontrollen verglichen.

Wir wollten damit die Frage beantworten, inwieweit mithilfe des hochauflösenden Ultraschalls IPS-Patienten von altersentsprechenden Personen ohne IPS abgegrenzt werden können.

In unserer Arbeit haben wir die folgenden Hypothesen untersucht:

Hypothese 1: Es zeigt sich ein Unterschied der Kaliber des N. vagus in der Halsregion zwischen den IPS-Patienten und gesunden Kontrollprobanden.

Hypothese 2: Die Kaliber der beiden somatomotorischen Nerven (N. accessorius, N. phrenicus) unterscheiden sich nicht zwischen IPS-Patienten und den gesunden Kontrollprobanden.

Hypothese 3: Wenn eine Abnahme der Querschnittsfläche des N. vagus bei IPS nachweisbar wäre, dann könnte diese mit der Krankheitsdauer oder - bei immer wieder diskutierter neurotoxischer Wirkung von Levodopa – mit der kumulativen Levodopa-Dosis korrelieren.

Hypothese 4: Es gibt eine Korrelation zwischen der Querschnittsfläche des N. vagus mit dem Ausmaß autonomer Symptome und der Herzfrequenzvariabilität.

Hypothese 5: Es gibt keinen geschlechtsspezifischen Unterschied des Kalibers des N. vagus.

Um den Messfehler zu minimieren, sollen die Messungen mehrmals wiederholt werden, um den Mittelwert zu erhalten. Zudem soll ein zweiter Untersucher bei einem Teil der Probanden unabhängige Ultraschallmessungen durchführen, um die Interrater-Reliabilität abzuschätzen.

Es sollen sowohl die Durchmesser als auch die Querschnittsflächen im axialen Nervensonogramm ermittelt und verglichen werden. Zudem soll die Schallsonde immer an standardisierter Lokalisation platziert sein.

Für die autonomen Symptome beim IPS wurde das für den deutschen Sprachraum validierte *PD NMS Questionnaire* angewandt (Storch et al. 2010). Möglicherweise muss der Fragebogen durch weitere spezifischere Tests zur weiteren Beurteilung erweitert werden.

Um eine Polyneuropathie bei den Probanden als mögliche konkurrierende Ursache einer Vagusatrophie auszuschließen, sollen keine Probanden mit bekannter Polyneuropathie oder mit Erkrankungen, die häufig mit assoziierter Polyneuropathie einhergehen (Diabetes mellitus, Alkoholabusus, Tumorerkrankungen etc.) in diese Studie eingeschlossen werden.

Darüber hinaus sollen IPS-Patienten in verschiedenen Krankheitsstadien nach Hoehn und Yahr untersucht werden, um den Zusammenhang zwischen Kaliber des N. vagus und Stadium des IPS zu untersuchen.

3. Patienten und Methoden

3.1 Zusammensetzung der Stichprobe

Wir haben zwischen Juli 2017 und Januar 2018 91 Studienteilnehmer in der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsmedizin Rostock für unsere Studie rekrutiert. Davon hatten 20 Teilnehmer ein IPS (Krankheitsdauer: $10,1 \pm 7,4$ Jahre, minimal-maximal 1 - 26 Jahre; mit folgenden motorischen Subtypen: 11 x akinetisch-rigider Typ, 4 x Äquivalenz-Typ, 3 x Tremordominanz-Typ, 2 x posturaler Instabilitäts-Typ) (**Tabelle 1**). Die Kontrollgruppe umfasste 71 Probanden (43 Frauen, 28 Männer; Alter gesamt: $44,8 \pm 19,9$ Jahre [Frauen: $45,5 \pm 19,9$; Männer $43,7 \pm 20,3$; $p = 0,72$]; Größe gesamt: $173,6 \pm 7,9$ cm [Frauen: $169,0 \pm 5,7$; Männer: $179,2 \pm 6,4$; $p < 0,001$]; Gewicht gesamt: $74,6 \pm 15,7$ kg [Frauen: $66,8 \pm 7,9$; Männer: $84,0 \pm 17,7$; $p < 0,001$]). Diese Kontrollgruppe bestand aus gesunden Freiwilligen des Krankenhauspersonals oder Studierenden ($n = 52$) bzw. Patienten mit leichtem Schlaganfall ($n = 19$). Voraussetzung für die Studienteilnahme waren ein Alter von mindestens 18 Jahren und die Fähigkeit, die selbst bestimmte Einwilligung zur Studienteilnahme zu erteilen. Ausschlusskriterien waren chronische Erkrankungen wie eine Diabeteserkrankung, Glukoseintoleranz, schwere arterielle Hypertonie, koronare Herzerkrankung oder (bei den Kontrollen) jegliche neurodegenerative Erkrankung. Von jedem Teilnehmer wurde eine schriftliche Einwilligungserklärung eingeholt. Die experimentellen Verfahren wurden gemäß der Deklaration nach Helsinki durchgeführt. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock genehmigt (Registrierenummer: A 2017-0018).

3.2 Klinische Beurteilung

Die Teilnehmer wurden jeweils am selben Tag klinisch, sonographisch und neurophysiologisch untersucht.

Der Schweregrad der motorischen Symptome bei den Parkinsonpatienten wurde mit der überarbeiteten Version der *Unified Parkinson Disease Rating Scale* (MDS-UPDRS) Teil III (Goetz et al. 2008) der *Movement Disorder Society* bewertet. Die MDS-UPDRS besteht aus vier Teilen: Teil I (Erfahrungen des täglichen Lebens – nicht-motorische Aspekte), Teil II (Erfahrungen des täglichen Lebens - motorische Aspekte), Teil III (motorische Untersuchung) und Teil IV (motorische Komplikation).

Wir verwendeten nur den Teil III der MDS-UPDRS. Dieser erfasst die Ausprägung der klassischen motorischen Symptome des IPS wie Rigor, Tremor, Bradykinese, die Beeinträchtigung von raschen repetitiven Bewegungen, Haltung, Gang, Sprache und Mimik. Zudem ist zu dokumentieren, ob die Beurteilung im ON- oder OFF- Status erfolgt. ON ist der funktionelle Status, wenn die Patienten Medikamente erhalten haben und gut darauf ansprechen. OFF ist der Status, wenn die Patienten keine Medikation erhalten haben oder trotz Medikamenteneinnahme schlecht ansprechen. Falls Levodopa eingenommen wird, muss der Zeitpunkt der letzten Levodopa-Gabe angegeben werden. Es erfolgt eine Abstufung der Schwere der motorischen Erkrankung in 5 Grade (Hoehn & Yahr – Stadien): von 0 (normal) bis 4 (schwere Beeinträchtigung). Es kann eine Gesamtpunktzahl von 0 bis 108 Punkten erreicht werden.

Neben den motorischen Symptomen treten beim idiopathischen Parkinson-Syndrom auch vielfältige nichtmotorische Störungen auf. Diese sind von besonderer Bedeutung, da sie zum Teil lange vor den motorischen Störungen auftreten und im Verlauf der Erkrankung maßgeblich die Lebensqualität und Lebenserwartung der IPS-Patienten bestimmen. Die nichtmotorischen Symptome werden oft unzureichend oder spät erkannt und zudem unzureichend behandelt. Um sie besser zu erkennen, wurde anhand der validierten deutschen Version, der Parkinson-Fragebogen eingeführt (PD-NMSQ) (**Tabelle 2**) (Storch et al. 2010).

Das *Non-motor Symptoms Questionnaire* ist ein Patientenfragebogen mit 30 qualitativen Fragen und dient als Beurteilungsskala zur Frequenz und Schwere nichtmotorischer Symptome. Dieser schließt Symptome ein, wie beispielsweise Hypersalivation, Obstipation, urogenitale Probleme, sexuelle Störung, allgemeine Schmerzen, Schlafstörung oder Depressionen. Einige lassen sich davon gut behandeln. Dadurch kann die Lebensqualität deutlich verbessert werden (Chaudhuri et al. 2006).

3. Patienten und Methoden

Tabelle 1: Querschnittsflächenberechnung der Nerven mit verschiedenen Methoden

Nerven	Querschnittsflächenberechnung Methoden			Signifikanz		
	A: Zwei Achsen	B: Trace	C: Ellipse	<i>P a</i>	<i>P b</i>	<i>P c</i>
Re N. vagus, Frauen (N=43)	1,50±0,63	1,98±0,67	1,93±0,67	<0,001	<0,001	0,16
Li N. vagus, Frauen (N=43)	1,26±0,62	1,60±0,73	1,51±0,67	<0,001	<0,001	0,16
Re N. vagus, Männer (N=27)	1,24±0,44	1,81±0,56	1,78±0,58	<0,001	<0,001	0,33
Li N. vagus, Männer (N=27)	1,01±0,24	1,41±0,50	1,41±0,50	<0,001	<0,001	1,0
N. accessorius, Alter ≤50y (N=82)	0,54±0,18	0,99±0,19	0,95±0,27	<0,001	<0,001	0,08
N. accessorius, Alter >50y (N=58)	0,46±0,17	1,03±0,18	0,98±0,30	<0,001	<0,001	0,08
N. phrenicus, Alter ≤50y (N=82)	0,58±0,24	0,96±0,29	0,90±0,34	<0,001	<0,001	0,06
N. phrenicus, Alter >50y (N=58)	0,48±0,13	0,97±0,18	0,93±0,26	<0,001	<0,001	0,16

Die Werte sind Mittelwerte ± SD, angegeben in mm². CSA: Querschnittsfläche. Wesentliche P-Werte in Fettdruck.

