

*AUS DER KLINIK UND POLIKLINIK FÜR NEUROLOGIE
DIREKTOR: PROF. DR. MED. ULRICH BOGDAHN*

DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

*Morphometrie cerebraler Veränderungen und
psychophysische Erfassung olfaktorischer
Störungen bei Morbus Parkinson*

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von

Martin Herpers

2009

AUS DER KLINIK UND POLIKLINIK FÜR NEUROLOGIE
DIREKTOR: PROF. DR. MED. ULRICH BOGDAHN

DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

*Morphometrie cerebraler Veränderungen und
psychophysische Erfassung olfaktorischer
Störungen bei Morbus Parkinson*

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von

Martin Herpers

2009

Dekan: *Prof. Dr. Bernhard Weber*

1. Berichterstatter: *Prof. Dr. Ulrich Bogdahn*

2. Berichterstatter: *Prof. Dr. Mark W. Greenlee*

Tag der mündlichen Prüfung: 25.05.2009

Morphometrie cerebraler Veränderungen und psychophysische Erfassung olfaktorischer Störungen bei Morbus Parkinson

– Evaluation eines neuen Segmentierungsansatzes in der VBM –



INAUGURAL-DISSERTATION

Zur Erlangung des Medizinischen Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Regensburg

vorgelegt: 2009

von: Martin Herpers

geboren in: Neuss am Rhein

Meiner Familie

Einleitung	6
Epidemiologie des Morbus Parkinson	7
Das klinische Bild der Parkinson-Erkrankung	8
Symptomtrias:	8
Rigor und Hypokinese	9
Posturale Instabilität	10
Tremor	10
Typ I, klassischer Parkinson-Tremor	11
Typ II, Ruhe- und Haltetremor unterschiedlicher Frequenz	12
Typ III, reiner Halte- und Aktionstremor	12
Monosymptomatischer Ruhetremor als Variante des Morbus Parkinson:	12
Sekundäre Parkinson-Syndrome	13
Parkinson-Plus-Syndrome / Multisystemdegenerationen	13
Postenzephalitisches Parkinsonsyndrom	13
Sonstige Krankheiten mit Parkinson-Syndrom	13
Differentialdiagnose in der Frühphase	14
Fakultative Begleitsymptome	14
Unspezifische Prodromalerscheinungen	15
Olfaktorische Störungen	16
Autonome Störungen	17
Der idiopathische Morbus Parkinson als disseminierte Ganzhirnerkrankung	19
Psychiatrische und kognitive Symptome	19
Kognitive Einbußen als Begleitsymptomatik	19
Exekutive Störungen bei Morbus Parkinson	22
Psychiatrische Begleitsymptome	23
Depression und Dysthymie	23
Benigne Halluzinationen und paranoid halluzinatorische Psychose	24
Fluktuationen unter dopaminerger Therapie	25
Pathophysiologie	27
Histopathologie und die Theorie von Heiko Braak	30
Die Synukleinopathie als Grundlage der Neurodegeneration	30
Stadien der Krankheitsausbreitung im Gehirn nach Braak	31
Annahmen über eine exogene Genese des Morbus Parkinson	32

Wege und Möglichkeiten nicht-nuklearmedizinischer bildgebender Verfahren in der Diagnostik des Morbus Parkinson	34
Transkranielle Duplexsonographie in der Frühdiagnostik	34
Voxelbasierte Morphometrie bei Morbus Parkinson	36
VBM im Vergleich von Morbus Parkinson und atypischen Parkinsonerkrankungen	39
VBM – eine Zusammenfassung	40
Frühdiagnostik – Begründung und Herausforderung	40
Morphometrie und funktionelle Bildgebung	41
Limitierungen morphometrischer Verfahren	42
Technische Voraussetzungen voxelbasierter morphometrischer Untersuchungen	43
Grundlegende morphometrische Strategien	44
Die Normalisierung - Voraussetzung objektiver, statistischer Verfahren	46
Modulation und die lokalen Folgen der Normalisierung	47
VBM – isolierte Untersuchung einzelner Kompartimente des Gehirns	48
Ein neuer, fünfstufiger Segmentierungsansatz	50
Artefakte und statistische Bildfehler	52
Gründe für die Glättung von segmentierten Bilddatensätzen	53
Statistische Auswertung auf Voxelbasis	54
Das Problem der Korrektur für multiple Mittelwertsvergleiche	56
Fragestellung	59
Untersuchung olfaktorischer Funktionen bei Morbus Parkinson	59
Morphometrische Untersuchung neurodegenerativer Prozesse bei Morbus Parkinson	60
Patienten und Materialien	63
Patienten und Kontrollpersonen	63
Psychometrische Untersuchungsverfahren	64
Händigkeitsfragebogen	65
Beck-Depressions-Inventar (BDI)	65
Mini-Mental-Status-Examination (MMSE)	65
Wortschatztest (WST)	66
Magnetresonanztomographie – Technik und Parameter	66
Datenpräparation und Voxelbasierte Morphometrie mit SPM 8	67

Ergebnissdarstellung	70
Verwendung der Prerelease des neuen Segmentierungsalgorithmus in SPM 8	70
Abbildungs- und Testkriterien	70
Konventionelle dreistufige Segmentierung	71
Vergleich von drei- und fünfstufiger Segmentierung	73
Resultate bei dominierender Patientengruppe nach fünfstufiger Segmentierung	75
Morphometrische Darstellung der Substantia nigra	78
Kovarianzanalysen	79
Evaluation verschiedener Smoothing Kernel	81
Analyse mit gespiegelten Daten bei dominanter Patientengruppe	83
Resultate bei dominierender Kontrollgruppe nach fünfstufiger Segmentierung	86
Einflüsse der Mindestclustergröße bei parietalen Gruppenunterschieden	87
Diskussion	89
Allgemeine Vorbemerkung	89
Volumenzunahme statt Atrophie	90
Standardisierte Untersuchung der olfaktorischen Störungen beim Parkinsonpatienten	91
Volumenvermehrung im Rhinokortex	92
Volumenvermehrung im anterioren Gyrus cinguli	95
Dopamin als Neurotransmitter im anterioren Gyrus cinguli und die L-Dopa-Behandlung des Parkinsonpatienten	97
Anteriorer Gyrus cingulati, frontoinsulären Kortex und die Von Economo Neurone	98
Volumenvermehrung in der Sustantia nigra	99
Mögliche Ursache der Volumenvermehrung in Arealen mit Dopamin als wichtigem Neurotransmitter	100
Distribuierte Volumenminderungen im parietalen Kortex	101
Abschlussbetrachtung	103
Literaturverzeichnis	106

Abkürzungsverzeichnis

Anteriorer Gyrus cinguli	(ACC)
Cortikobasale Degeneratopm	(CBD)
Globus pallidus externus	(GPe)
Globus pallidus internus	(GPi)
Idiopathischer Morbus Parkinson	(iPD)
Lewy-Körpchen-Erkrankung	(LBD)
Morbus Parkinson	(PD)
Multisystematrophie mit Parkinsonoid	(MSAp)
Parkinsonoid/Parkinson Syndrom	(PS)
Pontocerebelläre Multisystematrophie	(OPCA/MSAc)
Positron Emissions Tomographie	(PET)
Progressive supranukleäre Paralyse	(PSP)
Steele-Richardson-Olszewski	
Single Photon Emissions Tomographie	(SPECT)
Substantia nigra pars compacta	(SNc)
Vordere Commissur	(AC)
Wisconsin Card Sorting Test	(WCST)

Einleitung

Epidemiologie des Morbus Parkinson

Der idiopathische Morbus Parkinson (iPD) ist weltweit die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung (Tanner & Aston 2000; Braak, Del Tredici 2008). Sie ist auf den Menschen beschränkt und durch den Untergang von neuromelaninhaltigen Neuronen in der pars compacta der Substantia nigra (Marsden 1983) und den damit verbundenen Dopaminmangel im Striatum charakterisiert. Neuropathologisch gilt der Nachweis von ubiquitinhaltigen, intrazytoplasmatischen, α -synuclein-positiven neuronalen Einschlüssen (Jankovic 2008; Braak, Del Tredici 2003), den Lewy-Körperchen (LK), in der Substantia nigra als definierend für die Erkrankung. Umweltfaktoren toxischer oder infektiöser Natur, genetische Faktoren sowie mitochondriale Defekte werden als mögliche Ursachen diskutiert. Wahrscheinlicher als ein monokausaler Auslöser ist eine Kombination verschiedener Faktoren für die Erkrankung ausschlaggebend. Ursprünglich als isolierte striatonigrale Monosystematrophie mit einem Dopamin-Defizit als Ursache der Symptomatik verstanden (Braak, Del Tredici 2003), ist der Morbus Parkinson nach heutigem Verständnis eine verschiedene Systeme betreffende Hirnerkrankung, die bereits bei Manifestation der Erkrankung auch nicht dopaminerge Systeme des Gehirns betreffen kann (Perry, McKeith et al. 1991; Lerner & Bagic 2008; Jankovic 2008). Letzteres wird im Verlauf der Erkrankung immer deutlicher (Alves 2008). Im Gegensatz zur Alzheimer Demenz kommt es auch zu einem Befall des peripheren, insbesondere autonomen Nervensystems mit Innervationsstörungen des Herzens und des Gastrointestinaltraktes (Braak, Del Tredici 2008, Probst et al 2008). Klinisch präsentiert sich die Parkinson-Erkrankung durch die von James Parkinson bereits 1817 beschriebenen Kardinalsymptome: Rigor, Akinese und Ruhetremor, zu denen heute noch die posturale Instabilität im Verlauf der Erkrankung (Jankovic 2008) – nicht aber eine frühe Sturzneigung – gerechnet wird (Alves 2008). Die Gewichtung der Einzelsymptome entscheidet darüber, welche Verlaufsform die individuelle Erkrankung zuzuordnen ist. Es werden der überwiegend akinetisch rigide und der Tremordominanztyp sowie der Äquivalenztyp als Kombination aus beiden unterschieden. Die Erkrankung beginnt typischerweise zwischen in der 5. oder 6 Lebensdekade (Marsh 2000), wobei Männer etwas häufiger betroffen sind als Frauen (Kuopio 1999, Höglinger 2008). Die Prävalenz beträgt durchschnittlich 100-200 pro 100.000 Einwohner (DGN Leitlinien 2008), etwa 1,5% der

über 65jährigen sind parkinsonkrank (Alves 2008). Das Risiko im Alter von 50 Jahren zu erkranken, beträgt 1%, nach dem 70sten Lebensjahr bereits 2,5% um bei den über 80 Jährigen wieder leicht abzunehmen (Kuopio 1999). In älteren Arbeiten wird dagegen noch von einem mit höherem Lebensalter zunehmendem Anstieg der Erkrankungsfrequenz ausgegangen (Mutch 1986). Nur 4% der Parkinsonkranken entfallen auf die Altersgruppe unter 50 (Van Den Eeden, Tanner 2003), zwischen dem 40sten und dem Ende des 44sten Lebensjahres ist nur etwa einer von 10.000 Menschen betroffen (Mutch 1986). Die Selbstorganisationen der Parkinsonpatienten gehen in Deutschland derzeit von mehr als 400.000 Betroffenen aus.

Ein idiopathisches Parkinson-Syndrom kann aber bereits vor dem 21. Lebensjahr auftreten und wird dann als juveniles Parkinson-Syndrom bezeichnet (Paviour 2004), der jüngste in der Universitätsklinik in Freiburg untersuchte Patient war im Alter von 28 Jahren erkrankt.

Das klinische Bild der Parkinson-Erkrankung

In der Frühphase der Erkrankung, die sich über ein oder zwei Jahre hinziehen kann, sind die Krankheitszeichen oftmals nicht eindeutig der definierenden Symptomtrias zuzuordnen. Da sich die Erkrankung erst nach dem Untergang von mehr als 60 bis 70 Prozent der dopaminergen Neurone in der Substantia nigra manifestiert (Rudow 2008) und der Grad der Schädigung zwischen beiden Nigrae geringfügig differiert, ist die Erkrankung zu Beginn zunächst obligatorisch einseitig ausgeprägt. Auch wenn im weiteren Verlauf die kontralaterale Seite mit betroffen ist, bleibt die ursprüngliche Seitenbetonung erhalten. (Die Ausführungen über das klinische Bild des Morbus Parkinson stützen sich überwiegend auf Mitschriften von den klinischen Demonstrationen im Rahmen der wöchentlichen Konferenz für Bewegungsstörungen unter der Leitung von Prof. C.H. Lücking an der neurologischen Universitätsklinik Freiburg).

Symptomtrias:

Die in der ursprünglichen Beschreibung der Erkrankung von J. Parkinson angeführte Symptomtrias aus Tremor, Rigor und Akinese besteht eigentlich nur aus zwei voneinander unabhängig variierenden Symptomkomplexen, da Hypokinese und Rigor typischerweise miteinander vergesellschaftet sind. Eine Abnahme und Verlang-

samung der Beweglichkeit, Rigidität und eine gebeugte Haltung sowie eine Gangstörung ohne direkte Störung der Motorik sind aber auch sonst als Begleiterscheinungen des höheren Lebensalters bekannt (Levy & Elan 2005). und die Vorboten einer ganzen Reihe anderer Erkrankungen.

Rigor und Hypokinese

Rigor oder Rigidität meint die Steifigkeit aufgrund eines der willkürlichen Kontrolle entzogenen, anhaltenden, zähen Widerstands bei passiver Bewegung mit Koaktivierung der quer gestreiften Muskulatur, sowohl Agonisten wie auch Antagonisten betreffend. Bei passiver Kreisbewegung von Radioulnargelenk und Fußwurzel tritt das Zahnradphänomen als Ausdruck der simultanen Tonuserhöhung von Beugern und Streckern auf. Diese ist oftmals schmerzhaft und wird in der Frühphase der Erkrankung gelegentlich als Ausdruck einer orthopädischen Störung mißdeutet. Eine Folge der Tonuserhöhung ist die oben beschriebene nach vorn gebeugte Fehlhaltung des Körperstammes, als Kamptokormie bezeichnet, von der die typische Silhouette des Kranken gekennzeichnet ist. Körpernahe Muskelgruppen sind bei atypischen Parkinsonsyndromen oft stärker betroffen als bei Morbus Parkinson. Der axiale Rigor mit besonderer Beteiligung des Nackens ist eher ein Kennzeichen der Multisystematrophie (MSA) oder der supranukleären Blickparese Steel-Richardson-Olschewski (PSP). Hypokinese und Rigor werden in ihrem gemeinsamen Auftreten als Parkinsonoid bezeichnet: Eine allgemeine, von der Erhöhung des Muskeltonus hergeleitete Bewegungsarmut, nicht im eigentlichen Sinne einer Lähmung entsprechend, wird als hypokinetisch rigides Syndrom bezeichnet und ist unabdingbar für die Diagnose eines Parkinson-Syndroms oder Parkinsonoids. Dabei muß es sich nicht zwangsläufig um einen idiopathischen Morbus Parkinson handeln. Vielfältige anderweitige Ursachen hierfür sind bekannt und eine der wesentlichen Herausforderungen in der Diagnostik ist die Abgrenzung des durch einen behandelbaren Dopaminmangel im Striatum charakterisierten idiopathischen Morbus Parkinson gegen diese Differentialdiagnosen.

Unter dem Einfluß des Parkinsonoids verlieren Bewegungen zunächst kaum merklich, dann aber mehr und mehr ihren physiologischen Fluß, die Amplituden werden kleiner und der ballistische Anteil nimmt ab. So vermindert sich die Mitbewegung der Arme, die Geschicklichkeit der Hände lässt nach, alltägliche Verrichtungen wie das Schließen von Knöpfen können zu unüberwindlichen Hürden werden. Das Schriftbild verändert sich, die Schrift wird unflüssig und kleiner (Mikrographie) und ist oftmals durch den

überlagerten Tremor entstellt, auch hierbei kommt der Verminderung der ballistischen Bewegungskomponenten eine besondere Bedeutung zu: die Ober- und Unterlängen des Schriftbildes werden kleiner. Das Gangbild wird, zunächst unmerklich kleinschrittig und unflüssig, der Patient kommt bei fortgeschrittener Erkrankung ungewollt ins Trippeln, die Wendeschrittzahl ist erhöht. Er kann die Füße, den Körper nach vorne gebeugt, nur schlecht vom Boden abheben, der. Rumpfbewegungen sind erschwert (rarifizierte Umlagerungsbewegungen im Schlaf begünstigen schmerzhaftes Verspannen). Im Verlauf der Erkrankung kommt es zu Festinationen, einer Störung in der Initiierung, Änderung oder Terminierung periodischer Bewegungen. Am augenfälligsten wird dies in der Unfähigkeit des Parkinsonpatienten, loszulaufen oder Richtung und Modus einer einmal eingeschlagenen Bewegung zu ändern. Mit Hilfe eines von außen gegebenen Startsignals fällt es den Patienten in der Regel leichter, die intendierte Bewegungsänderung auszuführen. Auch der Gesichtsausdruck wird starrer, der mimische Ausdruck reduziert, das Sprechen leise, schnell und undeutlich (Hypophonie), häufig ist das Schlucken beeinträchtigt, teilweise als Folge davon erscheint der Speichelfluss indirekt vermehrt.

Posturale Instabilität

Die posturale Instabilität äußert sich als vermehrtes Schwanken des Patienten und Beeinträchtigung seiner Stellreflexe nach plötzlicher Auslenkung aus der Vertikalen (Maurer et al. 2004). Sie wird heute als viertes krankheitsdefinierendes Symptom (Jankovic 2008) angesehen, ist aber wie die übrigen motorischen Symptome zu Erkrankungsbeginn zunächst gut kompensierbar und wird häufig nur im Rahmen der differenzierten klinisch neurologischen Untersuchung beobachtet. Bei früh im Erkrankungsverlauf deutlich gestörten Stellreflexen oder gar einer Sturzneigung muss stets ein atypisches Parkinson-Syndrom bedacht werden.

Tremor

Mehr noch als ein hypokintisch rigides Syndrom ist ein langsamer Ruhe- und Halte-tremor von vier bis sechs Herz (Jankovic 2008) charakteristisch für den Morbus Parkinson. Obwohl oftmals nur diskret ausgeprägt oder diskontinuierlich beobachtbar, ist dieser ein Merkmal des idiopathischen Parkinson-Syndroms (75 %) und untypisch für atypische Parkinson-Syndrome auf die weiter unten eingegangen wird. Andererseits entwickelt aber ein Viertel der Patienten nie einen Tremor (Hughes et al. 1993). Auch der Tremor beginnt im Falle eines idiopathischen Morbus Parkinson

einseitig und bleibt typischerweise über den gesamten Erkrankungsverlauf betont auf der Seite, auf der die Erkrankung begonnen hat. An den Händen ist der Ruhe- und Haltetremor durch alternierende Pro- und Supinationsbewegungen charakterisiert, und wird als „Pillendreherphänomen“ beschrieben. Der Parkinsontremor kann auch Lippen, Kinn, Backen und Beine betreffen, anders als beim essentiellen Tremor sind, Kopf und Nacken oder die Stimme nur selten betroffen (Jankovic 2008).

Ein Ruhetremor als augenfälliges Symptom, das sonst keiner anderen Erkrankung zueignet, hilft differentialdiagnostische Überlegungen zu vereinfachen, die Klassifizierung der Tremorsymptomatik ist jedoch für den Ungeübten oftmals erschwert, wenn ein scheinbar in Ruhe befindlicher Patient doch noch verborgene Haltearbeit leistet. Unter diesen Bedingungen wird zum Beispiel ein essentieller Tremor, der auch eine einseitige Betonung aufweisen kann, fälschlicherweise als Parkinsontremor missdeutet. Bei der Parkinson-Erkrankung treten verschiedene, klinische Manifestationsformen des Tremors auf. Unabhängig davon ist aber allgemein akzeptiert, dass der klassische Ruhetremor ein typisches Zeichen der Parkinson-Erkrankung ist (Jankovic et al. 1999). Das Vorliegen eines Ruhetremors ist somit eine spezifisches Kriterium für die Diagnose des Morbus Parkinson und hat eine diagnostische Trefferquote von über 90%. Die verschiedenen Tremores bei Morbus Parkinson werden wie folgt unterteilt (Deuschl et al. 1998).

Typ I, klassischer Parkinson-Tremor

Hierbei handelt es sich um einen Ruhetremor. Zusätzlich kann eine posturale oder Aktionstremorsymptomatik bestehen. Entscheidend ist, dass beide Tremorformen dieselbe Frequenz haben. Die Frequenz des reinen Ruhetremors liegt typischerweise im Bereich 4 bis 6 Hz. In früheren Stadien können aber auch höhere Tremorfrequenzen bis 9 Hz nachgewiesen werden (Koller et al. 1989). Unterscheidet sich die Frequenz von Ruhetremor und posturalem Tremor um weniger als 1,5 Hz, so wird sie als gleich betrachtet. Typisch für das Vorliegen eines Typ-I-Tremors ist eine Tremoruppression beim Übergang von Ruhe zu Halte- oder Aktionsbewegungen.

Typ II, Ruhe- und Haltetremor unterschiedlicher Frequenz

Bei dieser Tremorform liegt neben dem Ruhetremor ein zweiter Tremortyp vor mit einem Frequenzunterschied von mehr als 1,5 Hz. Diese Variante ist selten (unter 10% der Patienten). Eine leichte Form eines kinetischen Tremors ist bei fast jedem Parkinson-Patienten vorhanden. Vielleicht handelt es sich dabei um die Kombination eines essentiellen Tremors mit einem Parkinson-Tremor.

Typ III, reiner Halte- und Aktionstremor

Einige Patienten mit der akinetisch rigiden Variante der Parkinson-Erkrankung haben einen reinen, wenig behindernden Halte- und Aktionstremor mit einer Frequenz über 5 Hz.

Monosymptomatischer Ruhetremor als Variante des Morbus Parkinson

Die folgende Definition charakterisiert einen Tremor, der oftmals diagnostische Probleme bereitet:

1. Reiner oder vorwiegender Ruhetremor (Phänomenologie identisch mit dem klassischen Parkinson-Tremor),
2. die sonstigen klinischen Symptome (Bradykinesie, Rigor oder posturale Instabilität) reichen nicht aus, um eine Parkinson-Erkrankung zu diagnostizieren,
3. Tremordauer von mindestens 2 Jahren.

Die klinischen Symptome sprechen bei diesem Tremor für einen Parkinson-Tremor. Es fehlen aber die Zusatzsymptome Bradykinesie und Rigor. Nach PET-Untersuchungen haben diese Patienten ein dopaminerges Defizit (Brooks et al. 1992). Die Latenz bis zum Auftreten der klassischen Trias des Parkinson-Syndroms kann über 10 Jahre betragen. Außerdem bleiben die Patienten weitgehend von den kognitiven Störungen verschont, die beim Parkinsonpatienten sonst, zumindest in diskreter Form nachweisbar sind. Diese Form der Parkinson-Krankheit auch als „benigner tremor-dominanter Morbus Parkinson“ bezeichnet, das Ansprechen auf dopaminerge Medikamente ist jedoch nur schlecht. Die posturale Instabilität kann, obwohl nicht im Rahmen der Symptomtrias fixiert, im Verlauf als krankheitsdefinierend angesehen werden und trägt wesentlich zur Invalidisierung der Patienten bei (Schrag 2000).

Sekundäre Parkinson-Syndrome

Das Auftreten eines Parkinsonoids wird oft fälschlicherweise mit der Manifestation einer idiopathischen Parkinsonerkrankung (iPD) gleichgesetzt. Es sind aber vielfältige Erkrankungen bekannt, die mit einem Parkinson-Syndrom (PS) oder Parkinsonoid einhergehen können (nach Hufschmidt & Lücking 2006; DGN Leitlinien 2008):

- vaskuläre Parkinson-Syndrome: 1. unspezifisch bei einer das frontale Marklager und die Stammganglien betreffenden Leukencephalopathie. 2. infolge lakunärer Infarkte im Bereich der Substantia nigra oder ihres Faserverlaufs zum Striatum (selten, typischerweise als lower body Parkinson mit akutem Beginn auftretend)
- Normaldruckhydrozephalus
- frontale Tumoren (typischerweise Meningeome der Falx)
- posttraumatisches PS bei Schädigung tiefer Hirnstrukturen infolge diffuser axonaler Scherverletzungen (nur Einzelfälle)
- toxisches PS (CO, Mn, MPTP)

Parkinson-Plus-Syndrome / Multisystemdegenerationen

- Idiopathische orthostatische Hypotonie (ehemals Shy-Drager-Syndrom)
- striatonigrale Degeneration (OPCAp/MSAp)
- olivo-ponto-cerebelläre Atrophie (OPCAc/MSAc)
- kortikobasalen Degeneration (CBD)
- progressive supranukleäre Lähmung (PSP) (Steele-Richardson-Olszewski)

Postenzephalitisches Parkinsonsyndrom

- Frühsommermeningoencephalitis FSME mit Virusaffektion des Striatums (Einzelfälle, in Freiburg während der letzten 5 Jahre ein einziges Mal beobachtet)
- Encephalitis lethargica von Economo (historisch)

Sonstige Krankheiten mit Parkinson-Syndrom

- Morbus Wilson (Kupferstoffwechselstörung mit hepatolentikuläre Degeneration)
- Primär akinetische Chorea Huntington (Westphal-Variante mit juvenilem Beginn)
- Medikamentöses PS, in der Regel durch Neuroleptika induziert, (Auftreten sehr viel seltener als Spätdyskinesien)

Die Differentialdiagnose in der Frühphase

Differentialdiagnostisch erschwert ist in der Frühphase der Erkrankung die Unterscheidung der drei Verlaufsformen des idiopathischen Morbus Parkinson und der Lewy-Körperchenerkrankung, die heute als Variante des Morbus Parkinson mit frühzeitiger Demenz infolge extrastriärer Verbreitung der Pathologie verstanden wird (Leitlinien der DGN 2008 zur Parkinsonerkrankung), von anderen neurodegenerativen Systemerkrankungen mit extrapyramidalen Erkrankungsschwerpunkt. Hierunter sind insbesondere die Multisystem-Atrophien (MSA) zu zählen. Die MSA weisen neben extrapyramidalen Funktionsstörungen auch darüberhinaus gehende Symptome als Ausdruck des systemüberschreitenden Krankheitsprozesses auf. Ihnen gemeinsam ist die rasche Beschwerdeprogredienz, das früh unzureichende oder fehlende Ansprechen auf eine dopaminerge Therapie sowie die Fülle und der Ausprägungsgrad der Symptomatik. MSAp, MSAc und die idiopathische orthostatische Hypotonie sind verschiedene Verlaufsformen der gleichen Erkrankung. Die drei verschiedenen Typen der Multisystematrophie werden wie folgt unterschieden: der P(arkinson)-Typ weist primär die Symptome der Parkinson-Trias auf; die C(erebelläre) Form weist Gleichgewichtsstörungen und eine frühe Tendenz zu Stürzen auf. In der Dritten, in ihren motorischen Symptomen eher arbiträr definierten Form treten beide Symptomkomplexe in Kombination auf. Die Erkrankung ist charakterisiert durch ausgeprägte asympathikotone orthostatische Hypotension, dadurch kommt es zu Synkopen infolge der orthostatischen Hypotonie bei plötzlichem Lagewechsel. Weitere Indizien für eine atypische Parkinson-Erkrankung stellen vertikale Blickparesen nach unten, eine sehr früh in Erscheinung tretende ausgeprägte Fallneigung, erhebliche kognitive Defizite zum Diagnosezeitpunkt, ferner neurogene Blasenfunktionsstörungen dar. Letztere werden beim idiopathischen Morbus Parkinson nie als Frühsymptome, im weiteren Verlauf aber durchaus angetroffen. Bei einer derartigen Initialsymptomatik besteht in der Regel eine *Progressive Supranukleäre Paralyse* Steel-Richardson-Olszewski (PSP).