a Vergleich der Methode A und Methode B

b Vergleich der Methode A und Methode C

c Vergleich der Methode B und Methode C

Tabelle 2: Fragebogen zu den nichtmotorischen Symptomen beim M. Parkinson (PD NMS Questionnaire)

1.	Herauslaufen von Speichel tagsüber?
2.	Verlust/ Veränderung zu schmecken oder zu riechen?
3.	Schwierigkeiten beim Schlucken von Nahrung oder Getränken oder Probleme mit Verschlucken?
4.	Erbrechen oder Gefühl von Übelkeit?
5.	Verstopfung (weniger als 3 Stuhlentleerungen pro Woche) oder Notwendigkeit beim Stuhlgang stark zu pressen?
6.	Stuhlinkontinenz?
7.	Gefühl der unvollständigen Darmentleerung nach dem Toilettengang?
8.	Plötzlicher starker Harndrang, so dass Sie sich beeilen müssen, zur Toilette zu gehen?
9.	Regelmäßiges nächtliches Aufstehen zum Wasserlassen?
10.	Unerklärliche Schmerzen? (keine Folge einer bekannten Erkrankung)
11.	Unerklärliche Gewichtsveränderung?
12.	Probleme sich an Dinge zu erinnern, die kürzlich passiert sind oder vergessen Dinge zu erledigen?
13.	Interessenverlust an dem, was um Sie herum geschieht oder an Aktivitäten?
14.	Sehen oder Hören von Dingen, von denen Sie wissen oder Ihnen gesagt wird, dass Sie nicht da sind?
15.	Schwierigkeiten sich zu konzentrieren oder aufmerksam zu bleiben?
16.	Sich traurig fühlen, niedergeschlagen oder schwermütig?
17.	Gefühl der Angst, Furcht oder Panik?
18.	Reduziertes oder gesteigertes Interesse an Sex?
19.	Gefühl von Schwierigkeiten beim Versuch Geschlechtsverkehr zu praktizieren?

20.	Gefühl von Blutleere im Kopf, Schwindel oder Schwäche beim Aufstehen aus dem Sitzen oder Liegen?
21.	Stürze?
22.	Schwierigkeiten, während Aktivitäten wie Arbeit, Autofahren oder Essen wach zu bleiben?
23.	Schwierigkeiten abends einzuschlafen oder nachts durchzuschlafen?
24.	Intensive lebhafte Träume oder Träume, die Angst bereiten?
25.	Sprechen oder Bewegungen während des Schlafs, als ob man einen Traum auslebt?
26.	Unangenehme Empfindungen in den Beinen nachts oder beim Ausruhen und das Gefühl sich bewegen zu müssen?
27.	Geschwollene Beine?
28.	Übermäßiges Schwitzen?
29.	Doppelbilder?
30.	Glauben, dass Ihnen Dinge passieren, von denen andere sagen, dass sie nicht wahr sind?

3.3 Herzfrequenzvariabilität

Die Herzfrequenzvariabilität berechnet sich aus den Schwankungen der Herzfrequenz von Schlag zu Schlag über einen kurzen (Minuten) oder einen längeren Zeitraum (z.B. 24 Stunden). Sie ist eine Messgröße der autonomen Funktion des Herzens und damit des vegetativen Nervensystems. Unter Ruhebedingungen überwiegt der Vagotonus und trägt maßgeblich zu den Variationen der Herzfrequenz bei (Task Force, 1996). Es ergeben sich verschiedene Frequenzen des autonomen Systems. Die hohen Frequenzen werden dem Parasympathikus, also dem N. vagus, und die niedrigen Frequenzen dem Sympathikus zugeordnet. Sympathische Fasern reagieren sehr viel langsamer als die vagalen Fasern. Bei Kurzzeitmessungen wird zwischen sehr niedrigen (*very low frequency*, VLF; 0 – 0,04 Hz), niedrigen (*low frequency*, LF; 0,04 – 0,15 Hz) und hohen (*high frequency*, HF; 0,15 – 0,4 Hz) Frequenzen unterschieden. Bei 24-h-Messungen gibt es zusätzlich einen ultraniederfrequenten Bereich (*ultra-low frequency*, ULF).

Die Standardableitung in Ruhe widerspiegelt hauptsächlich eine vagale efferente Aktivität, die mit der Atemfrequenz zusammenhängt. Da der Vagus Körperfunktionen wie Verdauung reguliert, spielen äußere Reize, psychische Vorgänge oder die Atmung eine modulierende Rolle. Sie bilden einen Komplex und können sich auf den Herzschlag auswirken.

Wir untersuchten, ob die Herzfrequenzvariabilität sich bei Parkinson-Patienten ändert und evtl. mit dem Kaliber des N. vagus korreliert. Um einen standardisierten Gruppenvergleich zu ermöglichen, analysierten wir das Elektrokardiogramm bei Patienten und bei gleichaltrigen Gesunden. Die Patienten waren nicht nüchtern. Nach fünf Minuten Inaktivität in Rückenlage wurde ein fünf-minütiges 4-Kanal Ruhe-EKG (aVR, aVL, aVF, N) abgeleitet mit einem Messspektrum von 0,2 Hz. Die Untersuchung fand tagsüber statt, unter Verwendung einer EMG/ NLG/ EP-Workstation (Keypoint G4; Natus Europe GmbH, Planegg, Deutschland). Die RR-Abstände wurden automatisch erkannt und vom Untersucher manuell validiert. Als Parameter wurde der quadratische Mittelwert aufeinanderfolgender Differenzen der RR-Abstände (RMSSD = *Root Mean Square of the Successive Differences*) berechnet, welcher die parasympathische Innervation, also den Vagotonus widerspiegelt. Um Fehleinschätzungen von verschiedenen Parametern zu vermeiden, wurden von der *Task Force of the European Society of*

Cardiology Richtlinien für die Interpretation der Analysen festgesetzt (Electrophysiology 1996).

EKGs mit Vorhofflimmern oder mit ekto-phen Schlägen wurden für die Untersuchung nicht verwendet.

3.4 Hochauflösender Ultraschall

Für die sonographischen Messungen der Nervenkaliber nutzten wir ein hochauflösendes *High-end*-Ultraschallsystem (MyLabTwice; Esaote SpA, Genova, Italien) mit einem 15,0-MHz-Schallkopf (LA435).

Die Patienten wurden in Rückenlage mit leichter Nackenstreckung immer von derselben Untersucherin (P.T.) geschallt. Die Parkinson-Patienten und die gesunden Kontrollen kamen in zufälliger Reihenfolge. Für die Doppelblindstudie durfte die Untersucherin die Patienten erst sehen, wenn diese bereits auf dem Untersuchungsstuhl saßen.

Beidseits wurden jeweils der N. vagus, der N. accessorius und der N. phrenicus identifiziert und in axialer Schnittführung mit einer Bildtiefe von 3 cm dargestellt (**Abb. 5A**). Der Schallkopf wurde auf der mittleren Halsebene, etwa auf Höhe des Schildknorpels platziert. Die Orientierungsmarke der Sonde war auf die vordere Seite der Probanden gerichtet. Für den N. vagus haben wir als zusätzlichen Orientierungspunkt die Karotisscheide mit der A. carotis und die V. jugularis interna verwendet. Den N. accessorius suchten wir zwischen den Muskelbäuchen des M. sternocleidomastoideus und des M. trapezius oberflächlich auf dem M. levator scapulae auf. Der N. phrenicus wurde unter dem M. sternocleidomastoideus auf dem M. scalenus medius lokalisiert.

Die Sonde wurde mit möglichst wenig Druck platziert, so dass sie orthogonal zum Nerven stand und sich die jeweiligen Nerven mit einer elliptischen Querschnittsform darstellten. In *Freeze*-Modus haben wir den Durchmesser mit drei verschiedenen Methoden bestimmt (**Abb. 5B-D**):

- A) Der längere Querschnittsdurchmesser d1 und der kürzere Durchmesser d2 (senkrecht zu d1) wurden separat gemessen. Durch das Ultraschallsystem wurden diese automatisch in Millimetern mit einer Dezimalstelle nach dem Komma für Maße ≥ 1 mm und mit zwei Dezimalstellen nach dem Komma für Maße ≤ 0.99 mm angezeigt. Die elliptische Querschnittsfläche wurde dann nach der Formel $CSA = d1 \times d2 \times \pi/4$ berechnet.

- B) Die Kontur wurde innerhalb des epineuralen Randes des Nerven unter Verwendung der Ellipsenanpassung umrandet. Die Querschnittsfläche des Nerven wurde dann automatisch in Quadratmillimetern angezeigt.
- C) Die Kontur wurde manuell innerhalb des epineuralen Randes des Nerven unter Verwendung der *Cursor*-Umfahrung umrandet. Die Querschnittsfläche wurde dann automatisch in Quadratmillimetern angezeigt.

Für genaue Messungen konnten wir nachweisen, dass Methode A am genauesten ist, da die anderen beiden Messungen wegen der Anzeige nur voller Quadratmillimeter zu groben Messungen der dünnen Nerven geführt haben.

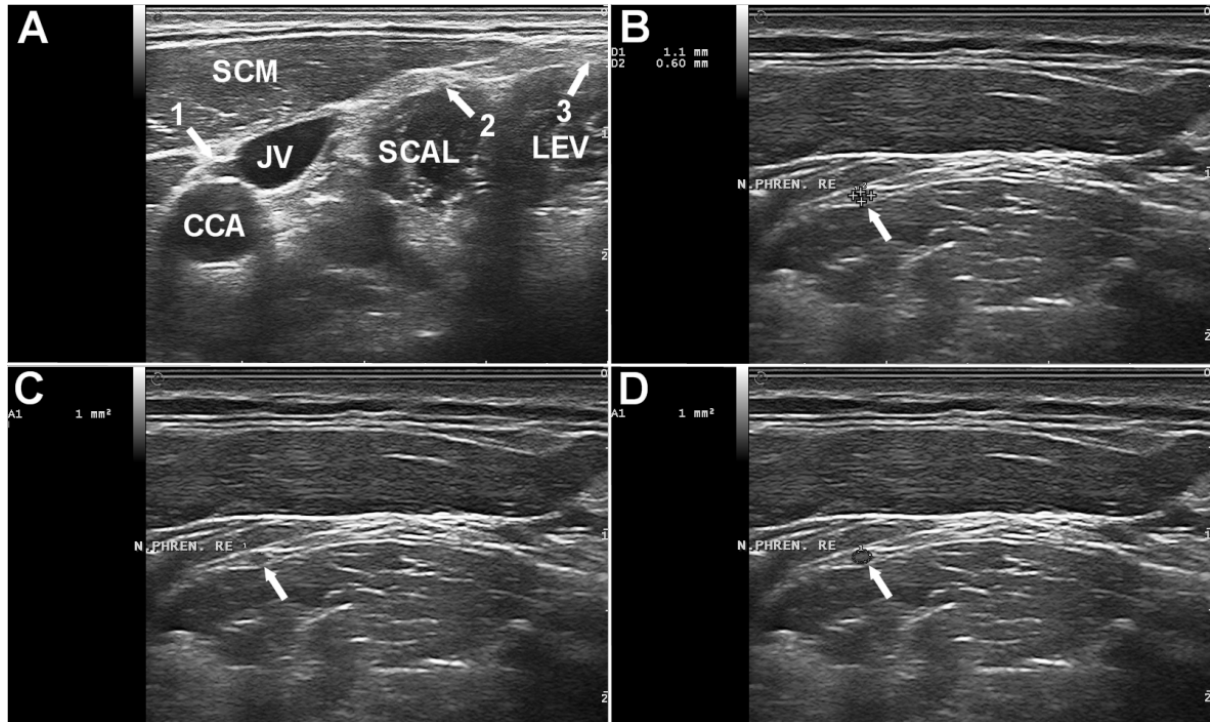


Abb. 5: Hochauflösende Ultraschalluntersuchung (HR-US) des N. vagus, des N. accessorius und des N. phrenicus

Die Teilnehmer wurden in Rückenlage untersucht. Die Abbildungstiefe wurde auf 3 cm eingestellt.

A) Axialer HR-US-Scan der lateralen Halsregion im Bereich des mittleren Halses bei einer gesunden Frau. Der N. vagus (Pfeil 1) wird dargestellt in der Karotisscheide zwischen der A. carotis communis (CCA) und der V. jugularis (JV). Der N. phrenicus (Pfeil 2) befindet sich oberflächlich zum M. scalenus (SCAL) unterhalb des M. sternocleidomastoideus (SCM). Der N. accessorius (Pfeil 3) wird oberflächlich auf dem M. levator scapulae (LEV) identifiziert.

B) Vergrößertes axiales HR-US-Bild des N. phrenicus (Pfeil) mit Messung des langen und kurzen Durchmessers (Anzeige jeweils in Millimetern mit mindestens einer Ziffer nach dem Komma). Offline wurde dann die genaue Querschnittsfläche mittels Ellipsenformel berechnet.

C) Vergrößertes axiales HR-US-Bild des N. phrenicus (Pfeil) mit Messung der Querschnittsfläche mit Hilfe des Werkzeugs "Trace" des Ultraschallsystems (Ergebnisanzeige in vollen mm²).

D) Vergrößertes axiales HR-US-Bild des N. phrenicus (Pfeil) mit Messung der Querschnittsfläche mit dem Ellipsenwerkzeug des Ultraschallsystems (Ergebnisanzeige in vollen mm²).

3.5 Statistische Analyse

Um die Mittelwerte normal verteilter Variablen zweier Stichproben (Geschlecht, Alter, Seitendifferenz) zu vergleichen, haben wir den zweiseitigen t-Test benutzt. Kategoriale Variablen analysierten wir mit dem exakten Test nach Fisher. Für den Vergleich der drei oben genannten verschiedenen Messmethoden und der Seitendifferenz von gleichen Nerven an derselben Person wurde der abhängige gepaarte t-Test angewandt, da es sich dabei um eine dichotome und um eine Messvariable handelt. Um die Querschnittsflächen der Nerven mit demographischen Daten (Alter, Körpergröße, Körpergewicht), Krankheitsschwere (IPS-Dauer, MDS-UPDRS-III-Score, PD-NMSQ-Score) und der Herzratenvariabilität (RMSSD) zu vergleichen, nutzten wir den Spearman-Korrelationstest. Da die Korrelationsanalysen für Parameter in drei Domänen (demographisch, Krankheitsschwere, Herzratenvariabilität) erfolgten, haben wir die Bonferroni-Korrektur angewandt, um Vergleiche vorzunehmen; eine Signifikanz wurde damit erst bei p-Werten $< 0,016$ ($0,05/3$) angenommen. Zur Bestimmung der Interrater-Reliabilität von Messungen der Nervenkaliber (Untersucher: P. Tsiberidou, Prof. U. Walter) wurden die Intraklassen-Korrelationen (ICC) berechnet. Alle Analysen wurden mit der SPSS-Statistic Software Version 22 (IBM Corporation, Chicago, IL) durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1 N. vagus

Der N. vagus konnte bei allen Probanden bilateral identifiziert werden. Die Messwerte der Querschnittsfläche mit der Methode A waren sowohl beim linken als auch beim rechten Vagusnerv kleiner als die Messwerte mit der Methode B oder C (**Tabelle 1**). Die Messwerte der Nervenkaliber mit den Methoden B und C unterschieden sich nicht (rechts: $p = 0,08$, links: $p = 0,21$). Unabhängig von der Messmethode korrelierte weder der rechte noch der linke N. vagus-Kaliber mit dem Alter (**Abb. 6A, B**), dem Körpergewicht oder der Körpergröße (Spearman-Test, jeweils $p \geq 0,04$). Der rechte N. vagus war mit allen Methoden jeweils bei beiden Geschlechtern größer als der linke Nerv (jeweils $p < 0,02$). Die mit der Methode A ermittelten Querschnittsflächen des rechten und des linken N. vagus waren im Mittel bei den Frauen größer als bei den Männern (rechts: $p = 0,05$; links: $p = 0,02$), während sich mit den (ungenaueren) Methoden B und C keine Geschlechtsdifferenzen zeigten. Somit werden die mittels Methode A ermittelten Referenzwerte für Männer und Frauen separat angegeben (**Tabelle 1**). Die Interrater-Zuverlässigkeit der Methode A war hoch ($ICC [3k] = 0,94$; $p < 0,001$).

4.2 N. accessorius

Der N. accessorius konnte bei allen Probanden bilateral identifiziert werden. Die Messwerte der Querschnittsflächen unterschieden sich weder zwischen rechter und linker Seite, noch zwischen Männern und Frauen (jeweils $p > 0,3$). Die Messwerte mit der Methode A waren kleiner als mit der Methode B oder C (**Tabelle 1**). Die Querschnittsflächen korrelierten weder mit der Körpergröße noch mit dem Körpergewicht (jeweils $p > 0,5$). Jedoch korrelierten die Messwerte (Methode A) negativ mit dem Alter (**Abb. 6C**), nicht aber die Messwerte mittels Methode B ($p = 0,27$) und C ($p = 0,31$). Die Messwerte (Methode A) waren bei Personen jünger als 50 Jahre größer als bei Personen über 50 Jahre ($p = 0,004$). Daher werden die mittels Methode A ermittelten Referenzwerte für Personen unter 50 Jahre und Personen über 50 Jahre separat angegeben (**Tabelle 1**). Die Interrater-Zuverlässigkeit der Methode A war hoch ($ICC [3k] = 0,90$; $p < 0,001$).

4.3 N. phrenicus

Der N. phrenicus konnte bei allen Probanden bilateral identifiziert werden. Die Messwerte der Querschnittsflächen unterschieden sich weder zwischen rechter und linker Seite, noch zwischen Männern und Frauen (jeweils $p > 0,16$). Die Messwerte mit der Methode A waren kleiner als mit der Methode B oder C (**Tabelle 1**). Die Querschnittsflächen korrelierten weder mit der Körpergröße noch mit dem Körpergewicht (jeweils $p > 0,2$). Jedoch korrelierten die Messwerte (Methode A) negativ mit dem Alter (**Abb. 6D**), nicht aber die Messwerte mittels Methode B ($p = 0,95$) oder C ($p = 0,53$). Die Messwerte (Methode A) waren bei Personen jünger als 50 Jahre größer als bei Personen über 50 Jahre ($p = 0,002$). Daher werden die mittels Methode A ermittelten Referenzwerte für Personen unter 50 Jahre und Personen über 50 Jahre separat angegeben (**Tabelle 1**). Die Interrater-Zuverlässigkeit der Methode A war hoch ($\text{ICC [3k]} = 0,84$; $p < 0,001$).