Fakultative Begleitsymptome

Noch immer überwiegend als extrapyramidal verursachte Bewegungsstörung aufgefasst, kommt es beim Morbus Parkinson neben den krankheitsdefinierenden Kardinalsymptomen oftmals schon früh im Krankheitsverlauf zu variablen, unspezifischen Symptomen, die nicht auf das motorische System begrenzt sind. Diese betreffen ein breites Spektrum aus affektiven Störungen mit Antriebsstörung, Anhedonie und

Depression, kognitiven Beeinträchtigungen, insbesondere der exekutiven Funktionen und bestimmter Aspekte der Gedächtnisfunktionen sowie eine Halluzinose. Zwei Drittel der Patienten sind zudem von Veränderungen des Verhaltens und des Schlafwachrhythmus mit Durchschlafstörungen und nächtlicher Verwirrtheit bei insgesamt vermehrter Müdigkeit (Poewe 2008; Jankovic 2008; Tandberg 1998) und einer nur teilweise medikamentenabhängigen Schläfrigkeit tagsüber betroffen (Arnulf 2008). Unter den verbreiteten sensorischen Funktionsstörungen sind An- oder Hyposmie und schmerzhaftes Missempfinden hervorzuheben. Auch autonome Funktionsstörungen, insbesondere die orthostatische Hypotonie und Obstipation betreffen in individuell sehr unterschiedlichem Umfang den Großteil der Patienten (Poewe 2008). Bemerkenswert erscheint, daß ein Teil dieser nicht krankheitsdefinierenden Begleitsymptome der Manifestation der zur Diagnose führenden motorischen Störungen um mehrere Jahre vorausgehen kann (Poewe 2008). Hierbei sind insbesondere Hyposmie; Depression und vermehrte Schläfrigkeit zu erwähnen (Arnulf 2008). Das Fernziel in der Therapie des Morbus Parkinson ist nicht eine immer bessere Behandlung der motorischen Symptome sondern das Bestreben, den zur Manifestation der Symptomatik führenden Prozeß aufzuhalten. Hierfür ist das Wissen um zusätzliche Indizien, die der Erkrankung in der heute typischen Form voraus eilen, von zentraler Bedeutung.

Unspezifische Prodromalerscheinungen

Viele Patienten suchen bereits vor selbst wahrgenommenen motorischen Symptomen, etwa einer Mikrographie oder einer Beeinträchtigung des Gangbildes wegen sensorische Symptome im Sinne von Missempfindungen (Dysästhesien) oder Schmerzen im Schulter- oder Beckengürtel einen Arzt auf (Giuffrida 2005, Gerlach et al. 2007). Zu Beginn der Erkrankung sind die motorischen Anzeichen jedoch oft unklar, die Beschwerden mithin schwer einzuordnen. Gelegentlich werden die wahrscheinlich mit der muskulären Verspannung im Rahmen des Rigors einhergehende, oft einseitigen Schmerzen in Schultergürtel, Rücken und Hüften als Zeichen einer orthopädischen Erkrankung missdeutet und die Patienten einer eigentlich nicht indizierten Therapie, bis hin zur prothetischen Versorgung des Hüftgelenks unterzogen. Mindestens zwei Drittel der Parkinsonpatienten (Shulman 2001) sind über weite Strecken ihrer Erkrankung, insbesondere aber bei fortgeschrittener Erkrankung mit zunehmenden Fluktuationen während der off-Phasen auf das Schwerste schmerzgeplagt (Djaldetti 2004), wobei für

letztere die muskulären Beschwerden in über 90% die häufigste Ursache darstellen (Giuffrida 2005). Die Ursache der Dysästhesien ist ungeklärt (Djaldetti 2004).

Olfaktorische Störungen

Seit mehr als 30 Jahren (Ansari et al. 1975) sind Beeinträchtigungen der olfaktorischen Funktionen als Prodromi des Morbus Parkinson bekannt, die der Erkrankung auch um Jahre vorseilen können und von der bis zu 90% der Patienten im Verlauf der Erkrankung betroffen sind (Doty 1988). Allerdings sind derartige Störungen bei aller Sensitivität nicht sehr spezifisch, auch an Morbus Alzheimer erkrankte Patienten klagen bereits frühzeitig über eine Beeinträchtigung des Riechvermögens (Hawkes 2003). Die allermeisten Parkinson-Patienten berichten über Riechstörungen nur, wenn sie hierauf konkret angesprochen werden. Inzwischen etabliert und regelmäßig Teil der Erstdiagnostik von Parkinsonpatienten ist die differenzierte psychophysische Testung mittels des *University of Pennsylvania Smell Identification Test* (UPSIT) oder des *Sniffin Stick Tests*, standardisierter und validierter Batterien von olfaktorischen Stimuli. Die olfaktorische Dysfunction betrifft dabei die Schwellenfunktion, die Unterscheidung und Identifikation verschiedener Gerüche. Eine Korrelation zwischen olfaktorischer Störung und dem Stadium der Erkrankung besteht jedoch nicht oder nur in Andeutungen (Doty 1988); Alter, Geschlecht und Dauer Stadium der Erkrankung sind ohne prädiktischen Wert für die olfaktorische Störung (Herting 2008). Bohnen et al. (2007) wiesen bei Parkinsonpatienten ausgestanzte Defizite in der Identifizierung des Geruchs von Bananen, Lakritz und Dill nach. Diese korrelierten im Vergleich zum gesamten UPSIT-Score auch höher mit der mittels [^{11}C]- β -CFT PET untersuchten Dichte des Dopamintransporter in der Substantia nigra und dem Striatum. Gleichzeitig ging die aber Korrelation mit dem UPDRS-Motor-Score gegen null und befand sich so in Übereinstimmung mit den Resultaten von Herting (2007). Einen Anhalt für Zusammenhänge zwischen Schwere der Erkrankung und Grad der olfaktorischen Störung ergab auch eine Arbeit von Hummel (1999), der an Stelle der durch semantische, Aufmerksamkeits- und Entscheidungsprozesse geprägten psychophysischen Untersuchung olfaktorisch evozierte Potentiale untersuchte. Es gibt außerdem Evidenz dafür, dass die olfaktorischen Störungen bei Morbus Parkinson nicht einfach einer globalen Minderung von Schwellenempfindlichkeit und Diskriminationsleistung entsprechen. Nachdem Hawkes (1993) besondere Schwierigkeiten der Parkinsonpatienten bei der Identifizierung der Gerüche Oregano/Pizza und Moosbeere beobachte

hatte, berichteten Daum et al. (2000) davon, dass Unterschiede in der Fähigkeit die Gerüche von Lakritz, Anisöl, Ananas, Terpentin, Apfel und Banane zu erkennen, besonders gut zwischen Patienten und Kontrollen trennen. Nach Herting et al. (2007) treffen diese Beeinträchtigungen jedoch in gleicher Weise auf Patienten mit Riechstörungen anderer Genese, z. B. nach Schädelhirntrauma zu. Um die Zusammenhänge zwischen Verlust des Riechvermögens und Erkrankungsdauer zu erfassen, führten diese (2007) eine Längsschnittuntersuchung über annähernd viereinhalb Jahre durch, bei der die "Sniffin' Sticks" Test Batterie verwandt wurde. Es zeigte sich, daß die Beeinträchtigung der olfaktorischen Funktionen beim Parkinsonpatienten einem nicht linearen, unvorhersagbaren Verlauf unterworfen ist, bei dem es nicht zwangsläufig zu einer weiteren Verschlechterung kommen muß. Auch spontane Verbesserungen der olfaktorischen Funktionen im Erkrankungsverlauf wurden beschrieben andererseits verfügte keiner der Patienten in der Verlaufsuntersuchung noch über eine normale Riechfunktion. Die Therapie mit Levodopa hat keinen Einfluß auf die Störung der olfaktorischen Funktionen. In der Differentialdiagnose eines IPS von atypischen Parkinson-Syndromen (PSP, MSA, CBD) sind Riechtests andere Zusatzuntersuchungen, wie der Magnetresonanztomographie, SPECT-Untersuchungen oder einer neuropsychologischen Testung mindestens ebenbürtig (Katzenschlager, Zijlmans et al. 2004)

Autonome Störungen

Kreislaufregulationsstörungen und die Beeinträchtigung anderer autonomer Funktionen bestimmen den Verlauf der Parkinson-Erkrankung auf verschiedene Weise. Die retrospektive Auswertungen von über 100 post mortem bestätigter Fälle ergab Hinweise auf eine symptomatische orthostatische Hypotonie in 30 %, Blase-Funktionsstörung in 32 % und Störungen der Darmmotilität in 36 % der Fälle (Magalhaes 1995). Zum Teil ist diese Störung auch auf die β_2 -mimetische Wirkung der Medikation an den peripheren Gefäßen zurückzuführen, die eine Vasodilatation begünstigt, teilweise Ausdruck einer sympathoadrenergen Insuffizienz. Senard et al. (1999) unterzogen 91 Parkinsonpatienten Kipptischuntersuchungen, dabei fand sich ein systolischer Blutdruckabfall von mehr als 20 mmHg in 58 % der Fälle. Ein Fünftel der Patienten war auch sonst symptomatisch. Eine im Verlauf früh auftretende ausgeprägte Blutdruckinstabilität spricht für eine der verschiedenen Verlaufsformen einer Multisystematrophie, die früher als unabhängige Krankheitsentitäten verstanden wurden (olivo-pontocerebelläre Atrophie (MSA_C/OPCA_C), striatonigrale Degeneration

(SND/OPCAp/ MSAp) und die Idiopathische orthostatische Hypotonie (Shy-Drager-Syndrom)) oder bei früh einsetzenden kognitiven Störungen auch für eine Lewy-Körperchen-Erkrankung (LBD). Autonome Störungen wurden von Horimoto (2003) bei 28 von 29 Patienten mit nachgewiesener LBD gefunden. Wenning u. a. (1999) konnten bei post mortem bestätigten Fällen von PD und MSA, eine mittlere Latenz von 24 Monate bei Patienten mit MSA, im Vergleich zu 166 Monaten bei Patienten mit iPD nachweisen. Peralta et al. (2004) zeigten zudem, dass die orthostatische Hypotonie bei Parkinsonpatienten mit Demenz weit ausgeprägter ist als bei solchen mit nur geringfügigen kognitiven Einbußen. Immunhistochemisch ließ sich die Lewy-Körper-Pathologie über den Alpha-synuclein-Nachweis auch in den sakral gelegenen autonomen Zentren des Conus medullaris sowie in Strukturen des peripheren autonomen Nervensystems in einer Gruppe annähernd 100 bis zu ihrem Tode neurologisch unbeeinträchtigter Patienten nachweisen. Bei Parkinsonpatienten findet sich post mortem häufig auch eine ausgeprägte Synukleinpathologie im Plexus myentericus der Darmwände (Braak 2008). Dies veranschaulicht, dass autonome Kerne des Rückenmarks und Strukturen des peripheren autonomen Nervensystems neben den olfaktorischen Rezeptoren und primären olfaktorischer Arealen früh und stark betroffene Strukturen der Parkinsonerkrankung sind. Der Nachweis der Pathologie im peripheren autonomen Nervensystem von neurologisch unbeeinträchtigten älteren Personen ist möglicherweise die Grundlage für autonome Funktionsstörungen die der klinischen Manifestation vorausseilen (Probst 2008).

Der idiopathische Morbus Parkinson als disseminierte Ganzhirnerkrankung

Je eindeutiger der Morbus Parkinson als Erkrankung begriffen wird, die verschiedene Systeme in individuell variierender räumlicher und zeitlicher Dynamik betrifft, um so leichter lassen sich lange bekannte neuroanatomische oder –pathologische Befunde einordnen. Neuropathologisches Korrelat der Parkinson Erkrankung ist der Nachweis von Lewy-Körperchen, deren Verteilung und Dichte wahrscheinlich über die Schwere und die Verbreitung des Nervenzelluntergangs außerhalb der Substantia nigra entscheidet. In etwa 20% der Fälle eines l-Dopa-responsiven Parkinsonsyndroms sind jedoch keine Lewy-Körperchen nachweisbar, dies betrifft überwiegend die Erkrankungen mit gesicherter genetischer Komponente, zum Beispiel bei einer Parkinson-Mutation (Jankovic 2008). Das Verteilungsmuster der Lewy-Körperchen, das durch definierte Wege der Progression charakterisiert ist (Braak, Del Tredici 2008), bestimmt wahrscheinlich im überwiegenden Anteil der Fälle das Spektrum der Symptome, insbesondere bezüglich des Ausmaßes der kognitiven Einbußen, die von subklinisch aber mit hinreichend sensitiven Verfahren messbar bis hin zu Formen einer schweren frontalen Demenz reichen können. Nach diesem Konzept stellt die Lewy-Körperchen-Erkrankung (LBD), früher als eigene Krankheitsentität aufgefasst, nur einen Extremvariante der Parkinson-Erkrankung mit früher Beteiligung extrastriärer, insbesondere frontal kortikaler Systeme dar.

Psychiatrische und kognitive Symptome

Psychische Veränderungen und kognitive Störungen gehören obligat, wenn auch im individuellen Fall in sehr unterschiedlichem Umfang zur Parkinson Erkrankung. Die psychischen Veränderungen mehr noch als die kognitiven Einbußen sind für die Alltagsbehinderung der Parkinson-Patienten von erheblicher Bedeutung und werden oft unterschätzt, da sie weniger augenfällig sind als motorische Symptomatik.

Kognitive Einbußen als Begleitsymptomatik

Das frontobasale Netzwerk des extrapyramidalen Systems, dem zu Beginn des 20. Jhd. überwiegend motorische Funktionen zugeschrieben wurden, wird heute als funktionell anatomische Grundlage einer heterogenen Gruppe von Funktionen verstanden, die als frontal-exekutive Leistungen zusammengefasst werden. Darunter werden unterschiedlich schwer zu operationalisierende und abstrakte Konstrukte wie

Spontaneität, Affekt, Antrieb, Initiative, Willenskraft, sequentielles Planen, Antizipation, motorische Selektion und Reaktionswechsel subsummiert (Karnath & Thier 2006; Damasio, Tranel et al. 1991, Botvinick et al. 2004). Diese Aufstellung ist unvollständig und arbiträr. Eine einheitliche und umfassende Theorie darüber, was die Basalganglien eigentlich tun, existiert bisher nicht, Konsens herrscht aber darüber dass sie maßgeblich sowohl an der Selektion und Prozessierung von aktuell erforderlichen einfach motorischen und höher organisierten Handlungsmustern beteiligt sind. Dabei kommt ihnen eine besondere Bedeutung in der Inhibition aktuell nicht geforderter, unerwünschter Aktivierungsmuster zu (Botvinick et al. 2004; Brown, Marsden 1998). Möglicherweise sind die Basalganglien als ein Filterprozess in das komplexe Schleifensystem eingebunden, das von verschiedenen Kortexarealen ausgehend über die Basalganglien und den Thalamus zurück zu den verschiedenen Feldern des frontalen Kortex verläuft. Solange die Bedeutung der Basalganglien lediglich in Zusammenhang mit der Motorik gesehen wurde, hielt sich die Beschreibung der Erkrankung aus den Kasuistiken J. Parkinson von 1817, in denen der Geist des Patienten als wach und unbeeinträchtigt beschrieben wurde. Unter dem Eindruck der Arbeit Cummings (1988), der eine Prävalenz von ca. 40% für die Entwicklung eines dementiellen Prozesses im Verlauf der Parkinsonerkrankung beschrieben hat, wandelte sich das Bild der Erkrankung als einer isolierten Systematrophie, die die kognitiven Funktionen nicht beeinträchtigt. Inzwischen wird auch die Unterscheidung zwischen kognitiven Einbußen im Bereich der Exekutivfunktionen, die im Rahmen einer differenzierten neuropsychologischen Untersuchung bei mindestens 70 % der Patienten nachweisbar sind und einer bei nur 30% der Patienten in der klinisch neurologischen Untersuchung unmittelbar imponierenden Demenz allgemein akzeptiert, dabei ist hervorzuheben, daß Patienten mit einer tremordominanten Erkrankung von den kognitiven Einbußen in geringerem Umfang betroffen sind. Pirozzolo (1982) vertritt sogar die Ansicht, dass bei akribischer Untersuchung durchgängig bei allen Parkinsonpatienten kognitive Beeinträchtigungen nachgewiesen werden können. Hietanen and Teravainen (1988) konnten zeigen, daß das Erkrankungsalter von zentraler Bedeutung dafür ist, ob die Patienten eine Demenz entwickeln: während nur ca. 2% der unter 60 Jährigen Zeichen einer Demenz aufwiesen, waren es den über 60 Jährigen 25%. Mayeux et al (1992) akzentuierten mit ihren Befunden die Bedeutung des Alters noch weiter: In einer Populationsstudie zur Prävalenz der Parkinsonerkrankung mit und ohne begleitende Demenz betrug die Gesamtprävalenz für

die Parkinsonerkrankung 99.4/100 000 und die für die Entwicklung einer Demenz 41.1/100 000. Letztere nahm mit dem Alter von keinem Demenzfall bei den unter 50 Jährigen auf 787.1/100 000 bei den 80 und mehr Jährigen zu. Mit der Annahme einer mittleren Prävalenz für eine Demenz von 41% in der Gruppe der Parkinsonpatienten konnten sie die Beobachtungen von Cummings bestätigen. Daß die mit Alter und Erkrankungsdauer zunehmenden kognitiven Einbußen bis hin zur Demenz so lange keine ausreichende Berücksichtigung fanden, ist dem Umstand zu verdanken, dass das Störungsbild zunächst kaum Merkmale einer klassischen Demenz mit im Vordergrund stehendem amnestischen Syndrom aufweist, so dass uneinheitliche Kriterien und ein fehlendes Konzept der zu erwartenden kognitiven Einbußen die Angaben zur Prävalenz einer begleitenden Demenz bei Morbus Parkinson zwischen 10%–95% variieren lässt (Mindham 1999). Die Patienten selbst berichten aber zumeist über eine selbst wahrgenommene, störende Vergesslichkeit und Schwierigkeiten, sich aus der Situation heraus Namen oder Termine zur merken oder sich ihrer zur rechten Zeit zu erinnern (Potagas 2006). Bei differenzierter neuropsychologischer Untersuchung zeigt sich jedoch, dass Parkinson-Patienten gesunden Kontrollen sehr wohl in den Werkzeugleistungen, insbesondere dem spontanen Abruf von Gedächtnisinhalten aber auch in der visuell räumlichen Verarbeitung und im sprachlichen Ausdruck unterlegen sind (Fernandez 2005), wenngleich die Einbußen sehr subtil sein können. Inzwischen ist allgemein akzeptiert, dass die kognitiven Einbußen bei Morbus Parkinson meist die Bedingungen eines nicht amnestischen minimal cognitive impairment (MCI) erfüllen (Fernandez 2005). Mit gedächtnispsychologischen Untersuchungstechniken erweisen sich dabei die genuin mnestischen Funktionen als intakt, die Patienten sind ausreichend orientiert zu Ort und Zeit, das Wiedererkennen und die passive Unterscheidung von dargebotenen Informationen in zutreffende und nicht zutreffende sind kaum beeinträchtigt (Knight 1992). Auch die Aufmerksamkeitsfunktionen erscheinen beeinträchtigt, dies betrifft insbesondere die Leistung des Arbeitsgedächtnisses. Die spezifische, nicht amnestische Beeinträchtigung der Gedächtnisleistungen erscheint bei differenzierter Betrachtung als Merkmal der Aufmerksamkeitsstörung (Marinus 2003).

Exekutive Störungen bei Morbus Parkinson

Die allmähliche Verlangsamung kognitiver Vorgänge, am einfachsten operationalisierbar über die Reaktionszeiten, ist ein Merkmal des physiologischen Alterungsprozesses. In der älteren Literatur wurde zunächst auch eine darüber hinausgehende, allgemeine Verlangsamung kognitiver Abläufe als Leitsymptom der kognitiven Veränderungen bei Morbus Parkinson aufgefasst. Die Annahme einer globalen Verlangsamung kognitiver Vorgänge beim Parkinsonpatienten im Vergleich zur Altersgruppe ist jedoch nicht gerechtfertigt (Phillips 1999). So werden einfache Reaktionszeitaufgaben ohne Zeitverzug im Vergleich zur Altersgruppe bewältigt. Die für die Parkinson-Erkrankung typischen kognitiven Störungen sind komplexer Natur, sie betreffen vor allem die abstrakte, logische Denk- und Planungsleistungen und werden (nach Lezak 2004) als dysexekutives Syndrom bezeichnet. Parkinsonpatienten sind nach Pillon und Dubois (1998) deshalb besonders in Situationen eingeschränkt, die neue und nicht dem Verhaltensrepertoire zu entnehmende Problemlösungen oder eine Unterscheidung von relevanter und irrelevanter Information erfordern. Dies ist Ausdruck einer Verminderung der kognitiven Flexibilität und Umstellfähigkeit. Charakteristisch für diese Beeinträchtigung sind die Schwierigkeiten bei Aufgaben, die eine simultane und in einander verschachtelte Bearbeitung von zwei oder mehreren Teilaufgaben und oder den Wechsel des Antwortverhaltens in Abhängigkeit von der Änderung einer einzigen Prämisse bei sonst unveränderter Situation und Anforderung beinhalten. Andererseits ist die Fähigkeit beeinträchtigt, unabhängig von Umgebungseinflüssen und Interferenzen ein gewähltes Verhalten oder einen Plan beizubehalten. Man bezeichnet Parkinsonpatienten daher als vermehrt interferenzanfällig und feldabhängig.

Patienten in Berufen mit hohen Anforderungen an Kreativität und die Fähigkeit, Alternativen zu etablierten Strategien und Konvention zu entwickeln, empfinden sich in diesen Funktionen häufig bereits früh im Erkrankungsverlauf oder gar vor Manifestation der motorischen Symptomatik beeinträchtigt. Sind diese Leistungen in dynamischen sozialen Interaktionen, zum Beispiel Geschäftsverhandlungen gefordert, können diese Patienten unfähig werden, wie früher ad hoc mit komplexen Interessenkonflikten umzugehen und nicht routinebasierte Entscheidungen zu treffen, während sie in erfahrungsbasierten Urteils- und Entscheidungssituationen überhaupt nicht beeinträchtigt sind. Auch in der sonstigen Alltagsbewältigung dominieren eher

die motorischen denn die kognitiven Beeinträchtigungen (Potagas 2006). Die folgenden in der Diagnostik frontaler Störungen etablierten neuropsychologischen Testverfahren trennen besonders gut zwischen gesunden Kontrollen und Parkinsonpatienten, deren spezifische Beeinträchtigungen sie sichtbar werden lassen: Wisconsin Card Sorting Test (WCST), insbesondere formkategoriale verbale Flüssigkeit, Farb-Wort-Interferenztest nach Stroop, Tower of London Tasks. (Marinus 2003).

Ein Versuch, das gemeinsame Merkmal all dieser Beeinträchtigungen zu definieren, besteht darin, sie als Störung der Reaktionsauswahl zu interpretieren: der Parkinsonpatient wäre damit in der Fähigkeit beeinträchtigt, unter dem Eindruck konkurrierender sensorischer Informationen das geeignete operative, das heißt zielgerichtete Verhaltensmuster auszuwählen, zu initiieren und aufrecht zu erhalten, solange dies erforderlich ist (Bodis-Wollner 2003).

Psychiatrische Begleitsymptome

Depression und Dysthymie

Ein Leistungsknick, begleitet von einer depressiven Verstimmung, die nicht den Kriterien der Major Depression entspricht, kann der Manifestation motorischer Symptome vorausgehen oder auch mit dem ebenmerklichen Symptombeginn zusammenfallen. Der Verlust von Initiative und Bestimmtheit sowie Anhedonie und Angst sind die verbreitetsten Vitalitätsstörungen des Parkinsonpatienten (Cummings 1992). Parkinsonpatienten mit depressiven Symptomen neigen weniger zu Schuldgefühlen und wahnhaften Selbstanschuldigungen, auch ihre Suizidalität ist weit geringer als bei einer Major Depression (Tandberg et al. 1996). Heute nimmt man an, dass der Hauptteil der affektiven Begleitmanifestationen der Parkinsonerkrankung auf die Minor Depression oder Dysthymie entfällt. Die Auftretenshäufigkeit depressiver Symptome zu Beginn oder im Verlauf wird mit 36 bis 50 % angegeben (Shulman 2001). Die früher übliche Annahme, es handele sich bei den depressiven Symptomen um eine reaktive Störung, ist heute weitgehend verlassen und es herrscht Einigkeit darüber, dass es im Rahmen des ubiquitären neurodegenerativen Prozesses auch zu Transmitterstörungen kommt, bei denen den mesocortikalen und mesolimbischen dopaminergen Systeme eine Hauptrolle zukommt (Poewe 2008). Resultate funktionell bildgebender Untersuchungen von verschieden schwer erkrankten depress-

iven Patienten unterstützen die Hypothese, daß die Ausprägung der Anhedonie mit einer Hypoaktivität des ventralen Striatums, zu dem auch der Ncl. Accumbens als zentraler Teil des Belohnungssystems gerechnet wird, und zugleich einer Hyperaktivität des ventromedialen prefrontalen und orbitofrontal Kortexanteilen verknüpft ist, Hirnarealen, in denen dem Neurotransmitter Dopamin eine herausragende Rolle zukommt (Gorwood 2008).