4. Ergebnisse

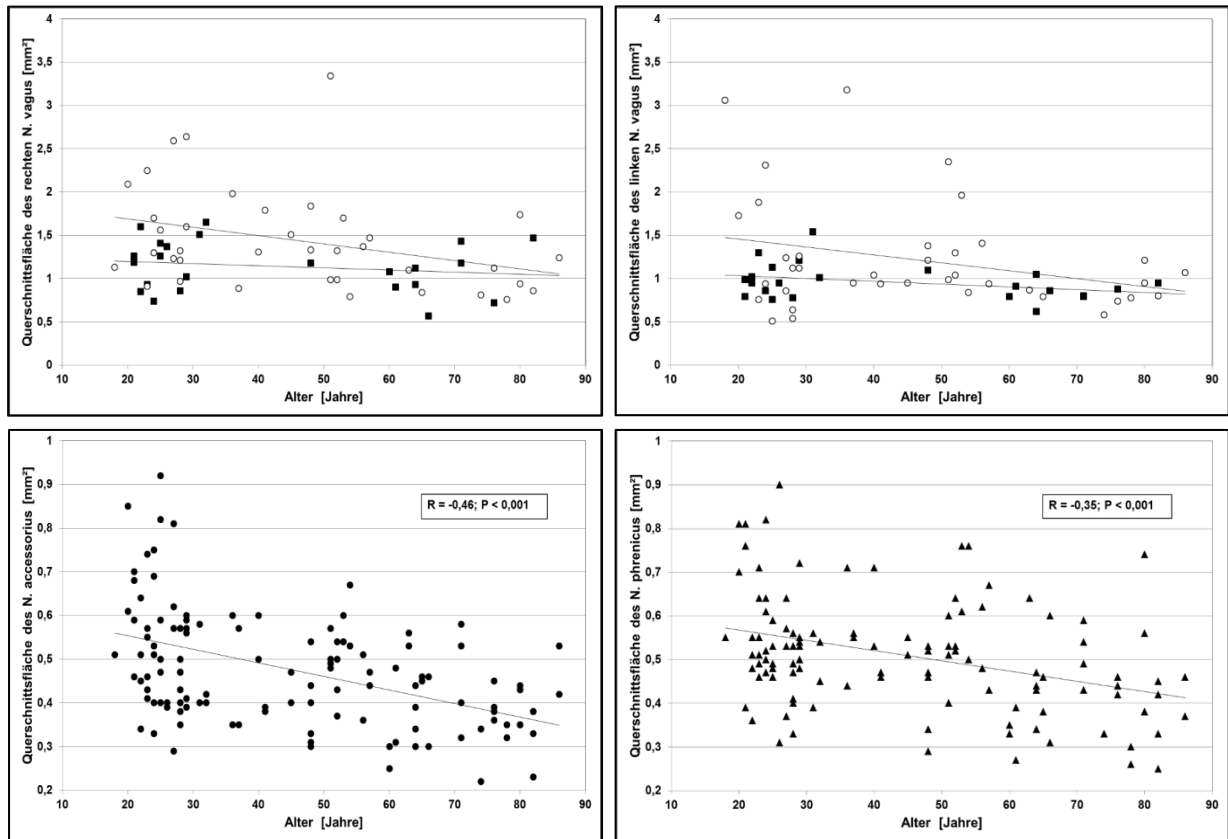


Abb. 6: Die Beziehung zwischen Alter und Querschnittsfläche der Nn vagi, accessorii und phrenici im mittleren Halsbereich bei präziser Messung mit hochauflösendem Ultraschall

A) Die Querschnittsfläche des rechten N. vagus bei Frauen (○, obere Linie) und Männern (■, untere Linie) korrelierte nicht mit dem Alter (Spearman-Test, $p = 0,04$, $p = 0,65$).

B) Die Querschnittsfläche des linken N. vagus bei Frauen (○, obere Linie) und Männern (■, untere Linie) korrelierte nicht mit dem Alter ($p = 0,09$, $p = 0,41$).

C) Die Querschnittsfläche des N. accessorius korreliert negativ mit dem Alter.

D) Die Querschnittsfläche des N. phrenicus korreliert negativ mit dem Alter.

4.4 Vergleich von IPS-Patienten und Kontrollprobanden

Die Messwerte der Querschnittsflächen des rechten und linken N. vagus waren bei den IPS-Patienten signifikant kleiner als bei altersentsprechenden gesunden Probanden ($p < 0.001$). Die Messwerte der Querschnittsflächen des N. accessorius und des N. phrenicus unterschieden sich im Gegensatz zum N. vagus nicht zwischen Patienten und Kontrollen (**Abb. 7**). Bei den gesunden Probanden war die Querschnittsfläche des N. vagus auf der rechten Seite größer als auf der linken Seite (rechts: $1,32 \pm 0,51\text{mm}^2$; links: $1,12 \pm 0,53\text{mm}^2$, $p = 0,032$). Dieser Seitenunterschied wurde bei den IPS-Patienten nicht gefunden (rechts: $0,64 \pm 0,17\text{mm}^2$; links: $0,69 \pm 0,18\text{mm}^2$, $p = 0,49$). Die Querschnittsflächen des N. phrenicus und des N. accessorius waren bei IPS-Patienten und Kontrollen ähnlich. Auch die rechte und die linke Seite unterschieden sich nicht. Bei den gesunden Probanden korrelierte das Alter negativ mit den Querschnittsflächen des N. accessorius ($p < 0,001$) und des N. phrenicus ($p = 0,001$).

Bei den IPS-Patienten korrelierte die Querschnittsfläche des N. vagus weder mit der Krankheitsdauer noch mit der kumulativen Levodopa-Dosis (jeweils $p > 0,2$).

Die Querschnittsfläche des linken N. vagus ($r = 0,58$; $p = 0,007$) korrelierte im Gegensatz zum rechten N. vagus ($p = 0,53$) mit dem Schweregrad der motorischen Symptome, ermittelt mit dem MDS-UPDRS Teil III.

In der vereinigten Gruppe der gesunden Probanden und der IPS-Patienten korrelierte die Herzratenvariabilität (RMSSD) mit der Querschnittsfläche des rechten N. vagus ($r = 0,58$; $p = 0,001$), aber nicht mit der Querschnittsfläche des linken N. vagus ($p = 0,24$). Die Querschnittsfläche des rechten und des linken N. vagus korrelierte negativ mit dem *Gesamtscore* im PD-NMSQ ($r = -0,51$; $p = 0,001$) und mit dem *Score* der gestörten autonomen Funktionen des PD-NMSQ ($r = -0,46$; $p = 0,003$) (**Abb. 7**).

4. Ergebnisse

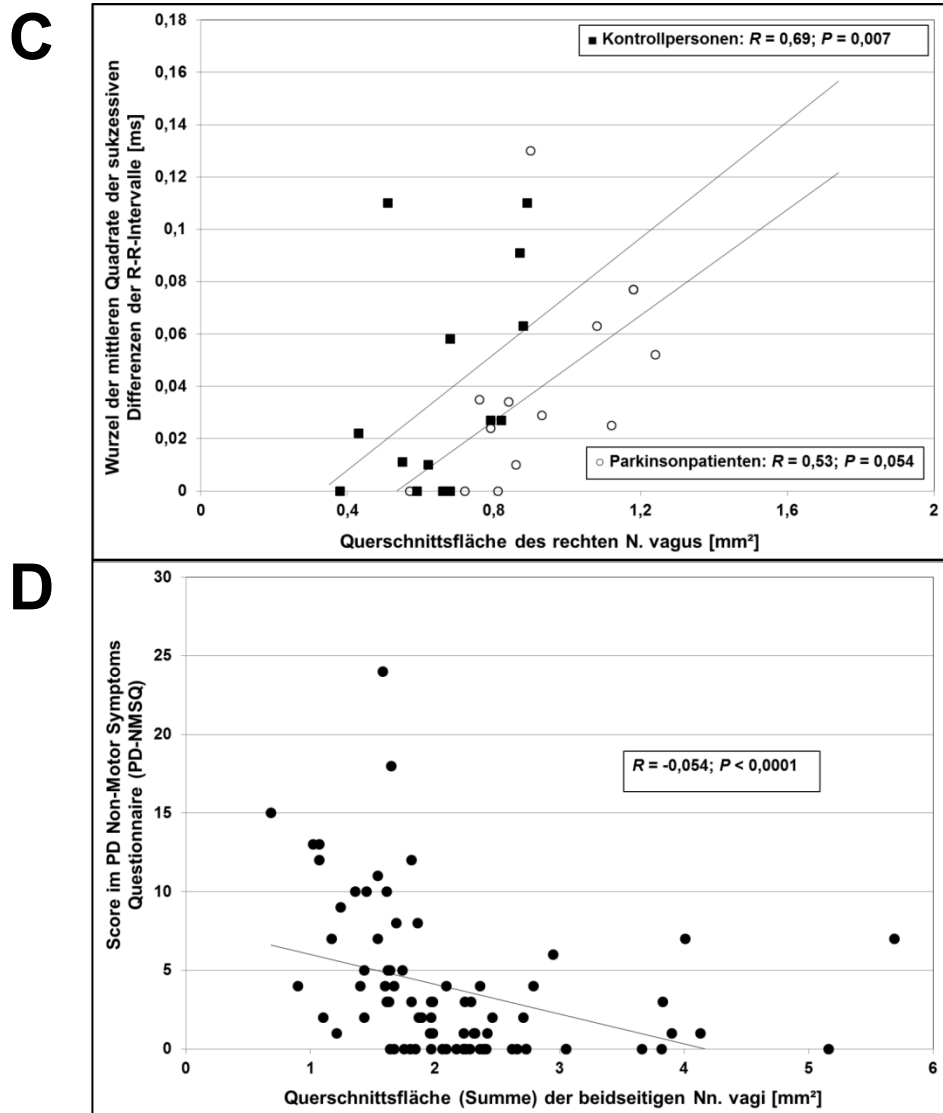
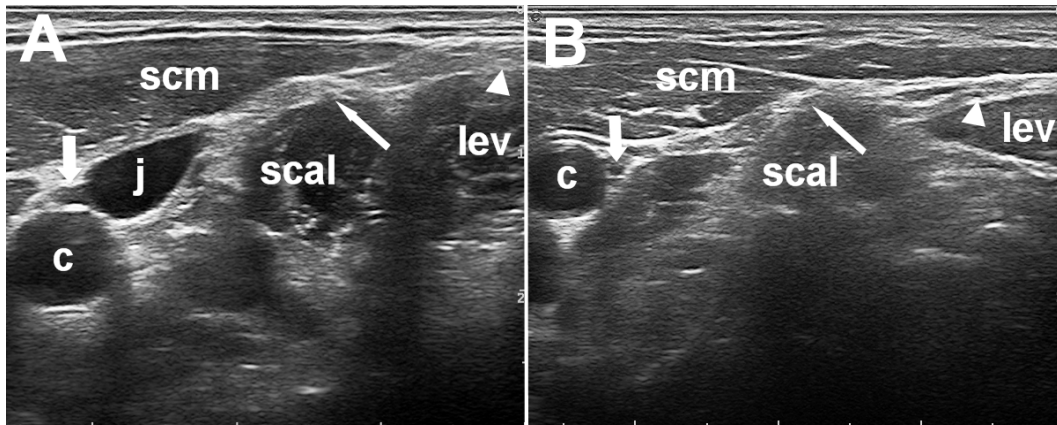