Benigne Halluzinationen und paranoid halluzinatorische Psychose

Halluzinationen und psychotische Episoden sind häufige, mitunter schwer behandelbare Komplikationen der Parkinsonerkrankung selbst. Von den Parkinsonpatienten, die in Spezialambulanzen und Polikliniken behandelt werden, berichten 40 % von Halluzinationen (Fenelon 2000). Die überwiegend visuellen Halluzinationen sind ein in seinen Ursachen sowohl ein heterogenes Begleitsymptom der Parkinsonerkrankung selbst, zumeist aber ihrer Therapie mit dopaminergen Medikamenten. Anhaltende Psychosen, in der Regel verbunden mit erheblichen kognitiven Einbußen stellen den Hauptgrund für die Pflegeheim-Unterbringung eines Parkinsonpatienten dar (Goetz et al. 1993), wobei umgekehrt frühzeitig auftretende psychotische Reaktionen unter dopaminergener Therapie den wichtigsten Prädiktor für die Entwicklung einer Demenz im weiteren Verlauf darstellen (Goetz 1998). Bei der Lewy-Körperchen-Erkrankung können Halluzinationen aber auch als Frühsymptome, vor Beginn einer dopaminergen Therapie beobachtet werden. Nicht dopaminergen Antiparkinsonmedikamente wie Amantadin und die früher in der Tremorbehandlung etablierten, heute nur noch selten eingesetzten Anticholinergika vermögen ebenfalls eine Psychose auszulösen. Halluzinationen treten üblicherweise im fortgeschrittenen Erkrankungsverlauf, bei nachweisbaren kognitiven Einbußen und meist erst zusammen mit Fluktuationen auf. Das klinische Spektrum der Psychose im Rahmen der Parkinsonerkrankung umfaßt das gesamte Spektrum von einfachen visuellen Täuschungen, bei denen bedeutungslosen Mustern (Schatten, Flecken und dergleichen) Bedeutungen zugeordnet werden, über visuelle Halluzinationen (Tiere oder Personen) bei erhaltener Einsicht in die irrealen Natur der Wahrnehmung bis hin zur blühenden paranoiden halluzinatorischen Psychose mit ausgestaltetem Wahn. Bei der Entwicklung einer Demenz nehmen optische und auch akustische Halluzinationen in der Regel zu, werden als bedrohlich empfunden und können in das Vollbild einer paranoiden

Störung münden. Die Halluzinationen sind in der Regel visueller Natur, akustische oder taktile Halluzinationen sind unüblich (Poewe 2003). Gelegentlich klagen die Patienten auch nur über Alpträume, infolge derer es zu vermehrten Schlafstörungen kommt. Eine bereits vor Beginn einer dopaminergen Behandlung auftretende und mit einem hypokinetischen Syndrom und einer Sturzneigung vergesellschaftete Halluzinose weist auf die Manifestation einer Lewy-Körperchen-Erkrankung hin. Obwohl nach heutigen Erkenntnissen die zugrunde liegenden Pathomechanismen denen des idiopathischen Morbus Parkinson gleichen, kommt es hierbei innerhalb weniger Jahre zur Entwicklung einer schweren Demenz, die im Gegensatz zur Demenz vom Alzheimer-Typ von einer Störung der Frontalhirnfunktionen mit komplexer Aufmerksamkeitsstörung und Beeinträchtigung der exekutiven Funktionen bei intakter Gedächtnisfunktion und ungestörten Werkzeugleistungen geprägt ist, obwohl auch parietale Strukturen befallen sind.

Fluktuationen unter dopaminerger Therapie

Parkinsonpatienten in fortgeschrittenem Erkrankungszustand sind vielfältigen Schwankungen ihres klinischen Zustandsbildes unterworfen, von denen die meisten mit der Behandlung zusammenhängen. Plötzliche Fluktuationen der Beweglichkeit, Überbewegungen wie auch eine weitgehende Bewegungsunfähigkeit, die besonders die Lokomotion betrifft, können ohne Vorankündigung und oft nur für Sekunden, aber auch länger anhaltend auftreten (Quinn 1998, Kieburtz 2008). Es kann dabei zu Stürzen kommen, sei es, dass der Patient sich wegen seiner Unbeweglichkeit im Stand nicht abfängt, sei es, dass eine periodische Bewegung nicht terminiert werden kann. Diese als Festinationen bezeichneten Störungen sind von den unter chronischer L-Dopa-Therapie mit zunehmender Behandlungsdauer häufigeren Wirkfluktuationen zu unterscheiden, die direkt von den Schwankungen der Plasmaspiegel abhängen. Dabei kommt es zu Überbewegungen, wenn die Plasmakonzentration in den „on“-Phasen ein Maximum erreicht hat und unter den niedrigen Spiegeln der „off“-Phasen zu einer von schmerzhafter Tonusvermehrung geprägten Bewegungsarmut, die weit schlimmer ist, als eine Rückkehr des zu Beginn der Erkrankung unter Therapie zunächst gleichmäßig gebesserten hypokinetisch rigiden Syndroms (Quinn 1998). Die Wirkfluktuationen bei den Maxima der Plasmaspiegel führen meist zu unwillkürlichen choreatiformen Hyperkinesen. Eine weitere Gruppe von Bewegungsstörungen mit ausgeprägt dystonen aber auch ballistischen Merkmalen tritt in den Übergangszeiten während des An- und Abflutens von L-Dopa auf, sie werden wegen

ihrer oftmals kombinierten dyston-hyperkinetischen und hypokinetischen Merkmale auch biphasische Dyskinesien genannt. Als Ursache der Fluktuationen wurde lange ein Verlust der striatalen Speicherfähigkeit für L-Dopa im Fortgang der Erkrankung angesehen (Quinn 1998). Nach der Phase der konstanten Wirksamkeit der dopaminergen Medikamente zu Erkrankungsbeginn kommt es infolge der fortschreitenden Degeneration der Neurone der Substantia nigra und des Verlustes der Pufferkapazität für Dopamin im Striatum zur Phase der Fluktuationen. Die Schwankungen der Wirkspiegel des über die Medikation als L-Dopa zugeführten Dopamin bedingen eine ungleichmäßige Stimulation der durch die Denervierung überempfindlichen Dopamin (D2) Rezeptoren des Striatums. Neuere tierexperimentelle Befunde legen nahe, dass es unter der chronischen L-Dopa-Behandlung im Nigrostriatalen System zu kompensatorischen Veränderungen auf zellulärem Niveau kommt, durch die möglicherweise auch die verzögerten Effekt von Therapieänderungen besser verständlich werden (Tomiya 2004). Die Einordnung dieser behandlungsassoziierten Dyskinesien ist teilweise uneindeutig und ihre Therapie schwierig, daher soll an dieser Stelle nicht weiter darauf eingegangen werden. Autonome Störungen mit Beeinträchtigung der Darmmotilität im Rahmen der peripheren Manifestationen des idiopathischen Parkinson (Braak 2008) stellen einen Kofaktor der sekundären Wirkfluktuationen in der Behandlung mit L-Dopa dar, da hierdurch Schwankungen in der Resorption des Dopaminvorläufers bedingt sind.

Pathophysiologie

Morbus Parkinson gilt als Prototyp der extrapyramidalen, motorischen Störung, wobei sich diese Klassifikation mehr und mehr als von nur heuristischem Wert und ohne hinreichende funktionell anatomische oder neurophysiologische Grundlage darstellt. Aus den fakultativen Begleit- und Prodromalsymptomen ergibt sich, dass verschiedene andere Systeme von der Erkrankung vielleicht schon vor der Substantia nigra betroffen sind. Neuropathologisches Korrelat der Parkinson Erkrankung ist der Nachweis von Lewy-Körperchen, deren Verteilung und Dichte über Schwere und Verbreitung des Nervenzelluntergangs außerhalb der Substantia nigra entscheidet. Das Verteilungsmuster bestimmt so entscheidend das Spektrum der Symptome, insbesondere bezüglich des Ausmaßes der kognitiven Einbußen, die von subklinisch aber mit hinreichend sensitiven Verfahren messbar bis hin zu Formen einer schweren frontalen Demenz reichen können. Die früher als eigenständige Krankheitsentität aufgefasste Lewy-Körperchen-Erkrankung wird heute, basierend auf den neuropathologischen Arbeiten von Braak & Braak (1996, 1999) als Extremform einer schon frühen Verbreitung der Lewy-Körperchen außerhalb der Substantia nigra und in frontalen Kortexarealen, angesehen.

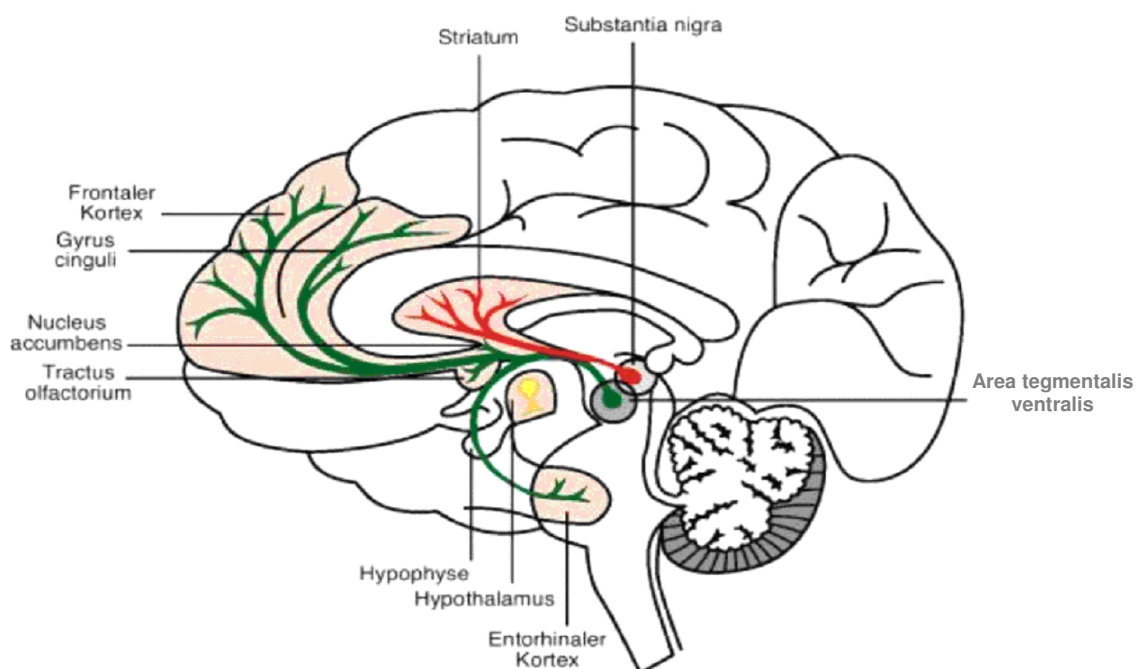


Abb. 01: Die wichtigsten dopaminergen Systeme im Gehirn (*grün*: mesolimbisch/mesokortikal; *rot*: nigrostriatal; *gelb*: tuberoinfundibulär) nach Gerlach et al. 2007

Daß die Parkinson-erkrankung nicht, wie lange angenommen, eine Monosystem-atrophie der Substantia nigra ist, lässt sich klinisch aus den vielfältigen, nicht krankheitsdefinierenden Begleitsymptomen herleiten, die zum Teil andere Systeme betreffen, in denen ebenfalls die dopaminerge synaptische Signaltransduktion von Bedeutung ist. Im Gehirn existieren vereinfacht, drei dopaminerge Neuronensysteme (Gerlach et al. 2007). Obwohl es nur wenige dopaminerge Neurone im Gehirn gibt ($<1/100.000$ aller cerebralen Neurone; Girault & Greengard, 2004), kommt diesen eine bedeutende Rolle zu. Die Dichte der dopaminergen Rezeptoren weist im Gehirn ein charakteristisches Verteilungsmuster auf, das durch die unterschiedlichen dopaminergen Neuronensysteme bestimmt wird. Auf die unterschiedlichen Dopaminrezeptoren und die beiden Rezeptorfamilien D1 und D2 (Girault & Greengard, 2004) soll hier nicht weiter eingegangen werden. Die drei wichtigsten dopaminergen Systeme sind:

(1) Das **nigro-striatale** System, dessen Störung bei der Parkinson-Erkrankung im Vordergrund steht. Seine Neurone projizieren von der Substantia nigra, pars compacta (SNc) in das Striatum, das in Nucleus caudatus und Putamen unterteilt und den Basalganglien zugerechnet wird. Beide Strukturen sind Teil eines gut untersuchten Schleifensystems, das in somatotopischer Gliederung vom Kortex ausgehend über das Striatum, den Globus pallidus externus (GPe) zum vorderen und den Globus pallidus internus (GPi) zum lateralen Kern der ventralen Kerngruppe des Thalamus zieht. Von dort aus führt eine glutamaterge / erregende Verbindung zurück zum Kortex, während die von beiden Anteilen des Pallidum zum Thalamus ziehenden Efferenzen GABAerg / inhibitorisch ausgeführt sind (wie auch schon die Verbindungen vom Striatum zum Thalamus) (Bähr & Frotscher 2003). Zusätzlich gibt es Projektionen, die von den inter-laminären Kernen des Thalamus zurück zum Putamen führen. Das nigrostriatale dopaminerge System ist vor allem an der Kontrolle willkürlicher Bewegungen, ihrer Initiierung und Terminierung, beteiligt (Gerlach et al. 2007). Wichtig für das etablierte pathophysiologische Verständnis des Morbus Parkinson ist, dass sich der oben beschriebene Regelkreis der Basalganglien vom Striatum ausgehend, in einen direkten und einen indirekten Anteil aufzweigt, die im Gleichgewicht den physiologischen Bewegungsablauf gewährleisten. Die direkte Projektion ist GABAerg / inhibitorisch und verbindet das Striatum mit dem GPi und führt von dort aus über den Thalamus zurück zum Kortex. Die indirekte Projektion versorgt den GPe vom Striatum aus über GABA und Enkephalin mit inhibitorische Zuflüsse. Das externe Pallidumglied inhibiert seiner-

seits den Nucleus subthalamicus, als einziger in diesem Regelsystem aktivierende Neurotransmitter über seine Efferenzen abgibt und damit die neuronale Aktivität des GPi steigert, der seinerseits zu einer Inhibition des Thalamus beiträgt. Die Pars compacta der Substantia nigra (SNc) ist in diese Regelschleifen nicht direkt einbezogen; der dopaminerge Input der SNc im Striatum inhibiert aber dort den hemmenden indirekten Pfad und disinhibiert den direkten. Eine Minderung der dopaminergen Afferenzen des Striatums vermindert so den Umfang der physiologischen Inhibition des indirekten, hemmenden Pfades und zieht in der Bilanz zwischen den beiden Zuflüssen eine Vermehrung der hemmenden Afferenzen des Pallidums nach sich. Zentral für das Konzept der hypokinetischen Bewegungsstörung ist dabei, daß die Inhibition des Nucleus subthalamicus durch den GPe als Folge verminderter dopaminergischer Stimulation vermindert wird und so die aktivierenden Afferenzen des GPi zunehmen, dessen hemmende Wirkung auf den Thalamus daraufhin ebenfalls zunimmt, so dass dessen aktivierende Einflüsse auf den Kortex abnehmen (Bähr & Frotscher 2003). Der Nucleus accumbens, auch als ventrales Striatum bezeichnet, muß entwicklungsgeschichtlich ebenfalls dem Striatum zugerechnet werden, obwohl er systemphysiologisch dem mesolimbischen System angehört.

(2) Das **mesolimbische** und **mesokortikale** System. In diesem weit verzweigten Netzwerk innervieren dopaminerge Neurone der Area tegmentalis ventralis (VTA) mesolimbische Strukturen (Nucl. Accumbens, Ncl. septalis lateralis, Tractus olfactorius, Corpus amygdaloideum) und mesokortikale (frontaler und enthorhinaler Kortex, anteriorer Gyrus cinguli) Hirnareale (Hornykiewicz 1986). Das mesolimbisch-mesokortikale System wird als Teil des Belohnungssystems angesehen und ist möglicherweise auch an Lern- und Gedächtnisfunktionen beteiligt (Berridge 2007). Störungen in diesem System haben eine Bedeutung für die Entwicklung von Suchtverhalten und bei den Impulskontrollstörungen, die bei Parkinsonpatienten unter dopaminergischer Therapie vermehrt angetroffen werden können (Lim et al. 2008). Eine Überfunktion dieses dopaminergen Systems spielt eine Rolle bei der Entwicklung endogener Psychosen – zum Beispiel der Schizophrenie. Frühzeitige Störungen in cingulären Strukturen werden bei Morbus Pick und auch bei der Lewy-Körperchen-Erkrankung beobachtet, letztere manifestiert sich häufig mit einer Psychose im höheren Lebensalter. Die exogene Dopaminzufuhr ist die überwiegende Ursache der bei mehr 40% der Parkinson-

patienten (Poewe 2008b), vor allem im höheren Lebensalter und bei fortgeschrittenen kognitiven Einbußen auftretenden Halluzinationen (Gerlach et al. 2007).

(3) Das **tubero-infundibuläre** System. In diesem Subsystem projizieren dopaminerge Neuronen in den Hypothalamus und regulieren hier die Freisetzung von Hypophysen-Hormonen. Am besten untersucht: die von D2-Rezeptoren vermittelte Wirkung auf die Synthese und Freisetzung von Prolaktin aus dem Hypophysenvorderlappen (Gerlach et al. 2007). Obwohl von zentraler Bedeutung für die Steuerung der endokrinen Funktionen, steht dieses Subsystem nicht im Fokus des neurowissenschaftlichen Interesses und soll daher an dieser Stelle auch nicht weiter in Anatomie und Funktionen beschrieben werden.

Histopathologie und die Theorie von Heiko Braak

Die Synukleinopathie als Grundlage der Neurodegeneration

Ein Funktionsverlust des Ubiquitinierungsprozesses, der Proteosomen oder die Behinderung der lysosomalen Degradierung falsch gefalteter Proteine werden mehr und mehr als zentraler Auslösemechanismus neurodegenerativer Erkrankungen erkannt (Jankovic 2008). Bezogen auf den Morbus Parkinson bedeutet dies, dass Proteinkondensate von fehlerhaft in β -Faltblattstruktur gefaltetem α -Synuclein nicht degradiert werden können. Damit geht die Ausbildung der Lewy-Körperchen einher, gefolgt vom Untergang der Dopamin produzierenden Zellen in der pars compacta der Substantia nigra (Agorogiannis et al 2004). Synucleine sind physiologischem Zustand ungefaltete Proteine, die an Transportvorgängen von Funktionsproteinen in der Zelle beteiligt sein sollen. Die Funktion ist im Einzelnen bisher nicht aufgeklärt. Die Konformationsänderung bedingt den Verlust der Löslichkeit und damit auch der Möglichkeit zum Abbau des ubiquitinierten Proteins im Proteosom (Die Konjugation mit Ubiquitin ist eine Voraussetzung des Proteinabbaus in den Proteosomen). Das unlösliche Protein polymerisiert zu immer größeren Aggregaten, die schließlich ausgefällt und mikroskopisch als zunächst zytoplasmatische Einschlüsse, später – nach Zelluntergang – als freie Aggregate erkennbar werden (Agorogiannis et al 2004). Damit sind zentrale Aspekte der wahrscheinliche Genese der Lewy-Körperchen umrissen, die in ähnliche Weise auch für andere aggregatassoziierte neurodegenerativen Erkrankungen des ZNS aber auch für einzelne Muskelerkrankungen

wie die Inclusion Body Myositis Gültigkeit hat. Die Verbreitung der Lewy-Körperchen in anderen Systemen des Gehirns entscheidet wahrscheinlich über das Spektrum der Sekundärsymptome (Braak 2008). Es sind inzwischen verschiedene Ursachen bekannt, aufgrund derer es zu Aggregation von α -Synuclein zu Lewy-Körperchen kommen kann. Neben eher seltenen genetischen Ursachen, die über eine Mutation, also eine fehlerhaft kodierte Struktur zu einem fehlgefalteten Protein führen, sind gestörte Abbauprozesse und eine exogen, das heißt durch ein infektiöses Agens angestoßene Konformationsänderung Gegenstand der pathogenetischen Forschung (Lerner & Bagic 2008). Damit erscheint auch die Parkinsonerkrankung, ebenso wie zum Beispiel die Demenz vom Alzheimer Typ, als neurodegenerative Erkrankung, deren Ursache in einer multifaktoriell bedingten Proteinpolymerisation und der daraus folgenden Bildung von nicht mehr abbaubaren Aggregaten gründet.

Stadien der Krankheitsausbreitung im Gehirn nach Braak

Nach den elektronenmikroskopischen und histopathologischen Untersuchungen und den darauf fußenden Hypothesen von Braak (2008) durchläuft der Erkrankungsprozeß eine Abfolge von Stadien, die durch eine Propagation der Proteinaggregation von α -Synuclein über typische, weitgehend uniforme Ausbreitungswege bestimmt wird. In den präklinischen Stadien 1 und 2 erscheint die Verteilung der Lewy Körperchen Pathologie auf die Medulla oblongata, das Tegmentum und die orbitofrontalen olfaktorischen Strukturen beschränkt. Erst in den Stadien 3 und 4 sind Substantia nigra und andere Kerngebiete des Mittelhirns und der frontobasalen Schleifensystem von zunächst diskreten und im weiteren Verlauf erheblichen pathologischen Veränderungen betroffen. In dieser Phase der Ausbreitung kommt es wahrscheinlich klinisch zur Manifestation der Erkrankung. Im Rahmen der Spätstadien 5 und 6, manifestiert sich die Pathologie auch zunehmend in frontalen Anteilen des Neokortex aber auch in archikortikalen Strukturen, wie dem Hippocampus. Insbesondere die ersten Stadien der einer klinischen Manifestation vorausgehenden Entwicklung der Erkrankung sind eingehender darzustellen, dabei ist hervorzuheben, dass die Ausbreitung nicht per continuitatem sondern weitgehend stereotyp entlang bestimmter Projektionssysteme erfolgt. Zunächst, im Stadium 1, sind der dorsale motorische Vagus Kern sowie/oder der Bulbus olfactorius mit den anterioren olfaktorischen Kerngebieten betroffen. Ausgehend von diesen Strukturen entspringen drei verschiedene Ausbreitungswege über die der präklinische Erkrankungsprozeß die Amygdala,

Hypothalamus und die Nuclei habenulae passiert. Im Stadium 2 kommt es zu einer Beteiligung der Raphekerne, des Locus coeruleus und des Nucleus gigantocellularis im Pons, die allesamt Projektionen von Hypothalamus, Amygdala und Nuclei habenularis erhalten. Möglicherweise stehen frühe, der klinischen Manifestation vorausseilende REM-Schlafstörungen hiermit in Zusammenhang. Mit der Beteiligung der Pars compacta der Substantia nigra, der pedunculopontinen Kerne und des Hippocampus geht die Erkrankung in das Stadium 3 über, in dem es dann zur klinischen Manifestation kommt (Lerner & Bagic, 2008; Braak & Del Tredici, 2008).

Annahmen über eine exogene Genese des Morbus Parkinson

Im Rahmen der Hypothese einer exogen mit vermittelten Neurodegeneration wurden zwei verschiedene Infektionswege, einer davon retrograd über die Vagusäste des Magens und den motorischen Anteil des Vaguskerne im Hirnstamm (Braak 2008) und alternativ hierzu ein anterograde über den Bulbus olfactorius postuliert (Hawkes et al 2007; Lerner, Bagic 2008). Untersuchungen die erstmals von Heiko Braak Mitte der 90er Jahre durchgeführt wurden, zeigen die Lewy-Körper-Pathologie in catecholaminergen, melaninhaltigen Neuronen im dorsal Vagusareal, die nicht via Vagusnerv in die Peripherie projizieren, sondern aufsteigende Projektionen zu höheren ZNS-Regionen generieren (Braak 2008). Post mortem Untersuchungen von im Alter neurologisch unbeeinträchtigte Patienten geben Anlaß zu der Vermutung, dass die Parkinson Erkrankung bei histologisch nachgewiesener Pathologie im Gebiet des dorsalen Kernkomplexes von Glossopharyngeus und Vagus durch retrograden axonalen Transport aus dem Plexus myentericus Auerbach ihren Ausgang nimmt. Vom unteren Hirnstamm aus würde der Krankheitsprozess dann über die rostralen Anteile des Hirnstamms mit der Substantia nigra, limbische Strukturen und schließlich den Kortex erreichen (Probst 2008).

Das beinahe regelmäßige Auftreten einer subjektiv kaum bewusst realisierten Obstipationsneigung oder Hyposmie vor klinisch offensichtlicher Manifestation der motorischen Störung unterstützt die von Braak und Mitarbeitern vorgeschlagene Hypothese eines über olfaktorische oder gastrale Nervenendigungen aufsteigenden Prozesses.

Damit stellt sich die Frage nach der Natur des potentiellen infektiösen Agens. Von Braak et. al. (2003) werden als mögliche Kandidaten hierfür Proteine mit Prion-

eigenschaften gehandelt. Im weiteren Verständnis der Erkrankung wird die Untersuchung der bisher unzureichend verstandenen, der Erkrankung vorausseilenden nicht motorischen Begleitsymptome des Morbus Parkinson eine zentrale Rolle zukommen, sei es im Rahmen der präklinischen Diagnose (Poewe 2008).

Da es sich damit und nach inzwischen allgemein akzeptiertem Verständnis beim Morbus Parkinson nicht um eine Erkrankung handelt, die auf die Substantia nigra beschränkt ist, sondern verschiedene Systeme in wechselndem Umfang involviert, muß das Bemühen um eine Verbesserung der Früherkennung der Erkrankung auch die Suche nach bisher wenig oder gar nicht beachteten Krankheitszeichen umfassen. Aus der Kompensationsfähigkeit des nigrostriatalen Systems, infolge derer es erst nach Untergang von ca. 2/3 dopaminerger Symptome zur klinischen Manifestation kommt und dem damit einhergehenden, langen präklinischen Erkrankungsverlauf ergibt sich, dass Störungen in ebenfalls betroffenen aber weniger kompensationsbereiten Systemen der Manifestation des Morbus Parkinson vorausseilen können. Weiter oben wurde mit den einer klinischen Manifestation regelhaft vorausseilenden olfaktorischen Störungen die derzeit am Besten untersuchte Prodromalsymptomatik bereits beschrieben.

Wege nicht-nuklearmedizinischer bildgebender Verfahren in der Diagnostik des Morbus Parkinson

Die Früh- und Differentialdiagnostik des Morbus Parkinson ist bisher eine Domäne nuklearmedizinischer Verfahren, bei denen die Gabe eines Radiopharmakons erforderlich ist. Damit scheiden diese Verfahren als Screening-Instrumente ohne entsprechenden klinischen Verdacht aus. Das gängigste Verfahren ist der DatSCAN™, ein szintigrafisches Verfahren, bei dem Jod123-FP-CIT als Tracer eingesetzt wird, mit dem sich die Dichte des präsynaptischen Dopamintransporters in den striatalen Terminalen dopaminergener Neurone darstellen lässt (Hufschmidt & Lücking 2006). Noch aufwendiger sind PET-Untersuchungen mit ¹⁸F-Fluoro-Dopa, einem radioaktiven Dopamin-Analogon. Damit lassen sich Speicherung, Abbau und Abnahme des cerebralen Dopaminstoffwechsels untersuchen. Auf eine Darstellung dieser Verfahren und der hierzu existierenden, umfangreichen Literatur soll hier bewusst verzichtet werden

Transkranielle Duplexsonographie in der Frühdiagnostik

Bei längjährig erkrankten Patienten gibt es kaum diagnostische Unsicherheiten und die therapeutischen Probleme, insbesondere die unter Therapie mit L-Dopa auftretenden Fluktuationen treten in den Vordergrund. Auf die verschiedenen, heute verfügbaren therapeutischen Prinzipien und die Herausforderungen, die sich nach der zunächst einfachen und gewöhnlich erfolgreichen Behandlung in den ersten Jahren mit dem Fortgang der Erkrankung und als spezielle Therapiefolge im späteren Erkrankungsverlauf ergeben, soll an dieser Stelle nicht eingegangen werden. Da sich die vorliegende Arbeit mit einem in der vorgestellten Form noch experimentellen Verfahren befasst, dessen Bedeutung für die Diagnostik des Morbus Parkinson in der Eröffnung neuer, nicht invasiver und leicht zu handhabender Möglichkeiten der Frühdiagnostik liegen könnte, soll an dieser Stelle noch auf ein anderes Verfahren eingegangen werden, das bei geringem apparativem und Personalaufwand ebenfalls verspricht, bereits in der der klinischen Manifestation vorausgehenden Phase Hinweise auf den Beginn der Parkinson-Erkrankung zu geben: die Darstellung des Mesencephalon mit Hilfe transkranielle Duplexsonographie. Die der Erkrankung vorausgehenden olfaktorischen Störungen und die damit verbundenen Möglichkeiten der Frühdiagnostik wurden weiter oben bereits ausführlich dargelegt.