Abb. 7: Hochauflösende Ultraschalluntersuchung (HR-US) des N. vagus, N. accessorius und N. phrenicus bei Parkinson-Patienten und gesunden Kontrollen

A) Axialer HR-US-Scan der lateralen Halsregion im mittleren Halsbereich bei einer gesunden Frau.

Der N. vagus (dicker Pfeil) wird in der Karotisscheide dargestellt zwischen der A. carotis communis (c) und der V. jugularis (j). Der N. phrenicus (dünner Pfeil) befindet sich oberflächlich auf dem M. scalenus (scal) unter dem M. sternocleidomastoideus (scm).

Der N. accessorius (Dreieck) befindet sich oberflächlich auf dem M. levator scapulae (lev).

B) Axialer HR-US-Scan der lateralen Halsregion bei einem Parkinson-Patienten.

Im Vergleich zu der in (A) gezeigten Kontrollperson zeigt der N. vagus (dicker Pfeil) ein deutlich reduziertes Kaliber. Der N. phrenicus (dünner Pfeil) und der N. accessorius (Dreieck) sind hingegen ähnlich groß wie bei altersgerechten Kontrollen.

C) Korrelation zwischen RMSSD, einem elektrokardiographischen Parameter der vagalen kardialen Innervation, und Querschnittsfläche des rechten N. vagus bei Parkinson-Patienten (°) und altersangepassten Kontrollen.

D) Korrelation zwischen der Summe des PD-NMSQ, einer Bewertung von autonomen Symptomen, (berechnet aus den Fragen 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 19, 20, 28) und der summierten bilateralen Querschnittsfläche des N. vagus bei Parkinson-Patienten und altersangepassten Kontrollen.

5. Diskussion

Unsere Studie zeigt eine bilaterale Atrophie des N. vagus bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom im Vergleich zu gesunden Probanden. Bei den zwei weiteren untersuchten Nerven, N. phrenicus und N. accessorius, die hauptsächlich somatomotorische Funktionen innervieren, war bei den IPS-Patienten keine Atrophie nachweisbar.

Die hier gefundene Vagusatrophie bei IPS-Patienten (Walter et al. 2017) stimmt mit den Ergebnissen zweier weiterer, parallel publizierter Studien überein (Tsukita et al. 2018; Pelz et al. 2018a).

Tsukita et al. diskutieren die Hypothese, dass das Kaliber des Vagusnervs mit dem vagalen neuronalen Verlust von Zellkörpern aufgrund von alpha-Synuclein-Aggregationen zusammenhängt und der Nerv somit auch im peripheren axonalen Anteil atrophiert (Lasser-Katz et al. 2017). Um eine hohe Zuverlässigkeit der Messwerte der Durchmesser der Nerven zu erlangen, wurde bei dieser Studie eine Untergruppe von Probanden durch einen zweiten Untersucher geschallt (Ohya et al. 2017). So konnte man die zufälligen Fehler der beiden Messungen besser abschätzen.

Zudem konnte, wie auch in unserer Studie, ein Unterschied zwischen den Kalibern des rechten und des linken N. vagus festgestellt werden. Diese Asymmetrie kann durch die Topographie der Vaguskerne des linken und rechten Hirnstamms erklärt werden und durch die asymmetrische vagale Innervation ungepaarter Bauchorgane. Der rechte N. vagus versorgt vorwiegend Teile des Dünndarms, des Dickdarms und den vorderen Magenplexus, während der linke Nerv zum Magen, zur Leber und zum oberen Teil des Duodenums zieht (Pelz et al. 2018a).

Es gab keine Korrelation der Nervenkaliber mit der Krankheitsdauer, der Schwere der Erkrankung oder der Häufigkeit nichtmotorischer Symptome, die durch den PD-NMS-Fragebogen erhoben wurden. Möglicherweise ist der Fragebogen nicht sensitiv genug und muss durch weitere spezifischere Tests zur weiteren Beurteilung erweitert werden.

In zwei anderen parallel bzw. nachfolgend publizierten Studien (Fedtke et al. 2018; Laucius et al. 2020) stimmten die Ergebnisse mit unseren nicht überein. Es wurde in

diesen kein Unterschied der Querschnittsfläche des N. vagus zwischen den Parkinson-Patienten und den gesunden Kontrollprobanden gesehen. Hier könnte eine etwas ungenauere Messmethode eine Rolle spielen.

Alle obengenannten Studien hatten eine ähnliche Stichprobengröße. Ein Grund für die Unterschiede könnte eventuell das Platzieren der Sonde sein. In der Studie von Tsukita et al. und von Laucius et al. wurde die Querschnittsfläche des N. vagus auf Höhe der Karotisbifurkation gemessen, in unserer dagegen auf Höhe des Schildknorpels und in der Studie von Fedtke et al. wurde die Lokalisation nicht genau beschrieben. Ein weiterer Grund für die Differenz könnte die Schwere der motorischen Symptome im UPDRS Teil III sein. In der Studie von Tsukita et al., Laucius et al. und Fedtke et al. befanden sich die meisten Patienten im Stadium II-III.

Zudem wurde in unserer Studie eine Altersatrophie der Nerven beobachtet, während man diese bei den anderen nicht gesehen hat. Dies könnte mit unserer präziseren Messmethode zusammenhängen (Walter und Tsiberidou 2019).

In weiteren Studien mit größeren Stichproben und standardisierter Messmethode ist die Validität der gefundenen Unterschiede zwischen IPS-Patienten und Kontrollprobanden zu klären. Zudem sollten sowohl die Durchmesser als auch die Querschnittsflächen des N. vagus mit präzisen Messmethoden simultan bestimmt und verglichen werden.

In vorangegangenen neuropathologischen Untersuchungen wurde gezeigt, dass beim IPS eine neuronale Degeneration mit Akkumulation von Lewy-Körperchen im Ncl. tractus solitarii und im Ncl. dorsalis nervi vagi vorliegt, nicht jedoch im Ncl. ambiguus, der ausschließlich für die viszeromotorische Komponente des N. vagus zuständig ist (Del Tredici und Braak 2016; Seidel et al. 2015).

Im Bereich des mittleren Halses enthält der N. vagus sowohl unmyelinisierte viszerosensorische, einschließlich der gustatorischen Fasern, die hauptsächlich zum Ncl. tractus solitarii aufsteigen, als auch die nicht oder nur partiell myelinisierten viszeromotorischen und kardioinhibitorischen Fasern, die ihren Ursprung im Ncl. dorsalis n. vagi haben, und schließlich die dick myelinisierten motorischen Fasern, die aus dem kranialen Teil des Ncl. ambiguus stammen.

In unserer Studie macht die Atrophie des Vagus bei den IPS-Patienten im Vergleich zu den alterskorrelierten gesunden Probanden durchschnittlich etwa 30% aus.

Bei den gesunden Probanden nahmen die gemessenen Kaliber der beiden motorischen Nerven mit dem Alter ab, was beim N. vagus in geringerem Maß beobachtet wurde. Somit interpretieren wir, dass im Alter vorwiegend die dick myelinisierten Fasern atrophieren.

Da gemäß unserer Daten bei den IPS-Patienten die dick myelinisierten Fasern (N. accessorius, N. phrenicus) nicht krankheitsspezifisch betroffen sind, ist es naheliegend, dass auch im N. vagus die motorischen Fasern aus dem Ncl. ambiguus weitgehend erhalten bleiben. Somit ist die hier gefundene Atrophie des N. vagus beim IPS am ehesten auf eine Reduktion unmyelinisierter und dünn myelinisierter Fasern zurückzuführen. Eine andere Studie zeigte, dass die somatosensorisch evozierten Potentiale, vermittelt über den Aurikularzweig des Vagusnervs, bei den IPS-Patienten nicht verändert sind, was darauf schließen lässt, dass auch keine Degeneration somatosensibler vagaler Fasern beim IPS vorliegt (Weise et al. 2015).