Der klinischen Manifestation des hypokinetisch rigiden Syndroms oder der Tremorsymptomatik voraus geht eine klinisch stumme Phase des allmählichen Neuronenverlustes, da die Kompensationsfähigkeit des Systems erst oberhalb eines Verlustanteils von 70 bis 80 Prozent erschöpft ist. Derzeitige Annahmen gehen davon aus, dass der neuropathologische Beginn der Parkinsonschen Erkrankung 7 bis 10 Jahre vor der klinischen Manifestation anzusiedeln ist. In dieser Phase standen bisher lediglich aufwendige nuklearmedizinische Verfahren, wie das ^{123}I -FP-CIT-Spect und das ^{18}F -Dopa -PET als zuverlässige diagnostische Instrumente zur Verfügung. Beide sind als Screening-Verfahren nicht geeignet. Vor mehr als 10 Jahren hat sich gezeigt, dass mittels einer transkraniellen Ultraschalluntersuchung des Hirnstammes bei Parkinsonpatienten eine Hyperechogenität der Substantia nigra nachgewiesen werden kann, die spezifisch ist (Berg et al 1999). In der Zwischenzeit konnte die transcranielle Sonographie des Mesencephalon mit einer Vielzahl von Studien als valide Zusatzuntersuchung in der Diagnostik des idiopathischen und monogenetischen Parkinsonsyndroms etabliert werden. Das Untersuchungsverfahren bewährt sich insbesondere in frühen Phasen der Erkrankung oder in der Abgrenzung gegen die PSP und die Multisystematrophie als Ursachen eines Parkinsonsyndroms. In diesen Fällen lässt sich die vermehrte Echogenität der Substantia nigra duplexsonographisch nicht nachweisen (Berg 2007). Wichtig ist noch hervorzuheben, dass sich entsprechende Veränderungen lassen sich auch bei 9 % der Gesunden nachweisen lassen. Deren striatale ^{18}F -Dopa-Aufnahme ist im Vergleich zu einer Kontrollgruppe signifikant vermindert, was als Indiz dafür gedeutet wird, dass die Veränderung der Echogenität als Marker funktioneller Veränderungen gelten kann (Berg et al 1999). Anhand von post mortem Untersuchungen konnten Zusammenhänge zwischen der Echogenität und Veränderungen des Gehaltes der Substantia nigra an Eisen, Ferritin und Neuromelanin nachgewiesen werden. Dabei gilt als wahrscheinlich, dass die Hyperechogenität bei Morbus Parkinson auf einen verminderten Neuromelanin- und einen vermehrten Eisengehalt zurückzuführen ist (Zecca 2005). Mehrere prospektive Längsschnittstudien, die den prognostischen Wert der Ultraschalluntersuchung belegen sollen, werden derzeit durchgeführt.

Voxelbasierte Morphometrie bei Morbus Parkinson

Mit den beiden etablierten Varianten der standardisierten psychophysischen Untersuchung olfaktorischer Funktionen (UPSIT-40 & Sniffin Stick Test) stehen Screeningverfahren von hoher Sensitivität aber nur geringer Spezifität in der Frühdiagnostik des Morbus Parkinson zur Verfügung. Die transkranieller B-Mode Ultraschalluntersuchung hat sich in den letzten Jahren zu einem in der Hand des Geübten reliablen und leicht verfügbaren Hilfsmittel in der Diagnostik von Bewegungsstörungen entwickelt, auch wenn seine flächendeckende Anwendung noch aussteht. Am besten belegt ist dabei eine Hyperechogenität der Substantia nigra bei Morbus Parkinson, auch vor klinischem Erkrankungsbeginn ein Befund mit hohem prädiktivem Wert. Die voxelbasierte Morphometrie (VBM) hat hier trotz ihrer theoretischen Eignung als Screeninginstrument – eine ausreichend große normal data base vorausgesetzt – auch in der Forschung kaum breitere Verwendung gefunden. Nur 12 Arbeiten hierzu finden sich in einer Medline-Recherche vom Dezember 2008. Auch bei der Erforschung anderer neurodegenerativer Erkrankungen hat sich die VBM bisher nicht als Werkzeug etablieren können. In einer ersten, richtungsweisenden Arbeit, bei der eine Verwendbarkeit der Voxelbasierten Morphometrie demonstriert werden konnte, hatte Nagano-Saito (2005) kognitiv als noch unbeeinträchtigt geltende, langjährig erkrankte mit dementen Parkinsonpatienten und diese beiden Gruppen mit einer Kontrollgruppe verglichen. Leider wurden hierzu nur 9 demente Patienten untersucht, während in den beiden anderen Gruppen jeweils mehr als 30 Individuen eingeschlossen werden konnten. Dabei gab es zunächst keine Unterschiede der Dichte grauer Substanz im Vergleich zwischen dem nicht-dementen Parkinsonpatienten und der Kontroll-Gruppe. Mit fortgeschrittenem Erkrankungsverlauf entwickelten die Patienten gegenüber den Kontrollen jedoch atrophiebedingte bilaterale Veränderungen im Gyrus rectus (BA11), die sich in subcallosale Areale (BA 25) erstreckten. Auch im ventrolateralen präfrontalen Kortex (BA 44) und im Gyrus parahippocampalis (BA 30) ließen sich jetzt Atrophien nachweisen. Zudem ergab sich ein Zusammenhang zwischen den Leistungen im Raven Coloured Progressive Matrices Test und Volumenminderungen von Gyrus fusiformis rechts (BA 37), parahippocampalis links (BA 19/28) Gyrus frontalis superior links (BA 10) und dem dorsolateral präfrontalen Cortex, rechts (BA 9). Diese Strukturen sind Teil eines frontotemporalen Netzwerkes, das in fMRT-Paradigmata auch bei der Bewältigung von visuo-konstruktiven Problemlöseaufgaben aktiviert wird. Beim Vergleich zwischen den dementen und den nicht dementen Patienten

zeigen erstere bilateral ausgedehnte atrophische Veränderungen im anterioren Gyrus Cinguli, die sich bis zum Gyrus frontalis medialis ausdehnen (BA 10/24/32). Auch der Gyrus parahippocampalis (BA 34) zeigt bilaterale Veränderungen, die sich bis zu vorderen Teilen des Gyrus temporalis superior entsprechend dem temporalen Operculum, und bis an den Temporalpol (BA 22/38) erstreckt. Außerdem waren Hippocampus, Gyrus frontalis medialis (dorsolateral präfrontaler Kortex, BA 46), Caudatum und Thalamus betroffen. Diese Ergebnisse waren weitgehend unabhängig von der Erkrankungsdauer. Insgesamt waren die Atrophien der dementen Parkinson-Patienten damit in Strukturen des limbischen Systems betont, eine Befundkonstellation, die mit den Befunden von Summerfield (2005) übereinstimmt. Beim Vergleich von dementen Parkinsonpatienten mit normalen alters-gematched Kontrollpersonen fand diese Arbeitsgruppe Dichteminderungen in verschiedene kortikalen und subkortikalen Arealen: In den Basalganglien waren Putamen und der Thalamus betroffen. Ausgedehnte Atrophien betrafen auch hier das limbische System mit beiden Hippocampusformationen, parahippocampalen Strukturen und den ebenfalls beidseits ausgedehnt betroffenen Kortexarealen des Gyrus cinguli (BA 32). Bei den kognitiv nicht oder nur weniger beeinträchtigten Patienten waren die Volumenänderungen weniger ausgeprägt und wurden nur für jeweils eine Seite signifikant, was wahrscheinlich durch die Lateralisation der Erkrankung bedingt ist. Betroffen waren aber ebenfalls Hippocampus, Gyrus temporalis superior und anteriorer Gyrus cinguli. Von den nicht dementen Parkinsonpatienten unterschieden sich die dementen insbesondere in Volumenminderungen von Hippocampus und Gyrus temporalis superior. Vorangegegangen war diesen beiden Untersuchungen eine noch mit SPM 99 durchgeführte und in Anbetracht der wiedergegebenen Bildbefunde teilweise überinterpretierte Arbeit von Burton (2004). In die Untersuchung eingeschlossen wurden 26 Parkinsonpatienten mit Demenz, 31 kognitiv nicht gravierend beeinträchtigte Parkinsonpatienten, 28 an Morbus Alzheimer Erkrankte und 17 Patienten mit Demenz vom Lewy Body Typ. Verminderungen des Kortextvolumens bei den dementen Parkinsonpatienten fanden sich vor allem bilateral im Temporallappen einschließlich Hippocampus und Gyrus parahippocampalis, sowie okzipital, frontal und links parietal lobe und in subkortikalen Strukturen. Im Gegensatz dazu waren bei den Parkinsonpatienten ohne Demenz frontale Atrophien verglichen mit der Kontrollgruppe nachweisbar, insbesondere im Gyrus frontalis superior, im Gyrus frontalis medialis und im Gyrus frontalis inferior (BA 10/45/47). Die dementen unterschieden sich von den nicht dementen Parkinsonpatienten-

ten in dieser Studie besonders hinsichtlich der Atrophie im okzipitalen Kortex. Im Vergleich von Patienten mit einer Demenz vom Lewy-Body-Typ und einem dementiellen Verlauf beim Morbus Parkinson fanden sich im Gegensatz zu der unten vorgestellten Arbeit von Beyer (2007) keine signifikanten Unterschiede, während sich die untersuchten Alzheimer-Patienten von den an Morbus Parkinson Erkrankten insbesondere in einer signifikanten Temporallappenatrophie unter Einschluß von Hippocampus and Gyrus parahippocampalis unterschieden.

Weitere bisher vorgestellte Arbeiten auf diesem Gebiet hatten morphologische Veränderungen im Vergleich von kognitiv unbeeinträchtigten mit leicht beeinträchtigten Parkinson-Patienten (MCI) (Beyer, Janvin et al. 2007) oder wie bei Burton (2004) von Patienten mit Demenz bei Morbus Parkinson oder Lewy Körper Erkrankung zum Gegenstand (Beyer, Larsen et al. 2007). Im Fall der erstgenannten Arbeit stellten weit verteilte kortikale Dichteminderungen bei 16 dementen im Vergleich zu 20 nicht dementen Parkinsonpatienten mit Zeichen leichter kognitiver Einbußen sowie den 20 Mitgliedern einer Kontrollgruppe den Hauptbefund dar. Dabei waren frontale, temporale und limbische Strukturen einschließlich des mesiotemporalen Kortex besonders betroffen. Zusätzlich waren im parietalen Kortex Atrophiezeichen nachweisbar. Die Demenz vom Lewy Body Typ (DLB) und der Morbus Parkinson mit Demenz (PDD) sind beide durch ubiquitär aber nicht diffus im Gehirn verteilte Lewy Körperchen charakterisiert. Klinisch werden beide allein anhand der Reihenfolge des Auftretens von Parkinsonoid und Demenz unterschieden. Bei der Untersuchung von 20 dementen Parkinsonpatienten, 18 an der Demenz vom Lewy Body Typ Erkrankten, 21 Alzheimer-Patienten (AD) und 20 gesunden, altersparallelen Kontrollen mit etablierten Standardverfahren der voxelbasierten Morphometrie konnten Beyer et al. (2007) ebenfalls zeigen, daß bei den Patienten mit DLB im Vergleich zu den dementen Parkinsonpatienten die Atrophie insgesamt vermehrt und dabei insbesondere im temporalen, parietalen und okzipitalen Kortex betont ist. Die Patienten mit AD wiesen gegenüber den Parkinsonpatienten mit Demenz eine bilaterale Dichteminderung der grauen Substanz mesiotemporal unter Einschluß der Amygdala auf. Verglichen mit der Demenz vom Lewy Body Typ zeigten die Alzheimer-Patienten stärkere frontale und temporale Atrophiezeichen. Der Autoren reklamieren für diese Studie, mit der unterschiedlichen Beteiligung der verschiedenen Hirnareale bei der Demenz vom Lewy Body Typ und dem Morbus Parkinson mit Demenz, die ohne Berücksichtigung des Verlaufs klinisch

nicht zu unterscheiden sind, aufzeigen zu können, dass es sich bei beiden Erkrankungen trotz gemeinsamer Pathologie um unterschiedliche Entitäten handelt.

VBM im Vergleich von Morbus Parkinson und atypischen Parkinsonerkrankungen

Alle weiteren Arbeiten untersuchen die Eignung der VBM als Hilfsmittel in der Differentialdiagnose von Morbus Parkinson und den verschiedenen Varianten einer Multisystematrophie oder der progressiven supranucleären Paralyse (PSP) und haben so die morphologischen Veränderungen in der Frühform des Morbus Parkinson nur indirekt zum Gegenstand. Price et al. (2004) verglichen die Strukturunterschiede zwischen PSP, iPD, und normalen Kontrollen mittels VBM. Hierzu wurden T1-gewichtete MR-Datensätze von jeweils 12 Patienten mit klinisch diagnostizierter PSP und PD, und 12 nach Alters und Geschlecht gematchten Kontrollprobanden entsprechend der allgemeinen Regeln des Verfahrens im stereotaktischen Raum normalisiert und segmentiert. Die VBM offenbarte Gruppenunterschiede zwischen PSP und PD sowie PSP und den Kontrollenpersonen im Gebiet der Crura cerebri und des Mittelhirns. Mit Hilfe dieser lokalen Volumendifferenzen erreichte die Sicherheit der neuroradiologischen Diagnose eine Sensitivität von 83 % und eine Spezifität von 79 %. Dabei ließen sich trotz der nachgewiesener frontaler Störungen keine Zeichen einer ausgeprägten frontalen Hirnatrophie bei der Gruppe der PSP-Patienten nachweisen. Die Autoren vermuten, daß pathologischen Veränderungen in den Basalganglien nicht aber Gewebeverluste im frontalen Kortex Ursache der kognitiven Störungen seien. Daß sich die Veränderungen bereits in kleinen Gruppen nachweisen lassen, prädestiniert das Verfahren nach Einschätzung von Price et al. als leicht handhabbares Hilfsmittel in der klinischen Differentialdiagnose der Bewegungsstörungen. Ein neuer Ansatz besteht in der Kombination von immunhistochemischen Untersuchungen mit der nachträglichen voxelbasierten Auswertung von zu Lebzeiten durchgeführten MR-Untersuchungen. Für Morbus Alzheimer konnte dabei an einer Gruppe von über 80 Patienten post mortem gezeigt werden, daß sich anhand von früh im Erkrankungsverlauf erstellten MR-Untersuchungen, die retrospektiv morphometrisch ausgewertet wurden, ein charakteristisches Verteilungsmuster der Atrophie in der grauen Substanz Patterns erkennen lässt. Die morphometrisch nachgewiesenen Dichteminderungen korrelierten hoch mit der Verteilung der immunhistologisch nachgewiesenen neurofibrillären Tangles in den Stadien III und IV nach Braak. Auch hier waren die Zusammenhänge zwischen der Belastung mit diesen

Proteinaggregaten und der kortikalen Volumenabnahme in mesiotemporalen Arealen am höchsten korreliert. Damit konnte die räumliche Verteilung der Atrophie im MRI als geeigneter Surrogatmarker für einen der zentralen Aspekte der Alzheimer Pathologie bestätigt werden (Whitwell 2008).

VBM – eine Zusammenfassung

Zusammengefaßt und über die verschiedenen morphometrischen Studien hinweg kommt es im Rahmen des Morbus Parkinson damit zu ausgedehnten Veränderungen des limbischen Systems im Sinne von Atrophien. Dabei ist früh im Erkrankungsverlauf zunächst der Gyrus rectus im Bereich der primären olfaktorischen Kerngebiete und des subcallosalen, orbitofrontalen, parasagitalen Kortex betroffen. Im weiteren Verlauf kommt es, und hierin stimmen zahlreiche Studien überein (Nagano-Saito 2005, Summerfield 2005, Beyer 2007) zu einer in der Lokalisation hoch stereotypen Atrophie des anterioren Gyrus cinguli (BA 10/24/32) im Rahmen der Ausbreitung über das Frontalhirn.

Mit zunehmenden kognitiven Einbußen und im Rahmen eines sich entwickelnden dementiellen Prozesses sind vor allem Hippocampus, Gyrus parahippocampalis und Gyrus temporalis superior betroffen. Damit zeigen die wenigen verfügbaren VBM-Studien in vivo ein Muster der zerebralen Atrophie im Rahmen des Erkrankungsfortschritts des Morbus-Parkinson, das gut mit den weiter oben beschriebenen histologischen Stadieneinteilungen nach Braak vereinbar ist.

Frühdiagnostik – Begründung und Herausforderung

Mit dem erst seit etwa 10 Jahren verfügbaren Verfahren der tiefen Hirnstimulation – überwiegend im Nucleus subthalamicus – und der kontinuierlichen L-Dopa-Gabe über eine perkutane Jejunostomie und ein Pumpsystem ergeben sich inzwischen therapeutischen Optionen auch bei fortgeschrittenen Erkrankungsverläufen, die früher durch therapieresistente Fluktuationen kompliziert wurden. Damit verbessert sich die Prognose für einen günstigen, die Selbständigkeit gewährleistenden Krankheitsverlauf in vielen Fällen auf weit über 20 Jahre, während die wesentlichen Differentialdiagnosen des Morbus Parkinson im Bereich der neurodegenerativen Erkrankungen eine weitaus schlechtere Prognose mit einem Erkrankungsverlauf von zumeist weniger als 5 bis maximal 10 Jahren haben. Deshalb ist die Verbesserung der diagnostischen Sicherheit zu Beginn der Erkrankung im unmittelbaren Interesse des Patienten und dem

seiner Angehörigen. Derzeit muß eine Diagnose des Morbus Parkinson vor der klinischen Manifestation noch ohne praktische und für den Patienten relevante Folgen bleiben. Langfristig besteht die Herausforderung an die Therapie aber darin, die Prozesse aufzuhalten, die den Untergang von Neuronen in der Substantia nigra und anderen Hirnstrukturen bedingen und so die Manifestation der Erkrankung überhaupt zu verhindern. Derartige Strategien erfordern preiswerte, wenig belastende und breit verfügbare, nicht nur dem erfahrenen Untersucher zugänglicher Verfahren. Grundsätzlich bringt die Voxelbasierte Morphometrie (VBM) als primär nicht hypothesenabhängiges, objektives Verfahren diese Voraussetzungen mit.

Morphometrie und funktionelle Bildgebung

Seit etwa 10 Jahren hat sich die funktionellen Bildgebung, nach zaghafte Ansätzen zu Beginn der 90er Jahre, unter Einsatz der MR-Tomografie zu einem mächtigen, von immer stärker automatisierten und damit weniger untersucherabhängigen Verfahren in der heuristischen und inferentiellen Untersuchung von Hirnfunktionen entwickelt. Ein wesentlicher technischer Fortschritt war dabei die Entwicklung automatischer Verfahren zur räumlichen Normalisierung von individuellen MR-Datensätzen, Voraussetzung für eine gruppenstatistische Betrachtung der akquirierten Daten. Mehr oder weniger als Nebenprodukt dieser Techniken ergibt sich die Möglichkeit zur automatisierten Untersuchung hoch aufgelöster anatomischer Datensätze bezüglich regionaler Dichteabweichungen von grauer oder weißer Substanz, sowohl für Einzelpatienten wie auch für Gruppenvergleiche zwischen Patienten mit einer bestimmten Erkrankung, z. B. Schizophrenie und einem Normkollektiv. Das erklärte Ziel solcher Untersuchungsansätze muß die Überprüfung von Hypothesen über strukturelle Unterschiede zwischen Gruppen sein, die sich aus zellphysiologischen oder cytopathologischen Annahmen und Beobachtungen herleiten. So hat sich während des zurückliegenden Jahrzehnts eine Anzahl objektiver Techniken zur Beschreibung neuroanatomischer Unterschiede in vivo entwickelt. Aufgrund der mit Hochfeldgeräten erreichbaren räumlichen Auflösung von bis zu einem Kubikmillimeter und unter Verwendung dreidimensionalen Ganzhirn-Datensätzen isotroper Voxel, erlaubt das Analyseverfahren der Voxel-basierten-Morphometrie (VBM) die Darstellung subtiler zerebrale Umbauvorgänge, ohne dabei, wie in den beurteilerabhängigen, „region of interest“ (ROI)-basierten Verfahren, nur eine bestimmte Hirnregion nach manueller Präparation (Umfahrung mit dem Cursor) zu

vermessen. Die Analyse in jedem Bildpunkt ermöglicht es, das gesamte Gehirn ohne a priori Selektion bezüglich morphologischer Abweichungen zu vermessen. Ursprünglich war mit der Entwicklung der VBM die Absicht verbunden, kortikale Atrophie unabhängig von der lokalen Morphologie der anatomischen Strukturen zu ermitteln. Die Zahl der Publikationen hat gezeigt, dass VBM untersucherunabhängig subtile Veränderungen des Gehirns darstellen kann und unser pathophysiologisches Verständnis von Erkrankungen zu verbessern hilft, die wie Schizophrenie, Autismus, Morbus Alzheimer oder auch die Dyslexie (diese Aufzählung ist bei Weitem unvollständig) (Ashburner, Friston 2003), mit morphologischen Änderungen einher gehen.

Limitierungen morphometrischer Verfahren

Es soll aber vorab nicht verschwiegen werden, dass der hier im weiteren Verlauf vorgestellte Ansatz und die ihm methodisch verwandten und in der Beschreibung nur gestreiften Methoden Limitierungen unterworfen sind (Thacker 2005): (I) die verwendeten Atlanten, so das Talairach-Koordinatensystem und seine Derivate sind in ihrer Auflösung auf 15 mm begrenzt; (II) die räumliche Anordnung der anatomischen Strukturen, insbesondere der Gyrierung des Kortex, ist interindividuell Variationen unterworfen, die sich nicht im Bereich von einem Zentimeter oder darunter bewegen; (III) in Abhängigkeit vom Gesamtvolumen des Gehirns werden auch alle Substrukturen mit skaliert; (IV) Alterseffekte sind die eindrucklichsten, auch der direkten Betrachtung von wiederholten Untersuchungen des selben Individuums unmittelbar zugänglichen Veränderungen und interferieren als solche mit etwaigen Krankheitseinflüssen oder verschleiern diese; (V) interindividuell bestehen beträchtliche topologische Unterschiede, denen eine einfache morphologische Assimilation an den Referenzdatensatz nicht gerecht wird; (VI) die Anwendung von Glättungsverfahren ist eine obligate Bedingung für die statistische Vergleichbarkeit von Gruppen, gleichzeitig entfernen gerade diese Verfahren einen Teil der eigentlich interessierenden Kriteriumsvarianz. Da die technischen Anforderungen der VBM heute von beinahe jedem modernen MR-Scanner erfüllt werden und es für die wenig mehr als 5 Minuten erfordernde Akquisition des dreidimensionalen Datensatzes keiner speziellen experimentellen Anordnung oder einer über die Fähigkeit während der Aufnahme ruhig zu liegen, hinausgehenden Kooperationsfähigkeit bedarf, wären für die voxelbasierte Morphometrie im Gegensatz zur fMRT trotz der oben erwähnten Caveats gute Voraussetzungen gegeben, sich als heuristisches Werkzeug in der

Forschung und bei hinreichend großen Referenzstichproben vielleicht für bestimmte Fragen im Alltag als diagnostisches Routineinstrument zu etablieren, um so morphologische Informationen auszuwerten, die normalerweise im Rahmen der routinemäßigen Bildbeurteilung durch den Neuroradiologen keine Beachtung finden. Die Frage ist dabei konkret, ob und in wieweit sich morphometrische Informationen auch nutzen lassen, um Informationen über den Patienten zu erlangen, die bisher eine Domäne der PET-Untersuchungen waren, um so einen Teil dieser langwierigen und kostenintensiven Untersuchungen zu erübrigen. Bisher ist die Methode den Beweis dieser Eignung aber schuldig geblieben (Thacker 2005).

Technische Voraussetzungen voxelbasierter morphometrischer Untersuchungen

Die technische Voraussetzung der verschiedenen morphometrischen Ansätze bestehen für die MR-Bildgebung in der Akquisition eines dreidimensionalen Datensatzes nahtlos aneinander grenzender Schichten mittels einer schnellen und trotzdem ausreichend hoch auflösenden Gradientenechosequenz. Gradientenechosequenzen zeichnen sich im Gegensatz zu den Spinechos durch ihre Schnelligkeit mit kurzen sample-Zeiten bei hohen Signalintensitäten und –kontrasten aus. Diese Voraussetzungen erfüllt insbesondere das magnetization prepared rapid acquisition gradient echo (MPRAGE). Hierbei handelt es sich um eine Gradientenechopulssequenz für eine schnelle Akquisition von T1-gewichteten Bildern. Bei der MPRAGE wird der Auslesung der einzelnen Zeilen einer Schicht ein invertierter Puls vorgeschaltet, was zur Generierung des Signals im angeregten Volumen führt. Nach der Akquisition aller Zeilen ist eine Pause - delay time (TD) erforderlich, um Sättigungseffekte zu vermeiden. Bei der bisher am weitesten verbreiteten Feldstärke von 1,5 Tesla bei den MR-Scannern ergibt sich ein optimaler Kompromiß aus signal to noise ratio (SNR), Untersuchungsdauer und Kontrast für eine Auflösung von 2 mm, die bei isotropen Voxeln einem Volumen von 8 mm³ pro Voxel entspricht. Mit der zunehmenden Verbreitung von Scannern der 3 Tesla-Klasse ist bei Verdoppelung der linearen Auflösung auf 1 mm eine achtfach höhere räumliche Auflösung möglich, so dass bei etwa gleicher Untersuchungszeit Voxel mit dem Volumen 1 mm³ erzeugt werden. Da die Stärke des 6 lagigen Isokortex zwischen 1,5 und 5 mm variiert (Duus 2003), ist nach dem Nyquist-Shannon-Abtasttheorem erst mit dieser Auflösung auch theoretisch eine für morphologische Veränderungen auf kortikalem Niveau annähernd hinreichende Auflösung gegeben. Daß sich die VBM unter den Bedingungen einer

breiteren Verfügbarkeit von Maschinen mit verbesserten Auflösung zu einem gewichtigeren Instrument der klinischen Forschung und möglicherweise auch der Anwendung im Rahmen der diagnostischen Routinediagnostik entwickeln wird, zeichnet sich derzeit ab (Symposium beim DGN-Jahreskongress 2008). Unter Vernachlässigung der historischen Aspekte, wonach untersucherabhängige vor den automatisierten Verfahren verfügbar waren, bleibt die Einteilungen der Morphometrieverfahren in manuelle, an prädefinierten Regionen orientierte und konturbasierte Verfahren auf der einen Seite und halb automatisierte oder automatische Verfahren, die eine schichten- oder volumenbezogene Analyse unter Verwendung der gesamten Bildinformation erlauben, auf der anderen Seite. Letztere, die objektiven, den statistischen Nachweis globaler anatomischer Unterschiede führenden und damit nicht primär theorie- oder annahmegeleiteten Verfahren, lassen sich nach der der Abweichungskarte zugrunde liegenden Information in drei Hauptgruppen unterteilen: Deformationsbasierte Morphometrie (DBM), tensorbasierte Morphometrie (TBM) und voxelbasierte Morphometrie (VBM). Ashburner und Friston (2000) unterscheiden deformations- und tensorbasierte Morphometrieansätze von der VBM, wenn die Untersuchung morphologischer Unterschiede anhand der nichtlinearen Deformationskarten vorgenommen werden, die bei der Transformation des individuellen Datensatzes in den Normraum generiert werden. Dieser Prozeß, mit dem die Datensätze der einzelnen Probanden im Rahmen einer Gruppenanalyse vergleichbar gemacht werden, wird Normalisierung genannt. Dabei werden im Idealfall korrespondierende Voxel der zu vergleichenden Quelldatensätze räumlich so transformiert, dass ihre Position derjenigen eines Referenzdatensatzes entspricht.

Grundlegende morphometrische Strategien

Unter Verwendung der nach der Minimierung der Summe der Abweichungsquadrate generierten Transformationskarten lassen sich die folgenden zwei morphometrische Ansätze realisieren: Während der deformationsbasierte Ansatz der Identifikation von Normabweichungen der relativen Position von definierten Strukturen dient, sind tensorbasierte Methoden eher geeignet morphologische Veränderungen einzelner Strukturen aufzudecken. Deformationsbasierte Ansätze erfordern die residuumfreie Normalisierung der Rohdaten in einem sehr rechenaufwendigen Verfahren, das um mehrere Größenordnungen genauer und entsprechend langsamer ist, als die Normalisierungsprozedur in SPM (Gaser 2004). Die voxelbasierte Morphometrie (VBM) vergleicht dagegen verschiedene individuelle oder Gruppen von Gehirnen voxelweise,

nachdem die Deformationskarten zuvor auf den Datensatz angewandt wurden um die individuellen Bilddatensätze räumlich zu normalisieren, und verwertet die Restvarianz in den individuellen Bilddaten, die nicht durch dem entsprechenden 12 linearen und nichtlinearen Transformationen des Normalisierungsprozesses eliminiert werden kann (Wright et. al. 1995). Für Verfahren, die die Transformationsmatrix benutzen, gilt dagegen, wie oben bereits angedeutet, dass das gängige, in der Zahl seiner Iterationen beschränkte Normalisierungsverfahren von SPM, dessen Funktion die Überführung der individuellen Datensätze in einen Normraum ist, in dem statistische Gruppenvergleiche möglich sind, nicht ausreichend ist. Da die Deformationskarte auf den räumlichen Abweichungen der Einzel-Voxel vom Normal beruht würde bestehende Restvarianz, die in der VBM die Grundlage des inferenzstatistischen Vergleichs bildet, als Fehlerterm im Sinne des linearen Komponentenmodells der Varianzanalyse behandelt und iterativ neue Zyklen an überwiegend nicht linearen Normalisierungen nach sich ziehen (Gaser 2004). Bezüglich der theoretischen Einsatzbereiche und spezifischen Vorzüge der unterschiedlichen morphometrischen Ansätze kann folgende Unterscheidung getroffen werden: während die deformationsbasierten Verfahren eher geeignet sind, globale Änderungen aufgrund kovariierender Veränderungen unterschiedlicher Bereiche des Hirns mit hoher interindividueller Sensitivität zu erfassen, hat die univariat ausgerichtete, aber zur Generierung der erforderlichen statistischen power primär in Gruppen anwendbare VBM eine größere Empfindlichkeit für kleine, lokale Unterschiede in kortikalen oder subkortikalen Strukturen (Ashburner & Friston 2000). Aufgrund des erforderlichen Rechenaufwandes, den deformationsbasierte Verfahren erfordern, indem für jedes zu untersuchende Gehirn die Berechnung höchst aufgelöster Deformationsmatrizen, durch die die Abweichungen des individuellen Datensatzes vom Normal im Idealfall ohne unaufgeklärte Restvarianz vollständig beschrieben wird, ist deren Anwendung in Gruppen von mehr als 10 Probanden noch immer problematisch (persönliche Mitteilung von C. Gaser). Im Gegensatz dazu genügt für die voxelbasierte Morphometrie die niedrige Ortsfrequenz der Transformationen, die in den standardisierten Normalisierungsprozeduren von SPM vorgesehen sind. Diese Prozedur adaptiert die individuell unterschiedliche Anatomie durch 6 lineare und 6 nichtlineare Transformationen an einen standardisierten Raum, ohne daß gleiche anatomische Strukturen verlässlich an denselben Koordinaten anzutreffen sind.

Die Normalisierung - Voraussetzung objektiver, statistischer Verfahren

Ursprünglich erfolgte die Normalisierung auf das Talairach - Koordinaten-System, das ohne statistischen Ansatz auskommt und nur auf der Vermessung eines einzelnen Hirns beruht. Die Normalisierung auf die tissue probability maps des International Consortium for Brain Mapping (ICBM) (John C. Mazziotta and Arthur W. Toga). <http://www.loni.ucla.edu/ICBM> gleicht diesen Nachteil unter weitgehender Beibehaltung der Koordinaten aus. Seine Datenbasis fußt auf 452 T1-gewichteten Ganzhirnuntersuchungen, die dem Atlas des Montreal Normal Image (MNI) angepasst, für Inhomogenitäten der Aufnahme korrigiert und in graue und weiße Substanz sowie Liquor klassifiziert wurden. Dadurch wird sichergestellt, dass die Transformationsbeträge für die Normalisierung normalverteilt sind. Als Bezugspunkt für die Normalisierung wird die vordere Commissur (AC) auf Höhe der Mittsagittale gewählt. Bei der vorderen Commisur handelt es sich um das am meisten orbitofrontal gelegene Faserbündel des Corpus callosum. Durch die AC werden rechter und linker Temporalappen miteinander verbunden. Der Grund für die Auswahl dieser Struktur als Bezugspunkt sind ihre eindeutige Identifizierbarkeit, ihre zentrale Lage und ihre an dieser Stelle nur geringe Ausdehnung im Querschnitt (<3mm, Nieuwenhuys 1991). Nachdem zu normalisierender und Referenzdatensatz an dieser Stelle zur Deckung gebracht sind, lassen sich mit der nachfolgend beschriebenen Kombination affiner und nicht linearer Transformationen berechnen, die über Jakobischen Abweichungsmatrizen eine Anpassung des individuellen Datensatzes an die Referenz erlauben. Insbesondere bei den Begrenzungen der Brodman-Areale kann es trotz dieser Normalisierungsprozedur zu einer nur mangelhaften Übereinstimmung kommen. Bei der Normalisierung werden als affine alle Transformationen bezeichnet, die sämtliche Voxel des zu normalisierenden Datensatzes in gleicher Weise betreffen. Diese linearen Transformationen sind ursprungsbasiert, beseitigen Verschiebungen, Drehungen und Kippungen, gleichen den Vergrößerungsfaktor aus und sind im Einzelnen Skalierung (größer/kleiner), Translation (rechts/links, oben/unten, vorn/hinten) und Rotation (pitch, yaw, roll). Nicht proportionale Unterschiede werden durch die beschriebenen Prozeduren nicht ausgeglichen. Daher werden, zusätzlich zu den linearen, durch Sinus- und Cosinustransformationen beschreibbare nichtlineare Transformation nach dem Kriterium der Minimierung der Abweichungsquadrate ermittelt und auf die verbleibenden Abweichungsmatrizen durch Streckung oder Stauchung, Scherung und

Torsion zur weiteren Normalisierung der Daten angewandt. Ein wesentliches Problem der Normalisierung ist die erforderliche Interpolation, wenn die Transformationen nicht zur Verschiebung um ein ganzzahliges Vielfaches des durch die Voxelgröße vorgegebenen Rastermaßes führen oder durch die Maßstabsänderung der Signalmatrix eine Diskontinuität der Zielmatrix entsteht. Bei Vergrößerungen muß zunächst leeren Voxeln Signal über eine Interpolation zugeordnet werden, bei Verkleinerungen sind die durch die Mehrfachbesetzung eines Pixels entstehenden Konflikte zu lösen. Den am wenigsten artefaktbehaftete Weg zu Auffüllung und Korrektur der Bildmatrix stellt die Sinc-Interpolation dar, die durch die Faltung mit der Sinc-Funktion eine aliasingfreie Ergänzung des gleichabständig verteilten diskontinuierlichen samples des Bildsignals erlaubt (Ashburner, Friston 2003). Da die sinc-Funktion gegen unendlich strebt, ist in der Praxis ihre Begrenzung durch einen Filter erforderlich, der typischerweise als Hanning-Filter ausgeführt wird. Hierdurch verringert sich auch der bei dieser Korrektur erhebliche Rechenaufwand. Eine andere, weniger aufwendige aber auch ungenauere Interpolationsmethode modelliert die Abweichungsmatrix als Linearkombination von lokal unterstützten Basisfunktionen, denen ein Spline approximiert werden kann. In der Kombination der einzelnen Transformationen ergibt sich eine für jedes Voxel des Quelldatensatzes spezifische Deformation der hypothetisch als Kugel angenommenen Ausgangsgestalt. Die Bandbreite der dabei vorgegebenen Ortsfrequenzen entscheidet über die Genauigkeit der Normalisierung, oder umgekehrt, über den Betrag der im Datensatz verbleibenden Fehlervarianz, die die verbleibenden individuellen Unterschiede repräsentiert. Dieser Restbetrag bildet die Quelle des inferenzstatistischen Untersuchungsansatzes der Voxelbasierten Morphometrie (VBM).

Modulation und die lokalen Folgen der Normalisierung

Die oben aufgeführten Prozeduren der räumlichen Normalisierung, insbesondere die Expansion oder Schrumpfung, führen auch zu einer Skalierung des Kortex, für die es in der Anatomie keine Entsprechung gibt. Die Stärke des 6-schichtige Isokortex ist in Abhängigkeit von der Lokalisation Variationen unterworfen. Nachvollziehbar aus rein mechanischen Überlegungen ist der Umstand dass der Kortex an der Konvexität der einzelnen Gyri dicker ist als am Grunde der Sulci. Im Mittel beträgt die Stärke des Kortex über das gesamte Hirn zwischen 2.5 und 3 mm. Beim einzelnen Individuum variiert die Dicke des Kortex von 1,5 bis 2 mm im Sulcus calcarinus bis zu 4 oder 5 mm im Gyrus praecentralis, und Anteilen des frontalen oder temporalen Kortex (Zilles, 1990; Duus 2003). Die Ursache dieser Variabilität ist primär in den Unterschieden des

nur hinsichtlich der Schichtanzahl stereotypen Schichtenaufbaus des Kortex begründet (Geyer et al., 1999) und Ausdruck der funktionellen Differenzierung der Hirnareale, deren Beschreibung bereits bis zu 100 Jahre zurückliegt (Brodmann, 1908; Von Economo, Koskinas, 1925). Es ist daher notwendig die Folgen, die eine makroskopische Normalisation lokal nach sich zieht, gerade bei morphometrischen Fragestellungen zu korrigieren, da Differenzen im Signalverhalten von Voxeln hier Surrogatmarker für anatomische Veränderungen sein sollen, die histologische Ursachen haben. Der Prozess der Modulation kompensiert die lokalen Folgen der Normalisierung durch die inverse Skalierung mit dem Kehrwert der Größentransformation, so dass die Gesamtmenge grauer Substanz in den modulierten Bildern schließlich der der Quellbilder entspricht. Wie sich aus dem bereits weiter oben Ausgeführten ergibt, bindet der Prozess der Modulation aber einen Teil der inferenzstiftenden Varianz. Einige Autoren bewerten die Modulation daher als optionales Vorgehen. Damit wird erneut eine zentrale Kontroverse der VBM berührt: im Falle einer unendlich genauen Normalisierung wäre alle interindividuelle Varianz dem Normalisierungsprozeß zum Opfer gefallen und die probabilistischen Karten für die einzelnen Segmente – dabei interessiert insbesondere die des Kortex – wären grundsätzlich gleich. Eine Analyse solchermaßen normalisierter Daten mit den Methoden der VBM wäre sinnlos. Soll die VBM zur Falsifizierung lokaler Volumenunterschiede eingesetzt werden, ist ohne Modulation aber die Gefahr gegeben, dass durch die proportionale Skalierung des Kortextvolumens die Strukturen von der parametrischen Analyse identifiziert werden, die zuvor Objekt der ausgeprägtesten Größentransformation waren.

VBM – isolierte Untersuchung einzelner Kompartimente des Gehirns

Obwohl andere methodische, multidimensionale Ansätze denkbar sind, hat sich der eindimensionale Vergleich auf der Basis segmentierter Daten etabliert. Segmentierung bedeutet, dass die komplexen Bilddaten entsprechend der Zugehörigkeit der einzelnen Voxel zu den verschiedenen anatomischen Kompartimenten unter Wahrung ihrer Koordinaten in unterschiedliche Bilddateien abgelegt werden. Diese Dateien beschreiben folgerichtig die Wahrscheinlichkeit, mit der die einzelnen Voxel Signal aus dem entsprechenden Kompartiment, zum Beispiel Kortex, enthalten. Morphometrische Analysen vergleichen daher verschiedene Gruppen hinsichtlich der Unterschiede in einer der probabilistischen Segmentationskarten (Ashburner & Friston 1997). Die in SPM angewandten Methoden zur Segmentation des anato-

mischen Bildes kombinieren verschiedene Heuristiken und berücksichtigen primär die Helligkeitsverteilung des T1-gewichteten Bildes. Nach der Normierung der Signalintensität des dreidimensionalen Datensatzes werden die einzelnen Voxel entsprechend der Intensitätsverteilungen der einzelnen Klassen „CSF/background“, „weiße Substanz“ und „graue Substanz“ einem anatomischen Kompartiment, das heißt einer Gewebeklasse zugeordnet (Evans 1994). Über das Histogramm aller Voxel des dreidimensionalen Datensatzes läßt sich die Intensitätsverteilung der einzelnen Kompartimenten, nach SPM-Konvention als „Segmente“ bezeichnet, darstellen und analysieren. In der Darstellung von Dichte gegen die Auftretenshäufigkeit zeigt das Histogramm des unsegmentierten Datensatzes einen Kurvenzug mit mehreren Maxima, der sich aus den Häufigkeitsverteilungen der einzelnen Segmente zusammensetzt. Infolge der parametrischen Unterschiede und der geringen Distanzen der Mittelwertsdifferenzen bestehen Überschneidungen der Verteilungen, die eine Zuweisung eines Teils der Voxel anhand der Häufigkeitsverteilungen allein unsicher machen würde. Außerdem besteht die Intensitätsverteilung eines Segmentes, zum Beispiel des Kortex, typischerweise aus mehr als einer einzigen Gaußschen Verteilung und verfügt damit über mehr als ein Intensitätsmaximum (Ashburner&Friston 2005). Die Annahme einer einzigen Gaußschen Verteilung ist aus verschiedenen Gründen nicht haltbar; an den Übergängen von verschiedenen Geweben, z.B. zwischen Kortex und Liquorraum, kann ein Voxel Signalanteile beider Arten von Geweben enthalten, dies wird als Partialvolumeneffekt bezeichnet. Eine andere Art des Partialvolumeneffektes betrifft das Signal aus Thalamus und Basalganglien, deren Signalverhalten weder dem des Kortex noch des Marklagers, sondern einer intermediären Klasse entspricht. Eine alternative Strategie in der Segmentation ist die Verwendung zusätzlicher Klassen oder Segmente mit einer gedrungeneren Gaußschen Verteilung, um die Partialvolumeneffekte zu modellieren. Der Segementationsstrategie von SPM 2008 liegt dagegen, ähnlich wie in SPM 2005, die Annahme einer nicht univariaten, nicht symmetrischen und damit nicht Gaußschen Verteilung der Signalintensitäten in den einzelnen Segmenten zugrunde (Ashburner mündliche Mitteilung Frühjahr 2008). Die Intensitätsverteilungen der einzelnen Segmente weisen mehrere Maxima auf und lassen sich durch die Kombination Gaußscher Verteilungen mit verschiedenen Kennwerten mathematisch modellieren. Dieses Histogramm wird nach Ashburner und Friston (2000) als „Modified Gaussian Mixture Model“ bezeichnet. Die Maxima repräsentieren die

typischen Intensitäten in den einzelnen Segmenten. Die Darstellung des typischen Signalverhaltens grauer oder weißer Substanz, Liquor und Luft gelingt jeweils durch die Kombination von zwei Gaußschen Verteilungen, Knochen erfordert die Kombination von drei und die übrigen Weichteile des Schädels von vier symmetrischen Verteilungen. Die Histogrammanalyse alleine ohne investierte Zuweisungskriterien ist aber zirkulär, da die Extraktion der verschiedenen Segmente eine initiale Gewebeklassifikation erfordert, die wiederum auf der Basis der Extraktion geführt werden müsste (Ashburner & Friston 2005). Außerdem führt die probabilistische Segmentierung ohne die Berücksichtigung von weiteren a priori-Kriterien aufgrund hirnrähnlicher Signalintensität auch zu Fehlzuweisungen von extracerebral liegenden Voxeln aus dem Bereich der Kopfhaut, der Augen und der Kopf- und Halsmuskulatur. Da die Segmentierung auf der Basis von bereits normalisierten dreidimensionalen Datensätzen vorgenommen wird, lässt sich unter Berücksichtigung der probabilistischen Karten, die anhand von Referenzsegmenten des Kortex oder der weißen Substanz gewonnen wurden, die Wahrscheinlichkeit eines Voxels bestimmen, Kortex oder weiße Substanz zu enthalten. Das Template ergibt für außerhalb des Kortex liegende Voxel kortexähnlicher Intensität nur sehr geringe Wahrscheinlichkeiten. Die Kombination beider Wahrscheinlichkeiten, einerseits der a priori verfügbaren Information über die Signalintensität und andererseits der a posteriori anhand des Referenztemplates bestimmten räumlichen Zugehörens-wahrscheinlichkeit nach der Bayes-Regel, in der auch die Gegenwahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit zu anderen Segmenten berücksichtigt wird, ergibt die mehrfach abhängige Wahrscheinlichkeit für ein spezifisches Voxel ein Signal eines Segmentes, in der Regel Kortex, zu enthalten. Der iterative Prozeß, in dem die Schritte Bias-Korrektur, Segmentierung und die dreidimensionale Transformation zur Anpassung an das Referenzsegment (warping) solange wiederholt werden, bis als Abbruchkriterium, ein erneuter Durchlauf der Prozedur keine signifikant bessere Lösung mehr ergibt, wird nach Ashburner und Friston (2005) als Unified Segmentation bezeichnet.

Ein neuer, fünfstufiger Segmentierungsansatz

Der in SPM2008 der Segmentation zugrunde liegende Algorithmus entspricht im Wesentlichen dem, den Ashburner und Friston (2005) beschrieben haben, mit Ausnahme (I) einer geringfügig abweichenden Gewichtung der Transformationen, (II) der Verwendung eines verbesserten registration model, (III) der Möglichkeit zur Berücksichtigung multi-spektraler Daten, (IV) der Verwendung eines erweiterten Sets von

Matrizen für die Auftretenswahrscheinlichkeiten verschiedener Gewebeklassen, mit denen sich außerhalb des Gehirns liegende Voxel besser klassifizieren lassen (interne Dokumentation der Beta-Version der fünfstufigen Segmentierung 2008). Die Segmentierung von SPM2008 erlaubt dabei die Auftrennung des T1-gewichteten Datensatzes in die Segmente Kortex, Marklager, Liquor, Fettgewebe und Luft. Die tiefen Kerngebiete werden dabei unverändert dem Marklager zugeschlagen, weisen aber erniedrigte Wahrscheinlichkeitswerte auf. Rein visuelle Vergleiche offenbaren aber den im Bezug auf die Erhaltung seiner Anatomie besseren Segmentierungserfolg für den Kortex unter Verwendung der neuen fünfteiligen Segmentierung.

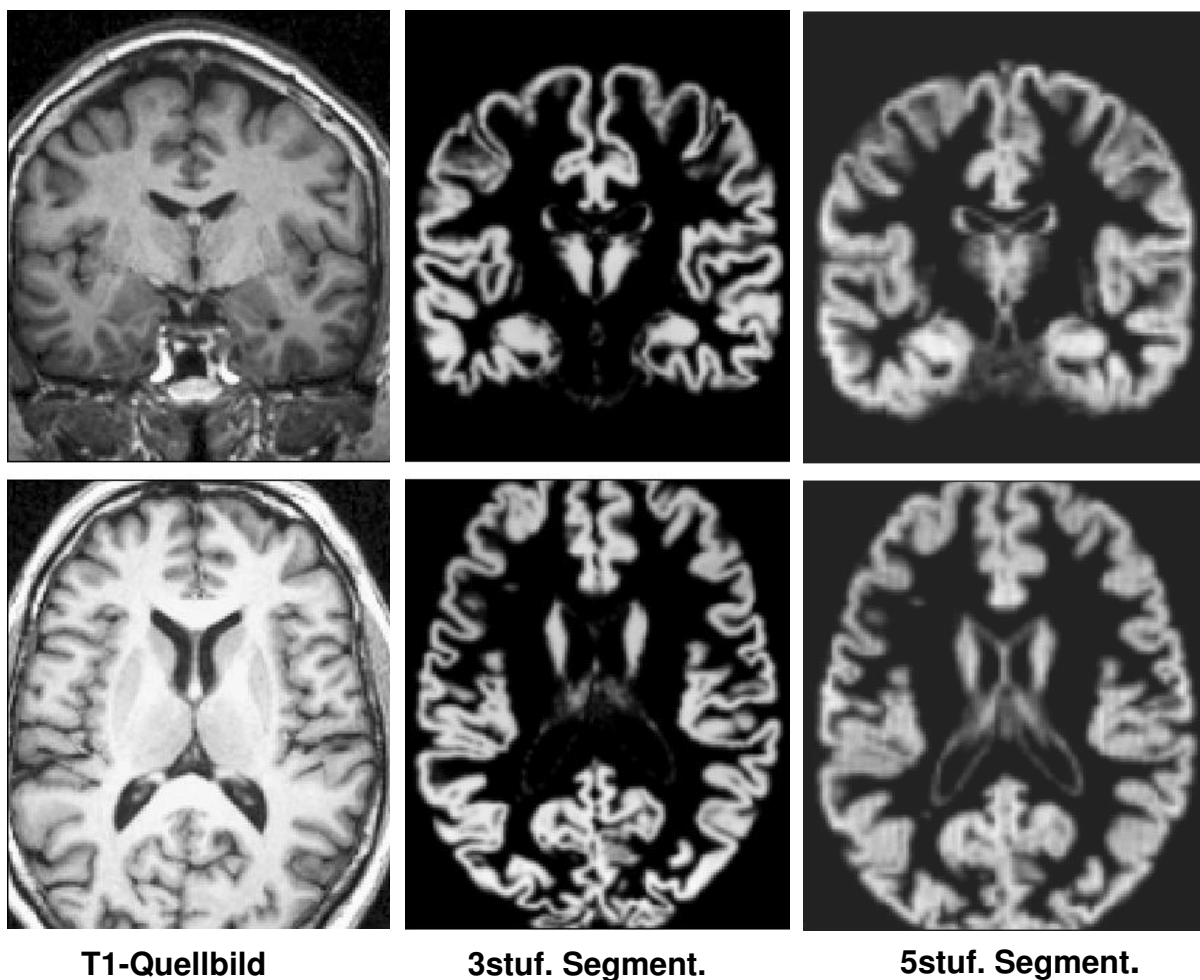


Abb. 02: Vergleich der beiden unterschiedlichen Segmentierungsansätze

Die Visualisierung der Segmente geschieht, indem jedem Voxel seiner Wahrscheinlichkeit entsprechend, Signal aus dem jeweiligen Segment, z. B. Kortex zu enthalten, ein Wert zwischen „0“ und „1“ zugewiesen wird, der über Grauwertabstufungen visualisiert werden kann. Die Güte der Segmentierung im Sinne einer möglichst kontinu-

ierlichen Erfassung des Kortex wird zusätzlich noch durch das den Daten immanente, teilweise physikalisch bedingte Bildrauschen und die Glätte der zu segmentierenden Konturen bestimmt.

Artefakte und statistische Bildfehler

Aufgrund der stochastischen Prozesse des Rauschens, das mindestens 3%, meist 5% und mehr beträgt, enthalten nicht alle Voxel, die eine homogene anatomische Struktur repräsentieren, Signal entsprechender Intensität. Das Ziel ist daher, Signalintensitäten eines anderen Gewebesegementes aus den Voxeln eines Clusters zu entfernen, für die an einer Lokalisation innerhalb eines aus anatomischen Gründen zusammenhängenden Clusters a priori eine geringe Auftretenswahrscheinlichkeit besteht. Entsprechende Korrekturen sollten damit die Diskontinuitäten und Defekte in einem Cluster von miteinander verbundenen Voxeln ausgleichen. Ein Weg dies zu gewährleisten, ist der Einsatz des Modells der Hidden Markov Random Fields (HMRF). Denkt man sich ein Voxel als von anderen Voxeln umgeben, so steht jedes in einem $3 \times 3 \times 3$ Voxel großen Würfel mit 26 weiteren im direkten Kontakt. Davon haben diejenigen, die eine gemeinsame Grenzfläche besitzen, theoretisch die größten, diejenigen, die eine gemeinsame Kante verbindet, einen intermediären Anteil und die, die sich nur an einer Ecke berühren, die geringste gemeinsame Varianz. Unter der Annahme, dass benachbarte Voxel derselben Klasse angehören und damit Signal der gleichen zusammenhängenden anatomischen Struktur repräsentierten, lässt sich die lokale Signalhomogenität in dem 27 Voxel großen Würfel über die Anzahl von darin enthaltenen Voxeln ermitteln, die eine dem zentralen Voxel vergleichbare Signalstärke aufweisen und damit a priori in dieselbe Gewebeklasse eingeordnet werden. Diese Größe wird auch als Gesamtenergie U_x des Markov Random Field bezeichnet. Sie bezeichnet letztlich die Wahrscheinlichkeit, dass das zentrale Voxel seine Klassenzugehörigkeit nicht zufällig infolge des überlagerten Rauschens sondern aufgrund seiner Zugehörigkeit zu einem Verband von Voxeln derselben Klasse erhalten hat. Um nun eine suffiziente Kontrolle des Rauschens zu gewährleisten, wird die a priori Wahrscheinlichkeit der Segmentzugehörigkeit kombiniert mit der Wahrscheinlichkeitsverteilung der Beobachtung, die sich aus der voxelweisen Bestimmung der Markovschen Feldenergie ergibt. Die Gewichtung variiert zwischen „0“ für rauschfreie Daten and nähert sich für sehr verrauschte Daten dem Wert „1“ an (Bach-Cuadra *et al.* 2005). Aufgrund dieser Manipulation werden Voxel mit einer aufgrund ihrer Signalintensität geringen a priori Wahrscheinlichkeit für

die Clusterzugehörigkeit über ihre räumliche Beziehung zum zentralen Voxel aufgewertet. Auf diese Weise kann das Signalverhalten der Voxel, die als Cluster eine anatomische Struktur repräsentieren, homogenisiert und das stochastische Rauschen innerhalb der Segmentierung im Nachhinein reduziert werden. Die individuelle Variabilität der Anatomie, insbesondere was die Lokalisation der Funktionen betrifft (diese sind jedoch nicht Gegenstand der VBM), wird durch die bisher dargestellten Transformationen im Rahmen der Segmentierung, insbesondere durch die räumliche Normalisierung nicht soweit ausgeglichen, dass eine Stichprobe von unterschiedlichen Untersuchungen der Hirne unterschiedlicher Individuen einem statistischen Vergleich unterzogen werden könnte.