Der N. vagus hat viermal so viele nicht myelinisierte wie myelinisierte Fasern (HOFFMAN und SCHNITZLEIN 1961). Bei einer hier gefundenen durchschnittlichen Atrophie von 30% des N. vagus beim IPS entspräche dies einen Verlust von etwa der Hälfte der nicht myelinisierten Fasern (Pereyra et al. 1992). Diese These wird unterstützt durch die hier gefundene Korrelation von Atrophie des N. vagus mit der Störung der autonomen Funktionen, erhoben im PD-NMSQ, welche durch die nicht myelinisierten vagalen Fasern vermittelt werden.

Zudem fanden wir, dass die Herzfrequenzvariabilität (RMSSD) mit dem Durchmesser des rechten N. vagus, jedoch nicht mit dem des linken N. vagus korrelierte. Dies war für die kombinierte Analyse beider Gruppen, also der gesunden Probanden und der IPS-Patienten, der Fall. Die Korrelation von Kaliber des rechten N. vagus und RMSSD ist kompatibel mit der Innervation des Sinusknoten durch den rechten N. vagus (Chen et al. 2015). Allerdings muss dieser Befund durch weitere Studien an größeren Kohorten von IPS-Patienten überprüft werden.

Zudem zeigen sich Unterschiede des Kalibers des N. vagus zwischen den Geschlechtern. Bei den Frauen wurde ein größerer Durchmesser gemessen als bei den Männern. Der physiologische Hintergrund hierfür ist bislang unklar. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass der N. laryngeus recurrens, ein somatomotorischer Ast des N. vagus, bei

Frauen eine stärkere Myelinisierung aufweist als bei Männern. In der Länge sind die somatomotorischen Fasern wiederum bei Frauen kürzer (Campos et al. 2014). Zudem haben prämenopausale Frauen ein geringeres Risiko an einer Herz-Kreislauf-Erkrankung zu erkranken, als Männer im gleichen Alter. Das autonome Nervensystem und das Renin-Angiotensin-System (RAAS), die das Herz-Kreislauf-System beeinflussen, spielen dabei wahrscheinlich eine Schlüsselrolle. In einer Studie zu dieser Frage wurden bei beiden Geschlechtern abgestufte Angiotensin-II-Infusionen verabreicht. Angiotensin II wirkt durch Steigerung des intravasalen Volumens als auch durch Verengung der Blutgefäße hyperten. Bei den verschiedenen Dosen änderte sich die kardiale vagale Aktivität bei Frauen kaum. Im Gegensatz zeigte sich bei den Männern ein Ungleichgewicht des sympathiko-vagalen Tonus. Dies deutet darauf hin, dass Frauen vor der Menopause eine höhere kardioprotektive vagale Aktivität haben (Mann et al. 2012).

Zudem zeigte sich unter der Wirkung von Östrogen bei Wistar-Ratten im Bereich des Hirnstamms eine höhere Dichte von afferenten Fasern des N. vagus. Dies spricht für eine größere Projektion der Afferenzen des N. vagus im Hirnstamm bei Frauen im Vergleich zu Männern (Ciriello und Caverson 2016). Dies könnte ebenfalls den Unterschied des Vagusnervkalibers zwischen den Geschlechtern erklären.

Um die hier präsentierten geschlechts- und krankheitsspezifischen Befunde zu erheben, war eine präzise sonographische Messmethode der Nervendurchmesser entscheidend. Dies wird durch die hier methodenabhängig differenzierten Ergebnisse untermauert.

Das wichtigste Ergebnis unserer Studie ist der Kaliberunterschied des Durchmessers des N. vagus zwischen IPS-Patienten und altersgleichen gesunden Probanden. Wir fanden keinen Zusammenhang zwischen der Parkinsondauer oder der kumulativen Levodopa-Dosis (Nolano et al. 2017). Somit ist es unwahrscheinlich, dass die Vagusatrophie mit der – früher als potenziell neurotoxisch diskutierten - Levodopaeinnahme zusammenhängt.

Die hier erhobenen Messwerte der Vaguskaliber mit dem hochauflösenden Ultraschall in unserer Studie waren etwas niedriger als die Normwerte, die zuvor in der Normalpopulation ermittelt wurden (Grimm et al. 2015a; Hong et al. 2016; Tawfik et al. 2017;

Pelz et al. 2018b). Diese Diskrepanz kann unseres Erachtens durch die genauere Methode erklärt werden, die wir in unserer Studie angewendet haben. Es wurden die Durchmesser der langen und der kurzen Achse in Millimeter mit einer Genauigkeit von bis zu zwei Dezimalstellen nach dem Koma bestimmt, anhand derer die Querschnittsfläche (Ellipse) berechnet wurde.

Trotz der erheblichen Variabilität des Vagusdurchmessers in den verschiedenen Altersgruppen und zwischen den Geschlechtern, gab es eine signifikante Atrophie bei den IPS-Patienten um durchschnittlich 30% im Vergleich zu altersentsprechenden gesunden Kontrollen. Dieser Unterschied wurde kasuistisch bei der amyotrophen Lateralsklerose beschrieben (Grimm et al. 2015a), jedoch ist er beim IPS deutlich ausgeprägter. Patienten mit diabetischer Neuropathie zeigen eine leichtgradige Atrophie des Vagus (Tawfik 2016). Bei der immunvermittelten Neuropathie wurde dazu im Gegensatz sogar eine vagale Hypertrophie beobachtet (Grimm et al. 2015b).

Auch wenn die hier erhobenen Befunde für eine Atrophie des N. vagus beim IPS sprechen, sind diese nicht beweisend für eine, in der wissenschaftlichen Literatur aktuell intensiv diskutierte, aufsteigende alpha-Synuclein-Pathologie aus dem Darm über den Vagusnerv. Unsere Befunde erbringen aber einen weiteren Hinweis auf eine Alteration dieses langen Nerven, die auf eine mögliche unterliegende Synucleinopathie deuten kann.

Ob die Atrophie des N. vagus bereits in sehr frühen (prämotorischen) Stadien des IPS vorliegt und ggf. als ein möglicher früher diagnostischer Biomarker verwendet werden kann, muss in künftigen Studien untersucht werden.

6. Zusammenfassung

Das idiopathische Parkinson-Syndrom ist eine schwere fortschreitende neurodegenerative Erkrankung, für die es bislang keinen kurativen Therapieeinsatz gibt. Bestimmte nichtmotorische Symptome, wie Hypersalivation, Hyposmie, Obstipation sowie depressive Verstimmungen, treten oft viele Jahre vor den motorischen Störungen (Rigor, Bradykinese und Ruhetremor) auf. Für einen Teil der vegetativen Symptome wird eine Dysfunktion des parasympathischen Nervensystems (N. vagus) diskutiert.

Die Erkennung der nichtmotorischen Symptome kann zur früheren Diagnosestellung beitragen. Da man das IPS noch nicht heilen kann, stehen derzeit therapeutische Ansätze zur frühzeitigen Krankheitsmodifikation im Vordergrund, daher ist die frühe Diagnosestellung von Bedeutung. Ein noch früherer Behandlungsbeginn wäre ein wesentlicher Baustein künftiger neuroprotektiver Therapien.

Ein potenziell interessanter Ansatz kann die frühe bildgebende (z.B. sonographische) Detektion von Veränderungen des N. vagus sein.

Der hochauflösende Ultraschall ist die Methode der Wahl für die Bildgebung und Quantifizierung des Kalibers des N. vagus und anderer (Hirn-)Nerven am Hals.

Wir konnten in unserer Studie Hinweise auf eine Atrophie des N. vagus, am ehesten infolge einer Degeneration der viszerosensorischen Axone, bei Parkinson-Patienten erbringen. Im Vergleich dazu war bei den somatomotorischen, dick myelinisierten Halsnerven, dem N. phrenicus und dem N. accessorius, keine krankheitsspezifische Degeneration zu erheben.

Die Atrophie des N. vagus korrelierte mit der Anzahl vegetativer Symptome, erhoben mittels *PD NMS Questionnaire*.

Ebenfalls korrelierte der Durchmesser des rechten N. vagus mit der parasympathischen Domäne der Herzfrequenzvariabilität. Die Innervation des Sinusknotens durch den rechten Vagusnerv ist dafür eine mögliche Erklärung.

Schließlich konnten wir in unserer Ultraschallstudie erstmals einen geschlechtsspezifischen Unterschied des Kalibers des N. vagus zeigen. Der N. vagus ist bei Frauen im Mittel kaliberstärker als bei Männern, was evtl. mit einer östrogen-induzierten stärkeren Myelinisierung zusammenhängen kann.

Somit ist der hochauflösende Ultraschall ein wertvolles Diagnoseinstrument für die Detektion krankheits- und geschlechtsspezifischer Veränderungen dünner Nerven.

7. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

- Tabelle 1: Querschnittsflächenberechnung der Nerven mit verschiedenen Methoden
- Tabelle 2: Fragebogen zu nicht-motorischen Symptomen beim M. Parkinson (*PD NMS Questionnaire*)
- Abb. 1: Verschaltung des vegetativen Nervensystems
- Abb. 2: Spinale Verschaltung des Sympathikus
- Abb. 3: Vaguskerne – Schnitt auf Höhe der oberen Olive
- Abb. 4: N. vagus und seine Äste
- Abb. 5: Hochauflösende Ultraschalluntersuchung (HR-US) des N. vagus, des N. accessorius und des N. phrenicus
- Abb. 6: Die Beziehung zwischen Alter und Querschnittsfläche der Nn. vagi, accessorii und phrenici im mittleren Halsbereich bei präziser Messung mit hochauflösendem Ultraschall
- Abb. 7: Hochauflösende Ultraschalluntersuchungen (HR-US) des N. vagus, N. accessorius und N. phrenicus bei Parkinson-Patienten und gesunden Kontrollen

8. Literaturverzeichnis

- Braak, Heiko; Tredici, Kelly Del; Rüb, Udo; Vos, Rob A.I de; Jansen Steur, Ernst N.H; Braak, Eva (2003): Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. In: *Neurobiology of Aging* 24 (2), S. 197–211. DOI: 10.1016/S0197-4580(02)00065-9.
- Campos, Deivis de; Heck, Layana; Jotz, Geraldo Pereira; Xavier, Léder Leal (2014): Degree of myelination (g-ratio) of the human recurrent laryngeal nerve. In: *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 271 (5), S. 1277–1281. DOI: 10.1007/s00405-013-2690-y.
- Canella, Clarissa; Demondion, Xavier; Abreu, Evandro; Marchiori, Edson; Cotten, Hervé; Cotten, Anne (2013): Anatomical study of spinal accessory nerve using ultrasonography. In: *European journal of radiology* 82 (1), S. 56–61. DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.04.038.
- Cartwright, Michael S.; Passmore, Leah V.; Yoon, Joon-Shik; Brown, Martin E.; Carress, James B.; Walker, Francis O. (2008): Cross-sectional area reference values for nerve ultrasonography. In: *Muscle & nerve* 37 (5), S. 566–571. DOI: 10.1002/mus.21009.
- Chen, Mingxian; Yu, Lilei; Ouyang, Fan; Liu, Qiming; Wang, Zhuo; Wang, Songyun et al. (2015): The right side or left side of noninvasive transcutaneous vagus nerve stimulation: Based on conventional wisdom or scientific evidence? In: *International journal of cardiology* 187, S. 44–45. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.03.351.
- Ciriello, John; Caverson, Monica M. (2016): Effect of estrogen on vagal afferent projections to the brainstem in the female. In: *Brain research* 1636, S. 21–42. DOI: 10.1016/j.brainres.2016.01.041.

- Del Tredici, K.; Braak, H. (2016): Review: Sporadic Parkinson's disease: development and distribution of α -synuclein pathology. In: *Neuropathology and applied neurobiology* 42 (1), S. 33–50. DOI: 10.1111/nan.12298.
- Electrophysiology, Task Force of the European Society (1996): Heart Rate Variability. In: *Circulation* 93 (5), S. 1043–1065. DOI: 10.1161/01.CIR.93.5.1043.
- Fedtke, Nadin; Witte, Otto W.; Prell, Tino (2018): Ultrasonography of the Vagus Nerve in Parkinson's Disease. In: *Frontiers in neurology* 9, S. 525. DOI: 10.3389/fneur.2018.00525.
- Gekle, Michael (2010): Taschenlehrbuch Physiologie. 70 Tabellen. Stuttgart: Thieme. Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1055/b-002-26630>.
- Giovagnorio, F.; Martinoli, C. (2001): Sonography of the cervical vagus nerve: normal appearance and abnormal findings. In: *AJR. American journal of roentgenology* 176 (3), S. 745–749. DOI: 10.2214/ajr.176.3.1760745.
- Goetz, Christopher G.; Tilley, Barbara C.; Shaftman, Stephanie R.; Stebbins, Glenn T.; Fahn, Stanley; Martinez-Martin, Pablo et al. (2008): Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 23 (15), S. 2129–2170. DOI: 10.1002/mds.22340.
- Grimm, Alexander; Décard, Bernhard F.; Athanasopoulou, Ioanna; Schweikert, Kathi; Sinnreich, Michael; Axer, Hubertus (2015a): Nerve ultrasound for differentiation between amyotrophic lateral sclerosis and multifocal motor neuropathy. In: *Journal of neurology* 262 (4), S. 870–880. DOI: 10.1007/s00415-015-7648-0.
- Grimm, Alexander; Thomaser, Anna-Lena; Peters, Nils; Fuhr, Peter (2015b): Neurological picture. Vagal hypertrophy in immune-mediated neuropathy visualised with high-resolution ultrasound (HR-US). In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 86 (11), S. 1277–1278. DOI: 10.1136/jnnp-2014-308271.

- Heinzel, Sebastian; Kasten, Meike; Behnke, Stefanie; Vollstedt, Eva-Juliane; Klein, Christine; Hagenah, Johann et al. (2018): Age- and sex-related heterogeneity in prodromal Parkinson's disease. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 33 (6), S. 1025–1027. DOI: 10.1002/mds.27349.
- HOFFMAN, H. H.; SCHNITZLEIN, H. N. (1961): The numbers of nerve fibers in the vagus nerve of man. In: *The Anatomical record* 139, S. 429–435. DOI: 10.1002/ar.1091390312.
- Holmqvist, Staffan; Chutna, Oldriska; Bousset, Luc; Aldrin-Kirk, Patrick; Li, Wen; Björklund, Tomas et al. (2014): Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats. In: *Acta neuropathologica* 128 (6), S. 805–820. DOI: 10.1007/s00401-014-1343-6.
- Hong, M. J.; Baek, J. H.; Kim, D. Y.; Ha, E. J.; Choi, W. J.; Choi, Y. J.; Lee, J. H. (2016): Nervus accessorius: Sonografische Befunde und Beziehungen zur Ebene der Halslymphknoten. In: *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)* 37 (5), S. 487–491. DOI: 10.1055/s-0034-1385673.
- Joeng, Eui Soo; Jeong, Young Cheol; Park, Bum Jun; Kang, Seok; Yang, Seung Nam; Yoon, Joon Shik (2016): Sonoanatomical Change of Phrenic Nerve According to Posture During Ultrasound-Guided Stellate Ganglion Block. In: *Annals of rehabilitation medicine* 40 (2), S. 244–251. DOI: 10.5535/arm.2016.40.2.244.
- Kessler, Jens; Schafhalter-Zoppoth, Ingeborg; Gray, Andrew T. (2008): An ultrasound study of the phrenic nerve in the posterior cervical triangle: implications for the interscalene brachial plexus block. In: *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 33 (6), S. 545–550.

- Lasser-Katz, Efrat; Simchovitz, Alon; Chiu, Wei-Hua; Oertel, Wolfgang H.; Sharon, Ronit; Soreq, Hermona et al. (2017): Mutant α -Synuclein Overexpression Induces Stressless Pacemaking in Vagal Motoneurons at Risk in Parkinson's Disease. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 37 (1), S. 47–57. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1079-16.2016.
- Laucius, Ovidijus; Balnytė, Renata; Petrikonis, Kęstutis; Matijošaitis, Vaidas; Jucevičiūtė, Neringa; Vanagas, Tadas; Danielius, Vytautas (2020): Ultrasonography of the Vagus Nerve in the Diagnosis of Parkinson's Disease. In: *Parkinson's disease* 2020, S. 2627471. DOI: 10.1155/2020/2627471.
- Liu, Bojing; Fang, Fang; Pedersen, Nancy L.; Tillander, Annika; Ludvigsson, Jonas F.; Ekblom, Anders et al. (2017): Vagotomy and Parkinson disease: A Swedish register-based matched-cohort study. In: *Neurology* 88 (21), S. 1996–2002. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003961.
- Mann, M. C.; Exner, D. V.; Hemmelgarn, B. R.; Turin, T. C.; Sola, D. Y.; Ahmed, S. B. (2012): Impact of gender on the cardiac autonomic response to angiotensin II in healthy humans. In: *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)* 112 (6), S. 1001–1007. DOI: 10.1152/jappphysiol.01207.2011.
- Mollenhauer, Brit; Locascio, Joseph J.; Schulz-Schaeffer, Walter; Sixel-Döring, Friederike; Trenkwalder, Claudia; Schlossmacher, Michael G. (2011): α -Synuclein and tau concentrations in cerebrospinal fluid of patients presenting with parkinsonism: a cohort study. In: *The Lancet Neurology* 10 (3), S. 230–240. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70014-X.
- Mu, Liancai; Sobotka, Stanislaw; Chen, Jingming; Su, Hungxi; Sanders, Ira; Nyirenda, Themba et al. (2013): Parkinson disease affects peripheral sensory nerves in the pharynx. In: *Journal of neuropathology and experimental neurology* 72 (7), S. 614–623. DOI: 10.1097/NEN.0b013e3182965886.