Gründe für die Glättung von segmentierten Bilddatensätzen

Experimentelle Ansätze in der Datenanalyse konnten zeigen, dass die Verminderung der lokalen Auflösung durch einen Varianzaustausch zwischen den Voxeln, wodurch jedes einzelne Voxel den durchschnittlichen Intensitätswert aus seinem eigenen und dem der es umgebenden Voxel zugewiesen bekommt, die Power des statistischen Vergleichs verbessert. In SPM wird dieser Glättungsprozeß durch Verwendung eines Gaußschen Filters realisiert, für den die Distanz angegeben werden kann, nach der der Beitrag der dortigen Signalquelle auf die Hälfte des Ausgangswertes gefallen ist. Der Parameter der Glättung ist das FWHM (*field width at half maximum*), dessen Radius in Millimetern angegeben und als Kernel bezeichnet wird. Die wesentliche Auswirkung der Glättung, „*smoothing*“ genannt, beruht in der Verringerung der Auflösung und damit der Anzahl der in den statistischen Vergleich eingehenden Elemente. Die einzelnen Bildelemente müssen nicht mehr als unabhängig betrachtet werden, so daß der Korrekturfaktor für multiple Vergleiche, die Bonferroni-Korrektur, niedriger ausfallen kann. Da diese Prozedur einen Verlust an Auflösung nach sich zieht, muß die Größe des gewählten Kernels die Größe der kleinsten anatomischen Struktur respektieren, die im Rahmen der Analyse dargestellt werden soll (Hopfinger 2000). Der optimale Grad der Glättung läßt sich dabei nur empirisch bestimmen und macht theoretisch die Wiederholung der Analysen mit verschiedenen smoothing kernel erforderlich (Reimold 2006). Im Rahmen von SPM etabliert und in der Regel nicht Gegenstand eingehenderer Betrachtungen ist aber ein smoothing kernel von 8 mm. Ferner gilt es zu berücksichtigen, dass sich die Auflösungsverluste bei groß gewähltem *smoothing kernel* besonders auf die Statistik auswirken und in den Randbereichen einer ana-

tomisch definierten Struktur fälschlicherweise hohe t-Werte ermittelt werden, da die stochastischen Signalanteile hier homogenisiert und als wahrscheinlichkeitsdifferenter cluster etabliert werden. Prinzipiell könnten von inferenzstatistischen Prozeduren dabei auch signifikante Unterschiede in Regionen erkannt werden, die lediglich mit niedriger Wahrscheinlichkeit überhaupt Kortex enthält. (Wright 1995) Sowohl die Anwendung des Konzepts der hidden Markov random fields wie auch das smoothing sind geeignet, das Signalverhalten von ausgedehnten, wenig strukturierten Kortexarealen zu verbessern, zeitigen aber neben einem Auflösungs- auch einen Signalverlust in Bereich primär anatomisch bedingter Signalinhomogenität bei höherfrequenter und kleinräumigerer kortikaler Faltung.

Statistische Auswertung auf Voxelbasis

Grundlage der statistischen Analyse in der VBM ist, wie auch bei den funktionellen Untersuchungsansätzen des Statistical Parametric Mapping (SPM), der simultane, voxelweise statistische Vergleich der entsprechend den oben angeführten Methoden normalisierten, segmentierten und geglätteten Daten. Die Mächtigkeit des SPM ist durch die Einfachheit des Ansatzes bedingt, für jedes einzelne Voxel zunächst einen univariaten statistischen Test durchzuführen. Die Resultate werden in den Dimensionen der ursprünglichen Bildmatrix zusammengeführt und als räumlich verteilter statistischer Prozeß aufgeführt, dessen probabilistische Zusammenhänge durch stationäre Gaußsche Felder beschrieben werden können (Friston, Holmes et al 1995). Dabei folgt die Teststatistik in SPM dem inferenzstatistischen Ansatz der Verifizierung der Nullhypothese, wonach zunächst davon ausgegangen wird, dass sich ein Unterschied zwischen den korrespondierenden Voxeln der zu vergleichenden Gruppen von Kortices nicht nachweisen lässt. Da die realen Parameter der Intensitätsverteilungen der einzelnen Voxel nicht bekannt sind und aufgrund der typischerweise geringen Beobachtungszahl nur mit hohem Standardmessfehler ermittelt werden könnten, werden die Parameter der Intensitätsverteilungen anhand von Linearkombinationen hypothetischer Verteilungen bestimmt, die Spezialfälle des allgemeinen linearen Modells (GLM) der Varianzzerlegung in der Statistik sind. Das GLM beschreibt die Funktion einer Variable Y_j als Linearkombination von gewichteten Prädiktoren und einem in der Varianz damit unverbundenen Fehlerterm, für den ein Mittelwert von „0“ angenommen wird.

$$Y_j = x_{j1}\beta_1 + \dots + x_{jl}\beta_l + \dots + x_{jL}\beta_L + \varepsilon_j$$

Varianzzerlegende Verfahren der Inferenzstatistik lassen sich als Sonderfälle des allgemeinen linearen Modells formulieren. Allgemein kann die Varianzanalyse ANOVA als Verfahren beschrieben werden, die beobachteten Ausprägungen der abhängigen Variablen verschiedenen Faktorabstufungen zuzuordnen. Dabei gilt für eine zweistufige ANOVA die Annahme, dass Y_{j1} und Y_{j2} voneinander unabhängige normal verteilte Zufallsvariablen sind, für die die Nullhypothese $[\mu_1 = \mu_2]$ gilt. Das Datenmodell eines einzelnen Messwertes Y_{qj} enthält neben Mittelwert der Grundgesamt μ den Einfluß des Gruppeneffektes α_q :

$$Y_{qj} = \mu + \alpha_q + \varepsilon_{qj}$$

Eine einfaktorielle Varianzanalyse mit niedrigen Beobachtungsfrequenzen und lediglich zwei Faktorabstufungen, entspricht dem t-Test. Dessen Designmatrix lässt sich mit einer Dummy-Variable für die Abstufung, die die Werte „1“ und „2“ für q annehmen kann, wie folgt beschreiben,

$$Y_j = x_{qj1}\mu_1 + x_{qj2}\mu_2 + \varepsilon_{qj}$$

wenn man die folgenden Nichtlinearitäten annimmt: x_{qj1} wird „1“ für $q=1$ und „0“ für $q=2$ und x_{qj2} wird „0“ für $q=1$ und „1“ für $q=2$. Als Handicap für die Anwendung einer parametrischen Inferenzstatistik muß berücksichtigt werden, dass die Segmentierung, insbesondere bei hoher Sicherheit der Zuweisung, keine normalverteilten Daten hinterlässt, so dass in den Segmentierungskarten zunächst Werte nahe „0“ oder nahe „1“ dominieren. Neben der bereits oben beschriebenen Verminderung des statistischen Bildrauschens normalisiert das smoothing die Verteilung der Intensitäten und macht so parametrische Verfahren wie die t-Statistik auch voxelweise sinnvoll anwendbar. Als Resultat der Prozedur kann für jedes Voxel ein p-Wert angegeben werden. Das Ergebnis der dabei vorgenommenen Vergleiche lässt sich in einem Datensatz ablegen, dessen Dimensionalität mit derjenigen der normalisierten Bilddaten identisch ist (Kiebel, Holmes 2003).

Das Problem der Korrektur für multiple Mittelwertsvergleiche

Bei einer Auflösung von 1 mm isotropen Voxeln ergeben sich bei den Dimensionen von 256 X 256 X 160 Bildpunkten für einen typischen Datensatz etwa 10 Millionen Voxel und in der statistischen Analyse entsprechend viele Einzelvergleiche. Gegeben eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% ist davon auszugehen, dass bei einem konventionellen parametrischen Vorgehen für 50.000 Voxel zufällig die Nullhypothese zurückgewiesen wird. Die Zahl der Einzelvergleiche lässt sich zunächst durch die Maskierung aller Voxel, die kein Kortexsignal enthalten, mit der Angabe einer Wahrscheinlichkeitsschwelle reduzieren. Es sind dies neben den Voxeln, die weiße Substanz oder Liquor enthalten, auch die außerhalb des Hirns gelegenen, allein durch die vorgegebenen Dimensionen des orthogonalen Datensatzes vorgegebenen Voxel, die sonst Eingang in den statistischen Vergleich finden würden. Da in die Prüfstatistiken die Quotienten aus Effektstärke und Gruppenvarianz eingehen, die Varianz insbesondere für die außerhalb des Kopfes gelegenen Voxel, die nur die niedrige aber uniforme Signalintensität von Luft enthalten, aber gering ist, wäre die Wahrscheinlichkeit von signifikanten Unterschieden im Niedrigsignalbereich in den voxelweisen t-Tests (*t-map*) ohne Maskierung deutlich höher als das zufällige Auftreten signifikanter Differenzen in Abhängigkeit von der vorgegebenen Höhe des α -Fehlers. Für die nach der Maskierung im Vergleich verbleibenden Voxel gilt weiterhin, dass die Zahl der durch die Auflösung des MR-Datensatzes vorgegebenen Vergleiche nicht der jeweils zu überprüfenden Hypothese entspricht, die sich auf das anatomische Substrat und dessen Strukturen bezieht. Würde für alle in der Analyse – typischerweise mehr als 10^6 – verbleibenden Einzelvergleiche eine Bonferroni-Korrektur für multiple Vergleiche vorgenommen, hätte dies einen weitgehenden Verlust an Testpower zur Folge, der eine Zurückweisung der Nullhypothese ausschließen würde. Als alternative, weniger konservative Strategie der Korrektur für multiple Vergleiche hat sich die Theorie der Gaussian random fields etabliert (GRF) um Regionen mit einer Dichteänderung der grauer Substanz zu identifizieren, die signifikant mit den Abstufungen der unabhängigen Variablen in der Untersuchung verbunden ist (Ashburner, Friston 2000). Durch den Prozeß des *smoothing* werden neben der Glättung die Voraussetzungen für die Anwendbarkeit einer clusterbezogenen Analyse geschaffen, da die statistische Unabhängigkeit der einzelnen Voxel hierdurch aufgehoben wird. Hierdurch kommt es zur Bildung unregelmäßig

verteilter, unterschiedlich großer Cluster von Voxeln, die die Homogenität oder Unregelmäßigkeiten der Quelle des physikalischen Signals, also des Gehirns, besser repräsentieren als die Rohdaten der Bildmatrix. Diese Cluster lassen sich durch eine deutlich geringere Anzahl an geometrisch exakt definierten Objekten darstellen und werden in der Terminologie von SPM als „Resel“ bezeichnet, in Anlehnung an den Begriff „Voxel“ und unter der Vorstellung, dass sie die zugrunde liegende anatomisch-räumliche Struktur besser repräsentieren. Die im Gegensatz zur Uniformität der Voxel hohe Heterogenität der Resel ist dadurch bedingt, dass große Voxelverbände in Bildbereichen mit niedrigen Ortsfrequenzen und hoher Glätte und kleine Cluster in detailreichen Arealen häufiger vertreten sind. Dies zieht aber eine Heterogenität der power bei inferenzstatistischen Betrachtungen nach sich (Worsley *et al.* 1999), da die Wahrscheinlichkeit von zufällig signifikanten Voxeln mit der Clustergröße zunimmt während in den kleineren Clustern die Wahrscheinlichkeit des β -Fehlers, also der Beibehaltung der Nullhypothese (H_0) trotz signifikanter Unterschiede erhöht ist. Es ist daher eine Schätzung des P -Wertes jedes statistischen Feldes mit seinem Maximum M in Abhängigkeit von Größe und Glätte erforderlich. Die Glätte oder Homogenität dieser Cluster wird durch ihre – ganzzahlige – Euler Charakteristik (EC) beschrieben. Diese erhält man nach der Definition ihrer Oberfläche durch ein Netz identischer gleichschenkliger Dreiecke aus der Differenz der Zahl ihrer Ecken minus der Summe ihrer Kanten und der Zahl der Dreiecke im Gitternetz. Für jede gegebene Euler Charakteristik lässt sich der p -Wert exakt bestimmen (Worsley, 1996). Mit zunehmender Auflösung geht die EC in die abbildende Geometrie über, so dass für die Resel die entsprechenden formalen Ausdrücke verwandt werden können. Hieraus lässt sich der P -Wert am Maximum M eines gegebenen isotropen statistischen Feldes wie folgt ableiten: Die EC entspricht auf den t -maps der Anzahl zusammenhängender Dreiecke im statistischen Feld, deren t -Wert den oben definierten Grenzwert überschreiten minus der Zahl von Löchern und Senken, in denen, innerhalb der Umgrenzung des Clusters, die t -Werte wieder auf Werte unterhalb der definierten Schwelle abfallen. Voraussetzung hierfür ist ein *spatial extent test*, bei dem die Anzahl benachbarter Voxeln ermittelt wird, deren t -Wert ‚3.27‘ überschreitet. Dies entspricht unter der Student- t -Verteilung bei Interpolation zwischen einem und zwei Freiheitsgraden einem Konfidenzintervall von 95% (Diehl, Kohr 1987). Bei sehr hohen Schwellenwerten stimmt die Zahl der statistischen Felder, die dann keine Fehlstellen (Löcher) mehr enthalten, mit der Anzahl lokaler Maxima überein. In allgemeingültiger

Form lässt sich der erwartete α -Fehler für ein statistisches Feld nach der von Worsley (1995) vorgeschlagenen Formel aus der erwarteten Euler Charakteristik durch die Aufsummierung der p -Werte seiner Resel abschätzen:

$$P(M \geq t) \approx \sum_{D=0}^3 R_D(V) p_D(t)$$

Der Formel Ausdruck besagt, dass die Irrtumswahrscheinlichkeit für eine globales Maximum M in einem gegebene statistischen Feld von der dimensionslosen Aufsummierung aller $R_D(V)$ -dimensionaler Eigenschaften der einzelnen Resel des statistischen Feldes V im *resel space* und der Gewichtung der jeweiligen Euler Charakteristik bestimmt wird. Für ein statistisches Feld mit gegebener Abweichungsmenge und einem Maximum M lässt sich der lokale α -Fehler anhand der Summe der exakt bestimmmbaren p -Werte der es konstituierenden Resel abschätzen. Die Gewichtung oder Dichte der Euler-Charakteristik $p_D(t)$ wird dabei nur von der Schwelle t und dem Typ D des jeweiligen Resels R_D bestimmt. Dabei kann, nach der Herleitung von Worsley 1995 ein statistisches Feld durch die Summe von mindestens vier geometrisch definierten Reseln beschrieben werden, die seine Umfangs-, Oberflächen- und Volumeneigenschaften charakterisieren. Auf die geometrischen Funktionen der einzelnen konstituierenden Summanden in Abhängigkeit von dem zu charakterisierenden statistischen Zufallsfeld soll hier nicht eingegangen werden. Entscheidend ist, dass mit dem hier vorgestellten Ansatz eine dynamische Anpassung der Korrektur für multiple Vergleiche an die lokalen anatomischen Gegebenheiten und die Eigenschaften der Abweichungsverteilung zwischen den zu vergleichenden Gruppen möglich wird, die unabhängig ist von der für die Betrachtung der Gruppenunterschiede arbiträren physikalischen Auflösung. Neben der lokalen Korrektur des Signifikanzniveaus im Zufallsfeld und der Bestimmung des globalen α -Fehlers über die Kombination der P -Werte identifizierter Cluster besteht auch noch die Möglichkeit, bei einer a priori definierten, auf eine Hirnregion bezogenen Hypothese, nur diese in die inferenzstatistischen Betrachtungen einzubeziehen und deshalb nur für dieses Areal eine Korrektur für multiple Vergleich vorzunehmen. Hierzu wird das zu untersuchenden Areal sphärisch oder kubisch umschrieben, um dann mit den oben beschriebenen Verfahren den P -Wert für das definierte Untersuchungsvolumen zu bestimmen (Ashburner & Friston 2005; Worsley et al. 1996).

Fragestellung

Untersuchung olfaktorischer Funktionen bei Morbus Parkinson

Die erste Studie zu olfaktorischen Störungen bei Parkinsonpatienten wurde 1988 von Doty et. al. publiziert. Dabei waren die Patienten aufgefordert, im Rahmen eines forced choice Testes mit jeweils vier Antwortalternativen 40 verschiedene Gerüche zu erkennen. Die Präsentation der einzelnen Geruchspuren erfolgte über eine aus der Parfumwerbung bekannte Technik, bei der ein Geruchsstoff in mikroverkapselter Form auf einem Karton aufgebracht und durch Reiben mit dem Fingernagel oder einem Stift freigesetzt wird. Dabei zeigt sich eine Beeinträchtigung der olfaktorischen Funktionen, unabhängig von Dauer und Schwere der motorischen Beeinträchtigung. Auch der Grad der kognitiven Beeinträchtigung erschien ohne Bedeutung. In der Arbeit von Doty gelang es nicht, selektive Beeinträchtigungen der Wahrnehmungsempfindlichkeit für bestimmte Gerüche nachzuweisen. Bei longitudinaler Betrachtungsweise (Herting et al 2008) ergaben sich bisher keine Hinweise auf andere Kovariate der Erkrankung, dabei erscheint von besonderem Interesse, dass bei einigen der in der Eingangsuntersuchung vollständig riechunfähigen Patienten im weiteren Erkrankungsverlauf wieder ein wenngleich gestörtes Riechvermögen dokumentiert werden konnte. Olfaktorische Störungen, in Erkrankungsverlauf den motorischen Symptomen oftmals um Jahre vorausgehend, werden inzwischen in vielen klinischen Einrichtungen im Rahmen der Frühdiagnostik mittels standardisierter Geruchsprüfung vorgenommen. Dabei gilt die Annahme der von Doty 1988 beschriebenen unspezifischen Beeinträchtigung inzwischen als überholt, nachdem in verschiedenen Arbeiten, am Ausführlichsten zuletzt von Bohnen, Gedela et. al. 2007 bei den Parkinsonpatienten eine besonders ausgeprägte Unsicherheit der Wahrnehmungsfähigkeit für Banane, Gewürznelken, Erdnüsse und Dill/Essig-Würze besteht ($p < 0.0005$), wohingegen alle anderen Gerüche von den Patienten auch durchweg schlechter diskriminiert werden als von den Kontrollen, ohne dass dabei eine vergleichbare Sicherheit in der Trennung der Erkennensleistungen von Patienten und Kontrollen erreicht würde. Auch ist die vollständige Anosmie im Sinne eines Verlustes jeglicher Geruchswahrnehmung kein für Parkinsonpatienten typisches Syndrom. In der subjektiven Schilderung berichten die Patienten vielmehr von der Unfähigkeit, einen durchaus wahrgenommenen Geruch auch unter forced choice Bedingungen genauer

zuzuordnen. Aufgrund der von Huisman et al (2004) bei Parkinsonpatienten post mortem nachgewiesenen Verdoppelung tyrosinhydroxylase-positiver Zellen im Bulbus olfactorius ergeben sich weitere Anhaltspunkte für die Hypothese, dass die Beeinträchtigung der olfaktorischen Funktionen bei Morbus Parkinson nicht unbedingt Ausdruck der die Erkrankung begleitenden neurodegenerativen Prozesse ist. Vielmehr stellt das olfaktorische Neuroepithel die Quelle neuronaler Progenitorzellen im adulten Hirn dar. Außerdem wurde eine Migration pluripotenter Stammzellen vom periventriculären Epithel des dritten Ventrikels nachgewiesen zum Bulbus olfactorius (Puche & Baker 2007). Damit kommen neben neurodegenerativen auch reparative Prozesse als Ursache der olfaktorischen Störungen in Betracht. Wegen des antezedenten Auftretens der olfaktorischen Störungen sind diese möglicherweise frühen Prozessen im Erkrankungsverlauf korreliert und diagnostisch von entsprechendem Interesse. In diesem Kontext erscheint die klinische Manifestation der Erkrankung in neuem Licht, die erst nach einem Untergang von 70 bis 80% der dopaminergen Neurone zu erwarten ist. Damit könnte die der Erkrankung vorausseilende olfaktorische Störung auch Ausdruck einer kompensatorischen Hochregulation der dopaminergen Progenitorzellen im Bulbus olfactorius sein.

Morphometrische Untersuchung neurodegenerativer Prozesse bei Morbus Parkinson

Die oben erwähnten zellulären Prozesse sind einer direkten Betrachtung in vivo nicht zugänglich. Aus einigen wenigen, im Rahmen des entsprechenden Abschnitts der Einleitung vorgestellten Arbeiten besteht Evidenz dafür, dass sich Aspekte der Veränderungen auch mit Verfahren der statistischen Bildauswertung nachweisen lassen. Dabei wurden bisher übereinstimmend Atrophien in frontal-limbischen und in temporalen Arealen bei *fortgeschrittener* Erkrankung oder Morbus Parkinson mit Demenz nachgewiesen. Nagano-Saito (2005) hatten gezeigt, dass kognitive Leistungsmaße als Kovariate in morphometrischen Untersuchungen Hinweise auf Beziehungen zwischen fokalen Atrophien und dem Leistungsniveau erbringen können. Eine Verwendung der Morphometrie zur Untersuchung von Zusammenhängen zwischen morphologischen Veränderungen und olfaktorischen Störungen ist bisher nicht erfolgt. Ziel der vorliegenden Arbeit ist daher die morphometrische Untersuchung dieser Zusammenhänge an Patienten ohne kognitive Einbußen zu einem frühen Erkrankungszeitpunkt. Dabei kommen als Grundlage der Morphometrie

erstmals Datensätze zur Anwendung, die an einem Hochfeldgerät mit einer Feldstärke von 3 Tesla generiert wurden. Bisherige Untersuchungen an Parkinsonpatienten beschränken sich auf Scanner mit einem 1,5 Tesla Magnetfeld.

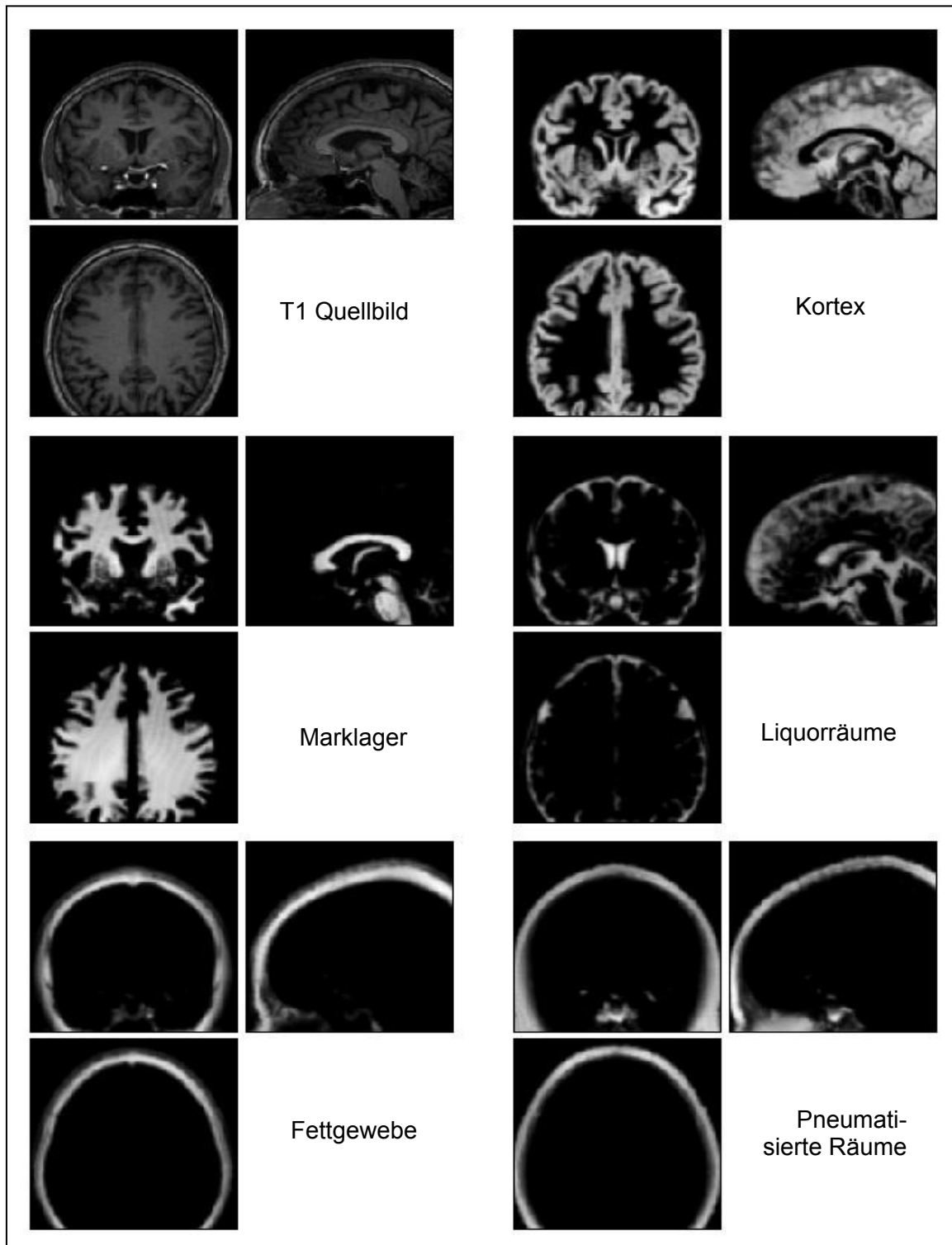


Abb. 03: Neue Fünf-Klassen Segmentierung von SPM8. Die unvollständige Abbildung der Anatomie ist technisch bedingt. Der dargestellte Datensatz an sich ist vollständig.

Notwendige Entwicklungen betreffen außerdem die der Morphometrie zugrunde liegenden statistischen Prozeduren. Gründe hierfür liegen in der bisher in SPM gebräuchlichen automatisierten Segmentierung in die drei Klassen „Kortex“, „Marklager“ und „Restkategorie“ und deren Ungenauigkeit. Mit der zukünftig in der SPM/08-Release implementierten fünfstufigen Segmentierung in die Klassen „Cortex“, „Marklager“, „liquorgefüllte Räume“, „Knochen“, „Luft“ und „Fett“ entspricht die Segmentierung a priori besser der Anatomie, als bei der bisherigen Aufteilung in Kortex, Marklager und eine Restkategorie. Aufgrund der zunehmenden Verbreitung der Hochfeldgeräte mit einer Feldstärke von 3T verbessert sich zudem die Auflösung und das Signal/Rausch-Verhältnis anatomischer Datensätze bei 1 mm isotropen Voxeln um den Faktor 8 gegenüber den bisher gebräuchlichen 2 mm, so dass sich der voxelbasierten Morphometrie (VBM) neue Felder erschließen.

Die vorliegende Arbeit soll nun einen Beitrag zur Klärung der Frage leisten, ob sich mit neuen, präziseren Präparationsverfahren in der VBM im frühen Erkrankungsverlauf und ohne die Zeichen einer globalen Hirnatrophie im Bereich des Bulbus olfactorius und möglicherweise auch den verschiedenen dopaminergen Systemen Unterschiede zwischen Parkinsonpatienten und einer Kontrollgruppe nachweisen lassen. Unter Berücksichtigung der weiter oben referierten Befunde von Huisman et al (2004) und Puche & Baker (2007) könnte es sich hierbei auch um kontraintuitive Unterschiede handeln, insbesondere solche, bei denen keine Volumenminderung der grauen Substanz oder auch subkortikaler Strukturen nachweisbar ist. Verfolgenswert erscheint ein morphometrischer Ansatz insbesondere, weil damit Aussichten auf einfach zu handhabendes und preiswertes Hilfsmittel in der Frühdiagnostik der Parkinsonerkrankung verbunden sind. Nagano-Saito (2005) et al. hatten mit den bisher etablierten Verfahren im fortgeschrittenen Erkrankungsverlauf Atrophien in den anterioren olfaktorischen Kerngebieten (AON) und dem anterioren Gyrus cinguli (ACC) nachgewiesen. An diese Befunde knüpft sich die Erwartung, Veränderungen mit höher auflösender MR-Technik und einer genaueren Segmentierung bereits zu einem früheren Zeitpunkt im Erkrankungsverlauf nachweisen zu können.

Patienten und Materialien

Patienten und Kontrollpersonen

Die Akquisition der Studiendaten erfolgte im Rahmen eines Projektes zur Untersuchung der spezifischen Normabweichung der Hirnaktivierung nach olfaktorischer Stimulation bei Parkinsonpatienten (Mößnang 2009). Entsprechend der Stellungnahme und des Einverständnisses des lokalen Ethikausschusses wurden die Patienten und Kontrollpersonen selektiert. Alle in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten stammen aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Regensburg und wurden in einer Kooperation mit dem Lehrstuhl für experimentelle Psychologie der Universität Regensburg untersucht. Alle Patienten, sowie die Kontrollen nahmen auf freiwilliger Basis, nach Aufklärung über die Art und Ziel der Untersuchung, an der Studie teil. Es wurden 19 Patienten, 10 Männer und 9 Frauen, im Alter von 44 bis 71 Jahren untersucht, der Altersdurchschnitt betrug 60 Jahre. Die für eine morphometrische Untersuchung eher geringe Patientenzahl war weniger inhaltlich als durch die Probleme der Rekrutierung bedingt. Die Gruppe der Kontrollpersonen bestand aus klinisch gesunden Personen ohne neurologische Vorerkrankungen und rekrutierte sich überwiegend aus den Ehepartnern der Patienten. In die Kontrollgruppe wurden 20 Personen eingeschlossen, davon 11 Frauen und 9 Männer. Der Altersdurchschnitt betrug 57 Jahre. In der Patienten-Gruppe wurden wegen der im höheren Erkrankungsalter verbreiteten Hirnatrophie nur Parkinson-Patienten in frühen Krankheitsstadien eingeschlossen. Die Stadieneinteilung erfolgte mittels Hoehn & Yahr Klassifikation der Parkinson Erkrankung (Hoehn & Yahr, 1967; Fahn & Elton, 1987) zur Bestimmung des Krankheitsstadiums bis auf einen Patienten im Stadium 3 gehörten alle den Hoehn&Yahr-Stadien 1 oder 2 an. Dabei wurde zwischen Patienten mit einer hypokinetisch-rigiden und der selteneren tremordominanten Verlaufsform unterschieden, da letztere in signifikant geringerem Umfang und erst deutlich später von kognitive Alterationen betroffen sind. Bei den hypokinetisch-rigiden Patienten betrug die Erkrankungsdauer zwischen 1 und 6, im Mittel 3,6 Jahre, bei den Patienten mit einer tremordominanten Verlaufsform, von denen auch nur 6 Patienten eingeschlossen werden konnten, war die Erkrankungsdauer zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits deutlich länger und betrug zwischen 8 und 15, im Mittel 10,2 Jahre. Die Erfassung des Schweregrades der Erkrankung erfolgte über die Unified Parkinson's Disease Rating Scale II (UPDRS II;

in der revidierten Fassung von Ramaker et al., 2002). Die UPDRS-Scores variierten zwischen den Werten 1 und 20, der mittlere UPDRS-Score betrug 11 Punkte. Die Aufnahmekriterien erforderten den Nachweis einer ausreichenden L-Dopa-Response, die über eine Besserung des UPDRS-Motor-Scores um mehr als 5 Punkte objektiviert wurde, als differentialdiagnostisches Kriterium in Abgrenzung zu anderen neurodegenerativen Erkrankungen, die mit einem Parkinsonoid vergesellschaftet sind. Alle Patienten wurden vor dem Einschluß in die Studie von einem in der Anwendung standardisierter Beurteilungsverfahren für das Rating von Parkinsonpatienten erfahrenen Facharzt für Neurologie untersucht. Patienten mit Anzeichen für eine Demenz, Vorliegen einer schweren depressiven Störung oder einem stattgehabten Schädelhirntrauma wurden ausgeschlossen. Bildungsvoraussetzungen bestanden keine, alle Patienten konnten jedoch einen Schulabschluss vorweisen.

Psychometrische Untersuchungsverfahren

Bei allen Patienten und Kontrollen kamen die folgenden psychometrischen Untersuchungen und neurologischen Evaluationsskalen zur Anwendung: Die Erfassung der olfaktorischen Funktionen erfolgte über den Sniffin' Stick Test (SST) der Heinrich Burghart Elektro- und Feinmechanik GmbH in D-22880 Wedel. Das Verfahren wurde als ausführliches Screening für die olfaktorische Funktions- und Leistungsfähigkeit etabliert (Kobal et al., 1996) und findet seine Anwendung primär im HNO-Bereich, wo es zur Diagnostik und Begutachtung von Riechstörungen eingesetzt wird. Dieser Test wurde bereits zur Evaluation von olfaktorischen Defiziten bei Parkinson-Patienten herangezogen (Daum et al., 2000). Es handelt sich um ein kombiniertes Testverfahren, das auf der ersten Stufe ein Screening der Riechfunktion (Sniffin' Sticks Screening Test) bietet und dann eine genaue Differenzierung der Riechleistungen hinsichtlich der Diskrimination von Gerüchen und der olfaktorischen Wahrnehmungsschwellen erlaubt (Sniffin' Sticks Extended Test). Der Schwellentest enthält 48 Riechstifte (32 Blanks und 16 Verdünnungen n-Butanol oder 2-Phenylethanol). Mit diesem Modul kann die Geruchswahrnehmungsschwelle eines Patienten bestimmt werden. Der Diskriminationstest besteht aus 48 Riechstiften (48 Riechstifte entsprechen 16 Riechstoffpaaren mit je einem Einzelgeruch). Der Patient muss hierbei mehr oder weniger ähnliche Gerüche unterscheiden. Der Identifikationstest besteht aus 16 Riechstiften mit Alltagsgerüchen, die vom Patienten im forced choice Verfahren mit Hilfe einer Auswahlkarte von je vier Begriffen zu benennen sind.

Händigkeitsfragebogen:

Zur Feststellung der Händigkeit (rechts, links oder ambidexter) wird die deutsche experimentelle Übersetzung des Fragebogens zur Händigkeit von Raczkowski, Kalat und Nebes (1974) in der Kurzfassung von Chapman und Chapman (1987) verwendet.

Beck-Depressions-Inventar (BDI):

Um eine depressive Symptomatik zu erfassen, wurde den Probanden das Beck-Depressions-Inventar (BDI) vorgelegt. Es handelt sich dabei um ein eigens für den deutschsprachigen Raum nachnormiertes, international verbreitetes Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung des Schweregrades einer depressiven Symptomatik (Beck et al., 1995). Da depressive Störungen mit olfaktorischer Dysfunktion assoziiert sein können, stellt das Vorliegen einer Depression eine konfundierende Variable und somit ein Ausschlusskriterium für die geplante Untersuchung dar. Bei der Parkinson-Erkrankung besteht eine Prävalenz von ca. 50 % für eine depressive Symptomatik (McDonald, Richard & DeLong, 2003).

Mini-Mental-Status-Examination (MMSE):

Der MMST (Folstein, Folstein & McHugh, 1975) stellt ein hochspezifisches aber nur bedingt sensitives Screening-Instrument zur Erfassung kognitiver Störungen bei älteren Personen dar. Es handelt sich um ein Interview mit Handlungsaufgaben, das vor allem praxisnahe Fragen beinhaltet, die von kognitiv nicht beeinträchtigten Personen weitgehend unabhängig von Schulerfolg und Berufsanamnese problemlos vollständig beantwortet werden können, von Personen mit Demenzverdacht dagegen nur zum Teil bewältigt werden. Erfasst werden Orientierung zu Ort und Zeit, Aufnahme-fähigkeit, Rechnen, Gedächtnis, Sprache, Ausführung einer Anweisung, Lesen, Schreiben und konstruktive Praxie als kognitive Teilfunktionen. Die maximal erreichbare Punktzahl beträgt 30. Der Mittelwert variiert entsprechend der Normen von Folstein et. al. 1975 für eine mehr als achtklassige Schulausbildung zwischen 28 und 29 Punkten bei einer Standardabweichung von bis zu 2,5 Punkten. Daraus ergibt sich eine Art universaler cut off ohne eingehende Berücksichtigung der demographischen Kriterien: bei kleiner gleich 26 Punkten ist von kognitiven Einbußen auszugehen. Je nach Leistung des Probanden kann zwischen fehlender, leichter und schwerer

kognitiver Einschränkung unterschieden werden. Aufmerksamkeitsleistungen und exekutive Funktionen sowie die psychomotorische Geschwindigkeit werden nicht ausreichend miterfasst, die spezifischen kognitiven Einbußen der Parkinson-Patienten werden daher nicht adäquat abgebildet. Ziel der Testanwendung war die Erfassung einer mit der Parkinson-Erkrankung vergesellschaftet auftretenden Demenz vom Alzheimer-Typ (Parkinson-Alzheimer-Komplex). Patienten oder Kontrollen, deren MMSE-Score um mehr als eine Standardabweichung unter dem Mittelwert ihrer Alters- und Ausbildungsnorm lag, wurden von der Untersuchung ausgeschlossen.

Wortschatztest (WST)

Außerdem kam der Wortschatztest WST von K.-H. Schmidt und P. Metzler zur Anwendung. Das Verfahren ermöglicht die schnelle Abschätzung des verbalen Intelligenzniveaus und der Beurteilung des Sprachverständnisses. Außerdem dient der WST der Abschätzung des prämorbidem Intelligenzniveaus bei leichter bis mittelschwerer hirnnorganisch bedingter Beeinträchtigung und der Verlaufsbeurteilung bei Demenzen mit progressiver semantischer Störung. Der WST besteht aus 40 Aufgaben zur Wiedererkennung von Wörtern und wurde als Einzeltest durchgeführt. Eine Testaufgabe enthält in je einer Zeile ein Zielwort und als Distraktoren 5 Pseudowörter ohne semantische Bedeutung. Der Proband hat die Aufgabe, das Zielwort in jeder Zeile herauszufinden und durchzustreichen. Die Aufgaben sind nach zunehmender Seltenheit der tatsächlich gebräuchlichen Begriffe, entsprechend steigender Schwierigkeit angeordnet.

Magnetresonanztomographie – Technik und Parameter

Die der Morphometrie zugrunde liegenden MRI-Bilder entstanden von 09.01.2008 bis 14.06.2008 in der radiologischen Abteilung der Universitätsklinik Regensburg auf einem 3-Tesla Kopfscanner (Magnetom Allegra, Siemens, Erlangen). Ein hoch aufgelöster, T1 gewichteter 3D-Datensatz wurde als magnetization prepared rapid acquisition gradient echo (MPRAGE) akquiriert und bezüglich des Kontrastes von Kortex und Marklager optimiert. Die Vorteile der MPRAGE gegenüber der konventionellen Spinecho-Sequenz sind die kurze Untersuchungszeit, eine hohe Auflösung und die Möglichkeit der isotropen Darstellung, die eine freie Schichtwahl ex post facto und eine dreidimensionale Rekonstruktion ermöglicht, sowie die geringe

Anfälligkeit für Pulsationsartefakte. Nur mit Gradientenechosequenzen wie der MPRAGE sind ausreichend kurze Untersuchungszeiten für die Einzelschichten gewährleistet, dass das gesamte Gehirn in einer einzigen Sitzung anatomisch dargestellt werden kann. Die Repetitionszeit (TR) betrug 2250 ms und die Echozeit (TE) 2,6 ms. Die Akquisition erfolgte als Schichtpaket von 160 *gapless* angrenzenden sagittal Schichten der Stärke 1,00 mm mit einer Matrix von 256 x 256 quadratischen Pixeln der Größe 1 mm² (IRSPGR: TI / TR / flip = 600 ms / 2250ms / 9deg). Daraus ergibt sich für das dreidimensionale field of view (FOV) die folgende Größe 25,6 cm x 25,6 cm x 16,0 cm aus isotropen Voxeln der Größe 1 mm³. Das FOV wurde trotz unterschiedlicher Kopfumfänge der untersuchten Patienten und Kontrollen nicht variiert, so dass sich für alle Untersuchten Datensätze gleicher Größe ergaben. Die Anregung der Schichten erfolgte interleaved zur Vermeidung von Effekten, die durch die Restmagnetisierung der Schichten verursacht werden. Ein erfahrener Radiologe beurteilte die Bilder bezüglich morphologischer Veränderungen, die Hinweise auf eine zusätzliche Pathologie, z. B. einen Tumor geben könnten. Vom MR-Scanner, auf dem die Windows-XPprofessional basierte SYNGO.25a-Software installiert ist, erfolgte der Export der 3d-Datensätze in 160 aufeinander folgenden Einzelbildern im DICOM-Format über das Netzwerk des Klinikums Regensburg, Subnetz Neurologie; auf eine Linux-Workstation (RedHat Linux).

Datenpräparation und Voxelbasierte Morphometrie mit SPM 8

Über das open source tool MRlcro Vers. 1.40, build 1 von Chris Roden wurden die Dateien der Einzelschichten im DICOM-Format inspiziert und in das dreidimensionale NIFTI-Format überführt, das eine Trennung von Bildinformationen und den übrigen Dateiinformationen vorsieht und letztere in einer eigenen header-Datei ablegt. Sämtliche Bildinformationen befinden sich hernach für jeden der einzelnen Probanden in einer einzigen 19,2 MB großen Datei. Die SPM-Analyse erfolgte nach Transfer der Daten mittels FTP auf einen Server des Netzwerks von Freiburg Brain Imaging. Die Analysen wurden mit einer noch nicht freigegebenen Version von SPM 8 unter Matlab R2007b (Rel. 7.5036) auf einem Standard-PC mit single core 3 GHz Athlon-Prozessor durchgeführt, der mit dem jeweils aktuellen Ubuntu-Linux-Betriebssystem ausgestattet war. Für die Vorbereitung der automatisierten Bearbeitung wurden die einzelnen Bilddatensätze zunächst in einem manuellen Reorientierungsprozeß,

entsprechend der räumlichen Orientierung des Referenzdatensatzes (T1 gewichteter, MNI-normalisierter Einzeldatensatz, der im Rahmen der Installationsprozedur von SPM automatisch im Verzeichnis „canonical“ abgelegt wird) ausgerichtet. Die weitere Verarbeitung der Daten bis zur Generierung der t-Maps erfolgte mit Hilfe des von V. Glauche für SPM 8 neu entwickelten und derzeit noch in der Testphase befindlichen batch-Systems, das in der neuen SPM-Version als Teil des GUI Speicherung, erneuten Aufruf, Modifikation und partielle Ausführung einer einmal definierten Abfolge von SPM-Modulen erlaubt. Nachdem in der zur Zeit der Auswertung implementierten beta-Version von SPM 8 sowohl die Verwendung der aus SPM 5 bekannten, dreistufigen wie auch die der fünfstufigen Segmentierung erlaubt, die als zukünftiger Standard vorgesehen ist, konnten beide Segmentierungsansätze simultan vorgenommen und verglichen werden. Im Anschluß an die Dateiauswahl mit Hilfe des Moduls „named file selector“ erfolgte die Segmentierung sowohl mit der Standardprozedur „write segmented“, die vier verschiedene Signalverteilungen unterscheidet und aus SPM 5 übernommen wurde, wie auch mit dem zukünftigen, sechs verschiedene Verteilungen unterscheidenden Segmentierungsalgorithmus „NEW SEGMENT“. Die vier Segmente des hergebrachten Segmentierungsverfahrens sind entsprechend dem Mixed Gaussian Model durch die Voreinstellungen [2 2 2 4] charakterisiert, den sechs einzelnen Segmenten des feiner abgestuften Moduls „NEW SEGMENT“ liegt das Mixed Gaussian Model [2 2 2 3 4 2] zugrunde. Die in die Segmentierungsprozedur eingebundene Normalisierung erfolgte jeweils auf ein entsprechend segmentiertes t1-gewichtetes template. Da die Parkinson-Erkrankung stets auf einer Körperseite dominiert, wurden aufgrund der sich daraus ergebenden Einschränkung des Vergleichs zwischen Patienten- und Kontrollgruppe die Datensätze der fünf Patienten mit linksdominanter Erkrankung horizontal gespiegelt. Anschließend wurden alle Datensätze (Patienten und Kontrollen) auf die Mittelung aus Original und horizontaler Spiegelung des t1-gewichteten Templates normalisiert. Im nächsten Schritt wurden die Datensätze der Glättung mit dem Modul „smooth“ unterzogen. Wie oben in den Erörterungen der Bedeutung und Folgen der Glättung für den Fehler 2. Art in Regionen mit kleinen anatomischen Strukturen ausgeführt, wird durch ein Übermaß an smoothing die Wahrscheinlichkeit erhöht, die Nullhypothese trotz lokal signifikanter Gruppenunterschiede beizubehalten. Es wurden daher - auch um der auf 1mm isotroper Voxel erhöhten Auflösung Rechnung zu tragen - Glättungen mit [4 4 4 mm], [6 6 6 mm] und [8 8 8 mm] smoothing Kernel

vorgenommen. Nach Zuweisung der Datensätze in „file set split“ zu Patienten- und Kontrollgruppe wurde in der „factorial design specification“ der *two sample t-Test* mit einer Schwelle von mindestens 0.2 für die Wahrscheinlichkeit festgelegt, dass ein Voxel Signal aus grauer Substanz enthält. Durch diese Maßnahme wird die Wahrscheinlichkeit reduziert Voxel statistisch zu vergleichen, die kein Kortexsignal enthalten. Die Designmatrix gerichteter Hypothesen zu möglichen Gruppenunterschieden enthält infolge fehlender Bedingungsvariation in den Gruppen nur die beiden Vektoren [1 -1] für die gerichtete Hypothese „Kontrollgruppe > Patientengruppe“ und [-1 1] für die gerichtete Hypothese „Patientengruppe > Kontrollgruppe“, eine Parameterschätzung der Prädiktoren, wie sie die first-level-Analyse einer funktionellen Aktivierungsstudie erfordert, entfällt. Im Rahmen einer Kovarianzanalyse wurde abschließend noch untersucht, welchen Einfluß Wahrnehmungsschwelle und Diskriminationsfähigkeit auf die Isolation morphometrischer Unterschiede zwischen Parkinsonpatienten und Kontrollpersonen haben. Hierzu wurden die Scores aus den entsprechenden Untertests des Sniffin Stick Tests als Vektor im Modul „factorial design specification“ angegeben. Die Designmatrix mit den beiden Spaltenvektoren für die gerichtete Hypothese wird unter der Annahme der Unabhängigkeit der parametrischen Covariate von den Faktorabstufungen lediglich um deren Spalte erweiterte, einer möglichen Interaktion wird keine Rechnung getragen.

Ergebnissdarstellung

Verwendung der Prerelease des neuen Segmentierungsalgorithmus in SPM 8

Sämtliche der nachfolgend dargestellten Analysen beruhen auf der Anwendung von SPM8 unter Einsatz des in Freiburg von V. Glauche entwickelten, neuen Benutzerinterfaces, dass es erlaubt, auf allen Prozessstufen einmal vorgegebene Prozeduren zu speichern und beim neuerlichen Aufruf vor der Ausführung zu editieren. Die vorgestellten VBM-Analysen erfolgten mit einer beta-Version des Benutzerinterfaces und daher in ständiger Rücksprache mit dem Programmautor. Der Einsatz der von J Ashburner konzipierten, in der derzeitigen Form noch nicht freigegebenen und definitiv in SPM8 implementierten 5-stufigen Segmentierung erfolgte ebenfalls in Zusammenarbeit mit V. Glauche, der die Software zu Testzwecken im Freiburg Brain Imaging (FBI) Network implementiert hat. Obwohl die Software für die fünfstufige Segmentierung noch nicht in allen Bereichen fehlerfrei ist, konnte mit internen Testläufen die zuverlässige Funktion in der Verarbeitung von dreidimensionalen T1-gewichteten Datensätzen bestätigt werden.

Abbildungs- und Testkriterien

Die Darstellung der Resultate erfolgt aufgrund der zugrunde liegenden Designmatrix in Form der beiden gerichteten Vergleiche „Parkinsonpatienten > Kontrollgruppe“ und „Kontrollgruppe > Parkinsonpatienten“. Dabei besagt das Überschreiten der Signifikanzschwelle für das einzelne Voxel, je nach der zuvor festgelegten Richtung des Vergleichs, dass die Wahrscheinlichkeit für dieses Voxel, graue Substanz zu enthalten in der jeweils dominanten Gruppe erhöht ist. Da die volumetrische Auswertung gut identifizierbare, prädefinierte Hirnareale der dopaminergen Systeme und des Kortex piriformis mit den primären olfaktorischen Kerngebieten (AON) betrifft, wurde eine Auswertung auf Einzelclusterniveau durchgeführt. Hierzu wurde die Darstellungsschwelle für das Einzelvoxel auf 1% ohne Korrektur für multiple Vergleiche festgelegt. In den anatomischen Kandidatenarealen wurden, unter der Bedingung, dass Unterschiede auf Voxelniveau nachweisbar waren, volumenbezogene Korrekturen für multiple Vergleiche vorgenommen, die sich an der räumlichen Ausdehnung der anatomischen Strukturen orientieren.

Konventionelle dreistufige Segmentierung

Ziel des methodischen Teils der Arbeit war der Vergleich der Leistungsfähigkeit der konventionellen, dreistufigen Segmentierung, wie sie in SPM2002 und SPM5 Anwendung findet, mit dem zukünftigen Standart, der aus dem Quellbild die 5 unabhängige Segmente

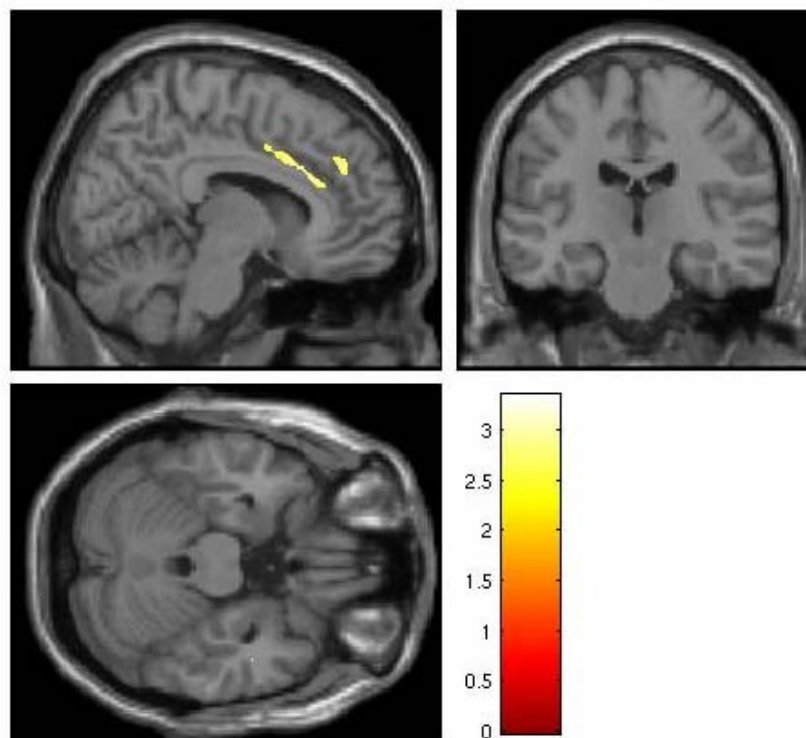
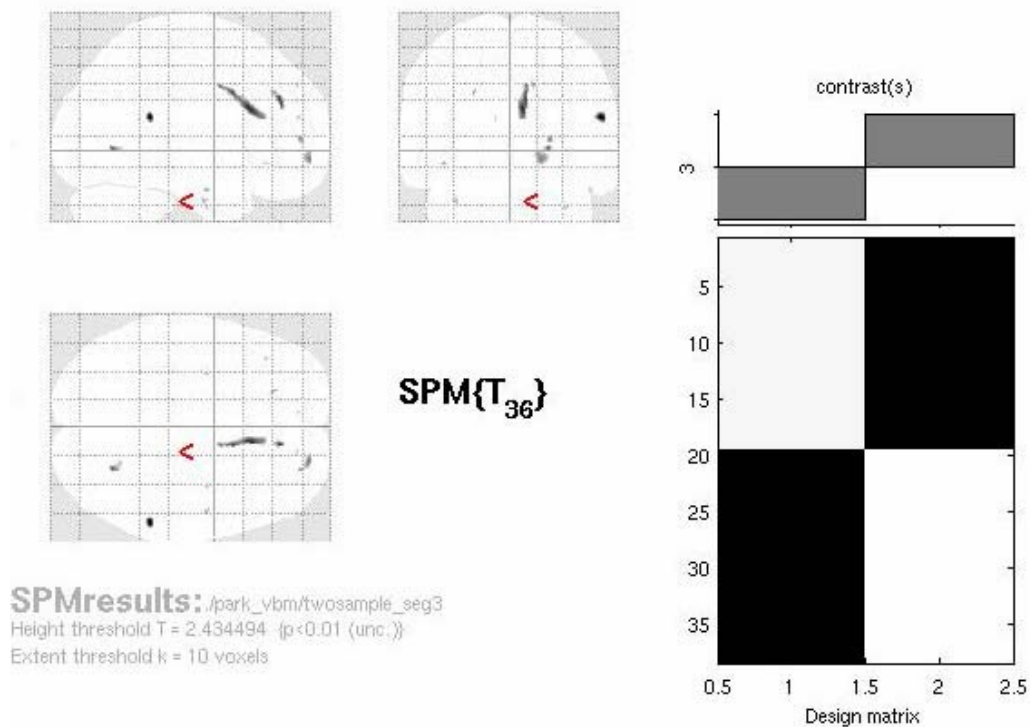