- Nakamura, Keiko; Mori, Fumiaki; Tanji, Kunikazu; Miki, Yasuo; Toyoshima, Yasuko; Kakita, Akiyoshi et al. (2016): α -Synuclein pathology in the cranial and spinal nerves in Lewy body disease. In: *Neuropathology : official journal of the Japanese Society of Neuropathology* 36 (3), S. 262–269. DOI: 10.1111/neup.12269.
- Nolano, Maria; Provitera, Vincenzo; Manganelli, Fiore; Iodice, Rosa; Stancanelli, Annamaria; Caporaso, Giuseppe et al. (2017): Loss of cutaneous large and small fibers in naive and l-dopa-treated PD patients. In: *Neurology* 89 (8), S. 776–784. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004274.
- Ohya, Nobuhisa; Yamada, Takumi; Satoh, Yoshinao; Kawamura, Hirobumi (2017): Relative and absolute reliability of ultrasound measurements for the thickness of the soft tissue around the shoulder joint of young normal subjects. In: *Journal of physical therapy science* 29 (4), S. 754–759. DOI: 10.1589/jpts.29.754.
- Paulsen, Friedrich; Waschke, Jens (Hg.) (2017): Kopf, Hals und Neuroanatomie. 24. Auflage. München: Elsevier Urban & Fischer (Atlas der Anatomie des Menschen, / Sobotta ; Band 3). Online verfügbar unter <http://els.pdn.ipublishcentral.com/reader/sobotta-atlas-der-anatomie-band-3-aufl-24>.
- Pelz, Johann Otto; Belau, Elena; Fricke, Christopher; Classen, Joseph; Weise, David (2018a): Axonal Degeneration of the Vagus Nerve in Parkinson's Disease-A High-Resolution Ultrasound Study. In: *Frontiers in neurology* 9, S. 951. DOI: 10.3389/fneur.2018.00951.
- Pelz, Johann Otto; Belau, Elena; Henn, Philipp; Hammer, Niels; Classen, Joseph; Weise, David (2018b): Sonographic evaluation of the vagus nerves: Protocol, reference values, and side-to-side differences. In: *Muscle & nerve* 57 (5), S. 766–771. DOI: 10.1002/mus.25993.
- Pereyra, Pedro M.; Zhang, Weixian; Schmidt, Matthias; Becker, Laurence E. (1992): Development of myelinated and unmyelinated fibers of human vagus nerve during the first year of life. In: *Journal of the neurological sciences* 110 (1-2), S. 107–113. DOI: 10.1016/0022-510X(92)90016-E.

- Schnack, Gerd (2012): Der Große Ruhe-Nerv. 7 Sofort-Hilfen gegen Stress und Burn-out. 1. Aufl. s.l.: Kreuz. Online verfügbar unter <http://gbv.eblib.com/patron/FullRecord.aspx?p=2050327>.
- Schünke, Michael (2009): Prometheus Lernatlas - Kopf, Hals und Neuroanatomie. 2., überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme. Online verfügbar unter https://eref.thieme.de/referenz-webapp/ebooks/868855#/e-book_868855_SL8562378.
- Seidel, Kay; Mahlke, Josefine; Siswanto, Sonny; Krüger, Reijko; Heinsen, Helmut; Auburger, Georg et al. (2015): The brainstem pathologies of Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. In: *Brain pathology (Zurich, Switzerland)* 25 (2), S. 121–135. DOI: 10.1111/bpa.12168.
- Stefanis, Leonidas (2012): α -Synuclein in Parkinson's disease. In: *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 2 (2), a009399. DOI: 10.1101/cshperspect.a009399.
- Storch, A.; Odin, P.; Trender-Gerhard, I.; Fuchs, G.; Reifschneider, G.; Ray Chaudhuri, K. et al. (2010): Non-motor Symptoms Questionnaire und Scale für das idiopathische Parkinson-Syndrom. Interkulturell adaptierte Versionen in deutscher Sprache. In: *Der Nervenarzt* 81 (8), S. 980–985. DOI: 10.1007/s00115-010-3010-z.
- Svensson, Elisabeth; Horváth-Puhó, Erzsébet; Thomsen, Reimar W.; Djurhuus, Jens Christian; Pedersen, Lars; Borghammer, Per; Sørensen, Henrik Toft (2015): Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease. In: *Annals of neurology* 78 (4), S. 522–529. DOI: 10.1002/ana.24448.
- Tawfik, Eman A. (2016): Vagus nerve ultrasound in a patient with amyotrophic lateral sclerosis. In: *Muscle & nerve* 54 (5), S. 978–979. DOI: 10.1002/mus.25126.
- Tawfik, Eman A.; Walker, Francis O.; Cartwright, Michael S.; El-Hilaly, Rana A. (2017): Diagnostic Ultrasound of the Vagus Nerve in Patients with Diabetes. In: *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging* 27 (6), S. 589–593. DOI: 10.1111/jon.12452.

- Tsukita, Kazuto; Taguchi, Tomoaki; Sakamaki-Tsukita, Haruhi; Tanaka, Kanta; Suenaga, Toshihiko (2018): The vagus nerve becomes smaller in patients with Parkinson's disease: A preliminary cross-sectional study using ultrasonography. In: *Parkinsonism & related disorders* 55, S. 148–149. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2018.06.002.
- Walter, Uwe (2019): Wie klein können kleine Nerven sein für den diagnostischen Ultraschall In: *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)* 40 (4), S. 400–402. DOI: 10.1055/a-0961-3487.
- Walter, Uwe; Dressler, Dirk (2014): Ultrasound-guided botulinum toxin injections in neurology: technique, indications and future perspectives. In: *Expert review of neurotherapeutics* 14 (8), S. 923–936. DOI: 10.1586/14737175.2014.936387.
- Walter, Uwe; Tsiberidou, Panagiota (2019): Differential age-, gender-, and side-dependency of vagus, spinal accessory, and phrenic nerve calibers detected with precise ultrasonography measures. In: *Muscle & nerve* 59 (4), S. 486–491. DOI: 10.1002/mus.26412.
- Weise, David; Adamidis, Melanie; Pizzolato, Fabio; Rumpf, Jost-Julian; Fricke, Christopher; Classen, Joseph (2015): Assessment of brainstem function with auricular branch of vagus nerve stimulation in Parkinson's disease. In: *PloS one* 10 (4), e0120786. DOI: 10.1371/journal.pone.0120786.

Thesen der Dissertation

1. Bei dem idiopathischen Parkinson-Syndrom treten früh im Krankheitsverlauf autonome Dysfunktionen auf, die auf eine Beteiligung des Parasympathikus hindeuten.
2. Pathohistologische Befunde bei dem idiopathischen Parkinson-Syndrom zeigen die Akkumulation von abnormem phosphoryliertem alpha-Synuclein im N. vagus.
3. Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom zeigen sonographisch eine bilaterale Kaliberreduktion des N. vagus, am ehesten infolge einer Degeneration der viszerosensorischen, dünn myelinisierten Axone. Bei den beiden weiteren untersuchten zervikalen, somatomotorischen Nerven, den Nn. accessorius und phrenicus, ist keine krankheitsassoziierte Degeneration nachweisbar.
4. Die Atrophie des N. vagus bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom macht im Vergleich zu gesunden Probanden etwa 30% aus, was einem Verlust von etwa der Hälfte der nicht bzw. dünn myelinisierten Fasern entspricht.
5. Bei den beiden motorischen Nerven, N. accessorius und N. phrenicus, ist bei Gesunden und Parkinson-Patienten gleichermaßen eine Altersatrophie zu sehen. Dies spricht dafür, dass im Alter vorwiegend die dick myelinisierten Fasern atrophieren.
6. Die Atrophie des N. vagus korreliert mit der Anzahl vegetativer Symptome, erhoben mittels *PD NMS Questionnaire*. Die vegetativen Funktionen werden durch die nicht bzw. dünn myelinisierten Fasern vermittelt.
7. Die Kaliberreduktion des rechten N. vagus korreliert mit der Veränderung der parasympathischen Domäne der Herzfrequenzvariabilität. Dies ist erklärbar mit der Innervation des Sinusknotens durch den rechten N. vagus.

8. Die hier erhobenen Daten zeigen keine Korrelation der vagalen Nervenkaliber mit der Krankheitsdauer, der Schwere der Erkrankung oder der Häufigkeit nichtmotorischer Symptome bei idiopathischem Parkinson-Syndrom.
9. Es zeigt sich ein geschlechtsspezifischer Unterschied der Kaliber des N. vagus. Bei Frauen ist der Kaliber des N. vagus im Mittel größer als bei Männern, was mit einer östrogen-induzierten stärkeren Myelinisierung zusammenhängen könnte.
10. Es konnte ein Unterschied zwischen den Kalibern des rechten und linken N. vagus festgestellt werden, was durch die unterschiedliche Topographie der Organinnervation erklärt werden kann. Der rechte N. vagus innerviert große Teile des Dünndarms und des Dickdarms, während der linke N. vagus zum Magen, zur Leber und zum oberen Teil des Duodenums zieht.
11. Für das idiopathische Parkinson-Syndrom gibt es keinen kurativen Therapieeinsatz, daher sind die frühe Diagnosestellung und ein früher Behandlungsbeginn wesentliche Bausteine neuroprotektiver Therapien.
12. Der hochauflösende Ultraschall ist die Methode der Wahl für die Bildgebung und Quantifizierung des Kalibers dünner (Hirn-)Nerven.

Publikationsliste

Folgende Veröffentlichungen enthalten Ergebnisse der vorliegenden Arbeit:

- Walter, Uwe; Tsiberidou, Panagiota; Kersten, Maxi; Storch, Alexander; Löhle, Matthias (2018): Atrophy of the Vagus Nerve in Parkinson's Disease Revealed by High-Resolution Ultrasonography. In: *Frontiers in Neurology* 9, S. 805. DOI: 10.3389/fneur.2018.00805.
- Walter, Uwe; Tsiberidou, Panagiota (2019): Differential age-, gender-, and side-dependency of vagus, spinal accessory, and phrenic nerve calibers detected with precise ultrasonography measures. In: *Muscle & Nerve* 59 (4), S. 486–491. DOI: 10.1002/mus.26412.