Abb. 03: VBM auf Grundlage der dreistufigen Segmentierung. Cluster >10 Voxel; Signifikanzschwelle $p_{\text{Voxel}} = .01$; Kontrast „Patienten $>$ Kontrollgruppe“

„Kortex“, „Marklager“, „Fettgewebe“, „Liquorräume“ und „Pneumatisierte Räume“ extrahiert. Die erste VBM-Analyse wurde daher auf der Basis des bisher etablierten Segmentierungsalgorithmus vorgenommen. Aus Abbildung 9 geht hervor, dass bei den

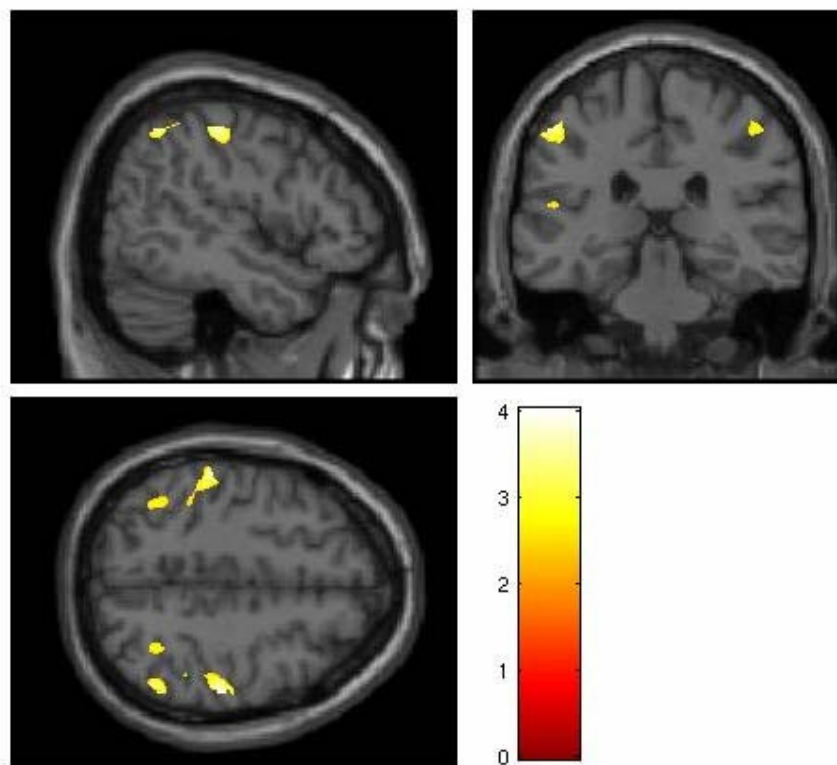
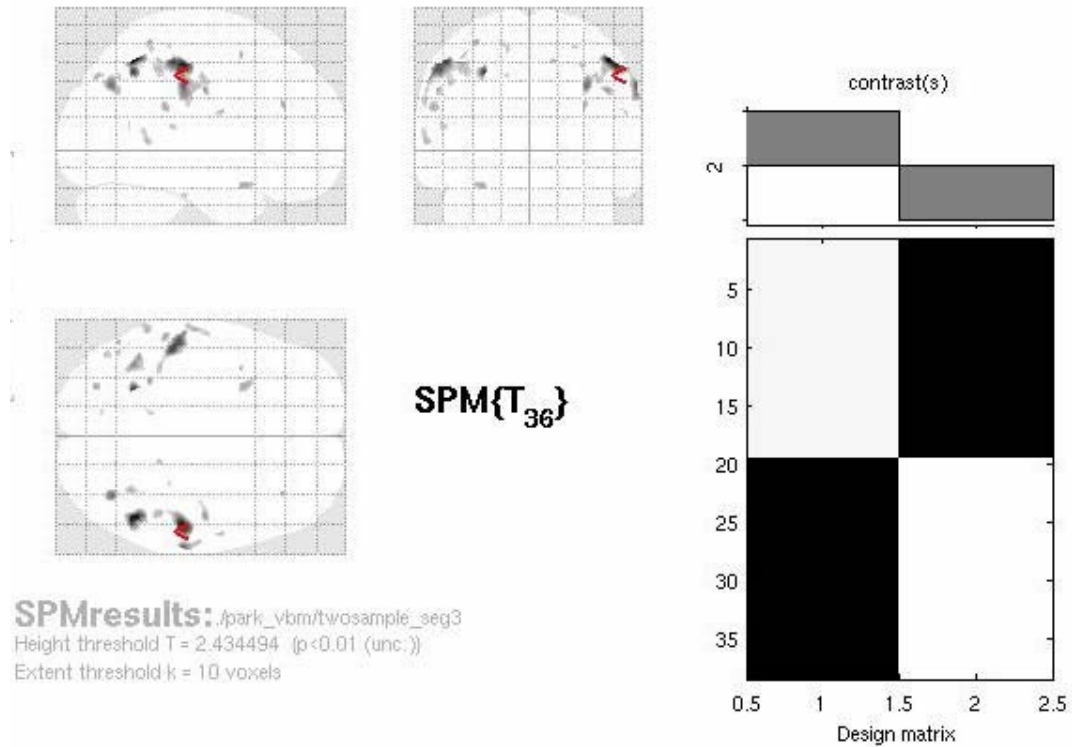


Abb. 04: VBM auf Grundlage der dreistufigen Segmentierung. Cluster >10 Voxel; Signifikanzschwelle $p_{\text{Voxel}} = .01$; Kontrast „Kontrollgruppe > Patienten“

untersuchten Parkinsonpatienten im vorderen Anteil des Gyrus cinguli eine Volumen-
zunahme der grauen Substanz nachgewiesen werden kann.

Der für kleine Volumina korrigierte Gruppenvergleich überschreitet bei Dominanz der
Kontrollgruppe für die beiden größten parietalen Cluster das 5%-Signifikanzniveau
rechts mit $p=.034$ und links mit $p=.038$. Für den Vergleich mit dominierender Patienten-
gruppe wird das 5%-Niveau im Bereich des Gyrus cinguli mit $p=.043$ überschritten.
Damit ergibt sich für die dreistufige Segmentierung, dass sich in der Patientengruppe im
Bereich des Gyrus cinguli ein Cluster mit erhöhter Wahrscheinlichkeit für das Vor-
kommen grauer Substanz nachweisen lässt. Damit wäre die Annahme einer relativen
Zunahme von Kortexgewebe in diesem Bereich bei den Parkinsonpatienten vereinbar.

Vergleich von drei- und fünfstufiger Segmentierung

Zum Vergleich der beiden Segmentierungsalgorithmen werden zunächst Detailaus-
schnitte Kortexsegmentes des gleichen Datensatzes einander gegenüber gestellt. Die
Verbesserte Auflösung des neuen Verfahrens ist dabei unmittelbar offensichtlich.

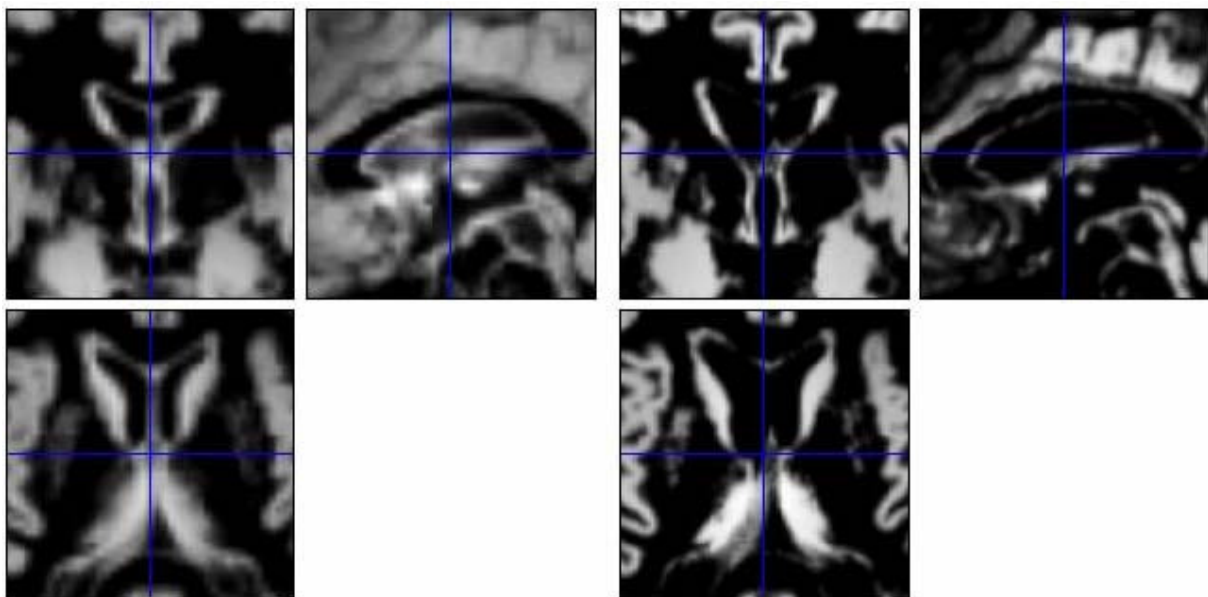


Abb. 05: Symmetrischer Ausschnitt aus dem Kortexsegment mit Ventrikelanschnitt, Basalganglien, Thalamus und Hypothalamus. Links das Ergebnis der dreistufigen, rechts der fünfstufigen Segmentierung

Des Weiteren werden die Ergebnisse zweier Untersuchungen verglichen, die hinsichtlich
ihrer Parameter bis auf die Verwendung der unterschiedlichen Segmentierung identisch
sind. Dabei ist deutlich erkennbar, dass der fünf- dem dreistufigen Algorithmus in der
Sensitivität für Unterschiede auf Voxelniveau überlegen ist.

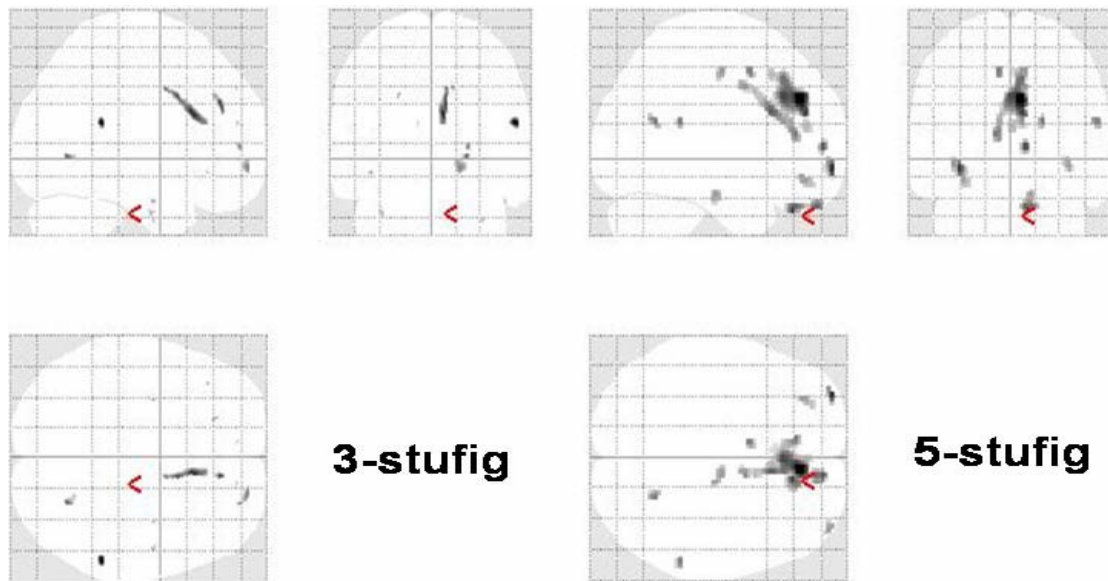


Abb. 06: Vergleich der glass brain-Darstellung von drei- und fünfstufiger Segmentierung in der gleichen VBM-Analyse. Gerichteter Vergleich mit dominanter Patientengruppe.

Neben einer Zunahme in der Ausdehnung der einzelnen Cluster werden nach der fünfstufigen Segmentierung auch neue Cluster sichtbar. Aufgrund der unmittelbar aus dem Vergleich der Auflösungen der Kortexsegmente und der aus Abb. 06 ersichtlichen größeren Sensitivität wird für die weiteren Auswertungen davon ausgegangen, dass die neue, fünfstufige Segmentierung dem bisher angewandten dreistufigen Algorithmus in Anwendung auf die hier untersuchten Daten überlegen ist. Die weitere Ergebnisdarstellung beschränkt sich daher auf Resultate, die nach Segmentierung mit dem fünfstufigen Verfahren gewonnen wurden.

Resultate bei dominierender Patientengruppe nach fünfstufiger Segmentierung

Nachfolgend werden die Ergebnisse der gerichteten Vergleiche mit dominierender Patientengruppe vorgestellt. Dabei sind signifikante Gruppenunterschiede für einzelne Voxelcluster dahingehend zu deuten, dass in dem jeweils betroffenen Bereich bei der Patientengruppe mehrere Voxel mit im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöhter Wahrscheinlichkeit, Kortexsignal zu enthalten, nachgewiesen werden können. Dieser auf mehrere zusammenhängende Voxel begrenzte Wahrscheinlichkeitsunterschied wird als Indiz einer regional begrenzten kortikalen Volumenvermehrung angesehen. Zur Signifikanzprüfung der Gruppenunterschiede in den einzelnen Clustern wurde ein α -Fehler von 5% im Gesamtcluster nach Korrektur für multiple Vergleiche entsprechend der weiter vorn (Seite 55 ff.) dargestellten Random Fields Methodik festgelegt.

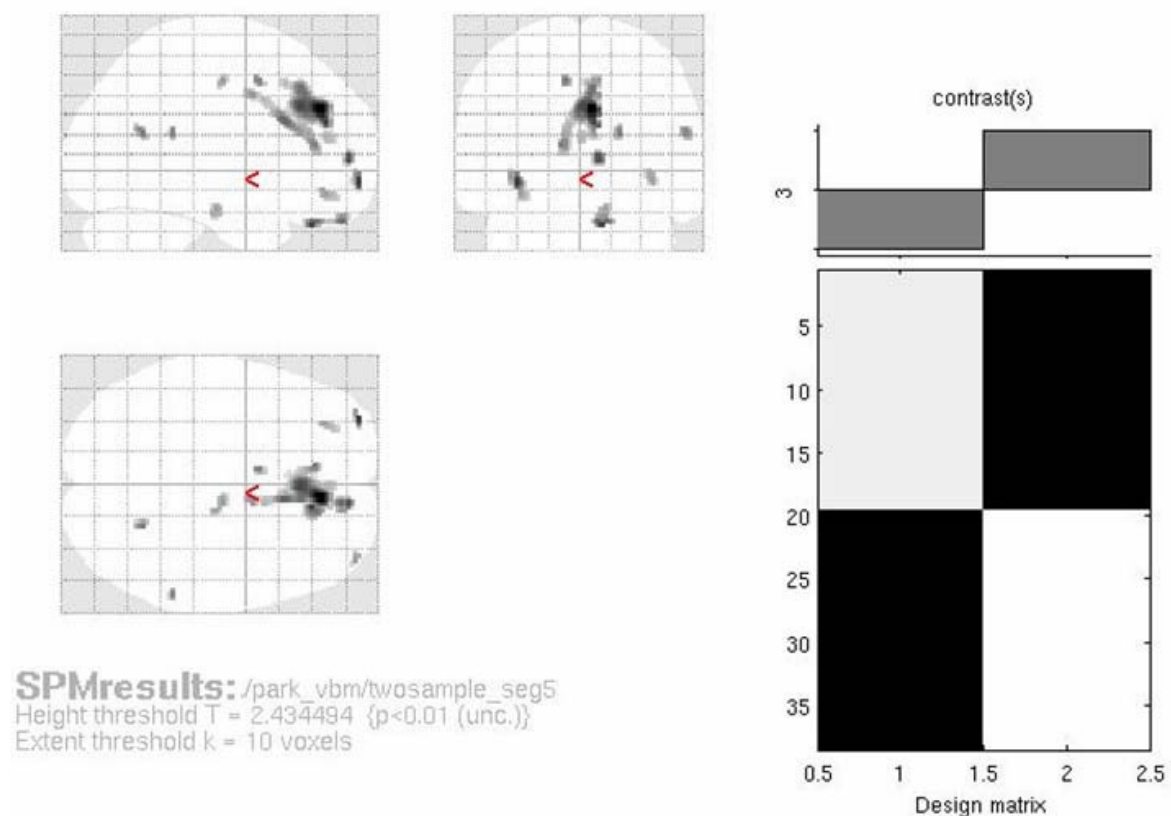


Abb. 07: Glass brain Darstellung für den Vergleich mit dominanter Patientengruppe nach fünfstufiger Segmentierung. Signifikanzschwelle $p < 0.01$ für Einzelvoxel. Mindestgröße der Einzelcluster > 10 Voxel

Der Befund der glass brain Darstellung erweist sich zunächst als kontraintuitiv, da er noch deutlicher als nach dreistufiger Segmentierung mehrere Cluster ausweist, in denen bei den hier untersuchten, erst kurze Zeit erkrankten Parkinsonpatienten eine Volumenvermehrung des Kortex nachgewiesen wird. Die Einzelcluster, bei denen die Signifikanzschwelle überschritten wird, lassen sich den Hirnarealen „Anteriorer Gyrus cinguli / BA 24&32“ und „Gyrus rectus im Bereich der Rhinobasis / BA 11/AON“ zuordnen. Auch im Bereich der Substantia nigra rechts kommt es zur Darstellung eines signifikanten Clusters, der sich allerdings nach der Spiegelung der Datensätze der fünf links primär betroffenen Patienten nicht mehr nachweisen ließ, so dass hier zunächst ein Artefakt nicht sicher ausgeschlossen werden kann.

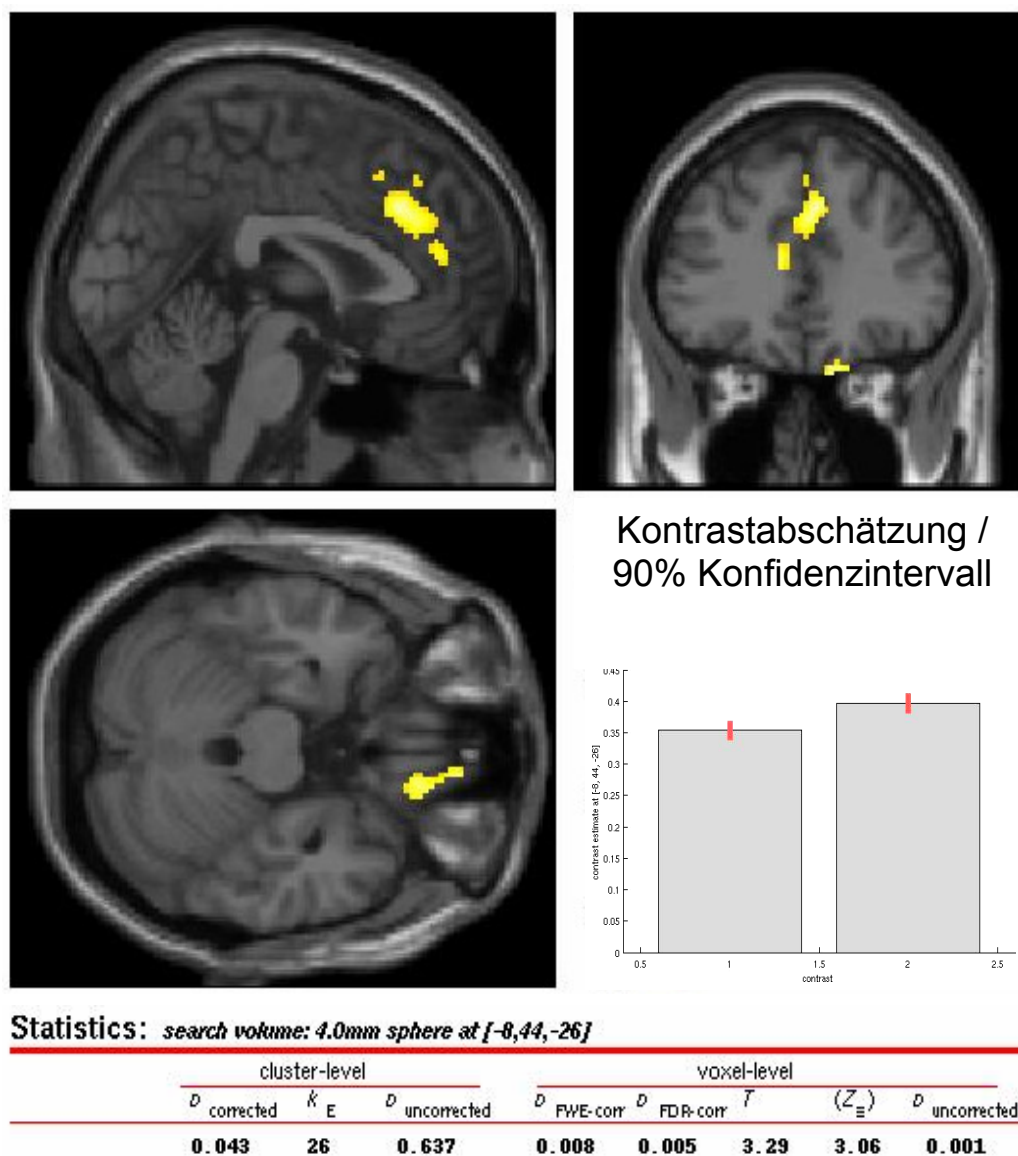
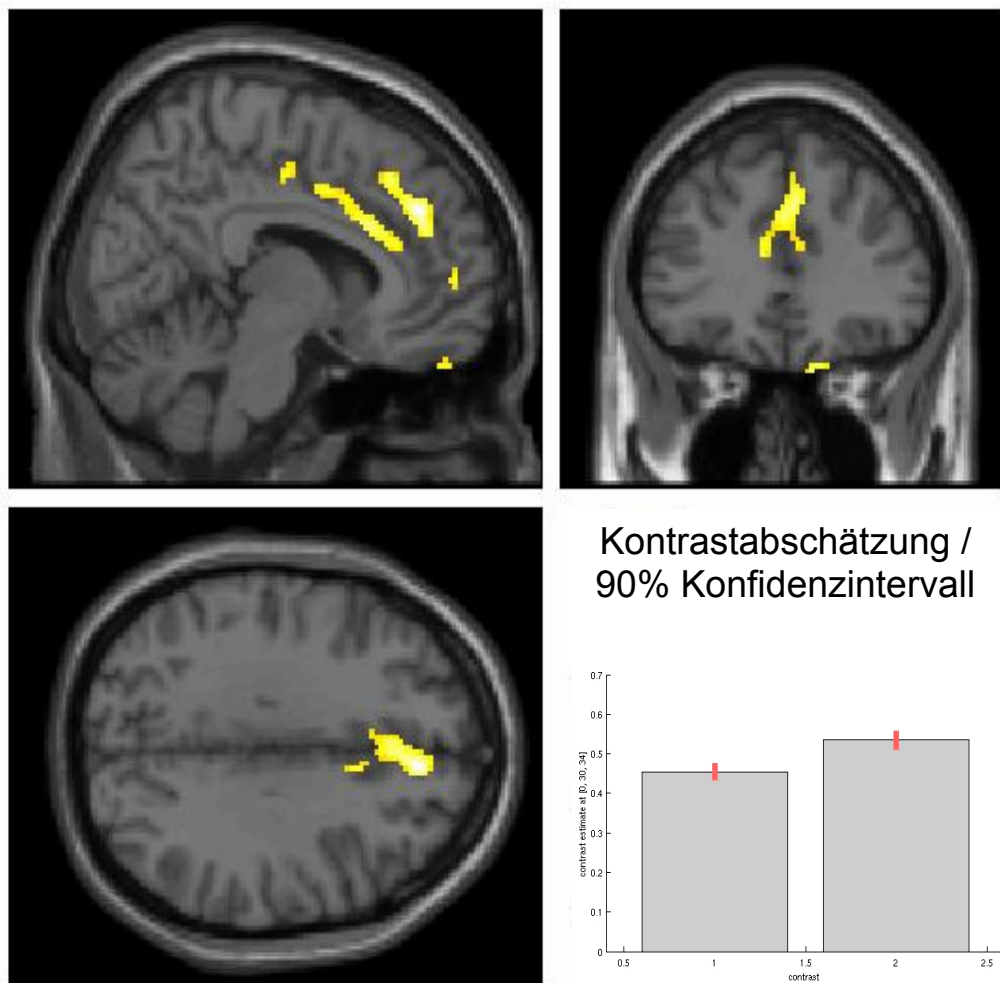


Abb. 08: Lokalisation und statistische Parameter des Clusters im Bereich des Gyrus rectus an der Rhinobasis. Keine Überlappung der Konfidenzintervalle.

Der größte zusammenhängende Voxelverband, bei dem in der Patientengruppe Hinweise auf ein lokale Volumenvermehrung des Kortex bestehen, befindet sich im Bereich des anterioren Gyrus cinguli, Teil des mesolimbischen Systems und eine der wenigen kortikalen Regionen, in denen eine dopaminerge Neurotransmission besteht. Für den hauptsächlich zu dem lokalen Gruppenunterschied beitragenden



Statistics: search volume: 15.0mm sphere at [-2,36,26]

set-level		cluster-level			voxel-level				
<i>p</i>	<i>C</i>	<i>p</i> corrected	<i>k</i> E	<i>p</i> uncorrected	<i>p</i> FWE-corr	<i>p</i> FDR-corr	<i>T</i>	(Z_{max})	<i>p</i> uncorrected
0.007	3	0.028	320	0.056	0.028	0.032	3.94	3.57	0.000
		0.263	24	0.599	0.177	0.033	3.01	2.82	0.002
		0.308	12	0.724	0.297	0.039	2.67	2.54	0.006

Abb. 09: Lokalisation und statistische Parameter des Clustersets im Bereich des anterioren Gyrus cinguli. Keine Überlappung der Konfidenzintervalle.

Cluster wird bereits ein korrigierter P-Wert deutlich oberhalb der Signifikanzschwelle erreicht, der P-Wert < 0.01 für das Cluster-Set lässt einen robusten lokalen Unterschied erkennen. Die Wahrscheinlichkeit Kortexsignal zu enthalten, unterscheidet sich in diesem Set zugunsten der Patientengruppe um ca. 20%, dabei imponiert, dass sich die Konfidenzintervalle in den beiden Gruppen nicht überschneiden.

Morphometrische Darstellung der Substantia nigra

In Anbetracht der geringen Ausdehnung der Substantia nigra überrascht der morphometrische Nachweis eines Cluster, der an dieser Stelle im Crus cerebri an nucleären Strukturen sonst nur noch dem Nucleus ruber zuzuordnen wäre, der jedoch weiter dorsomedial gelegen ist.

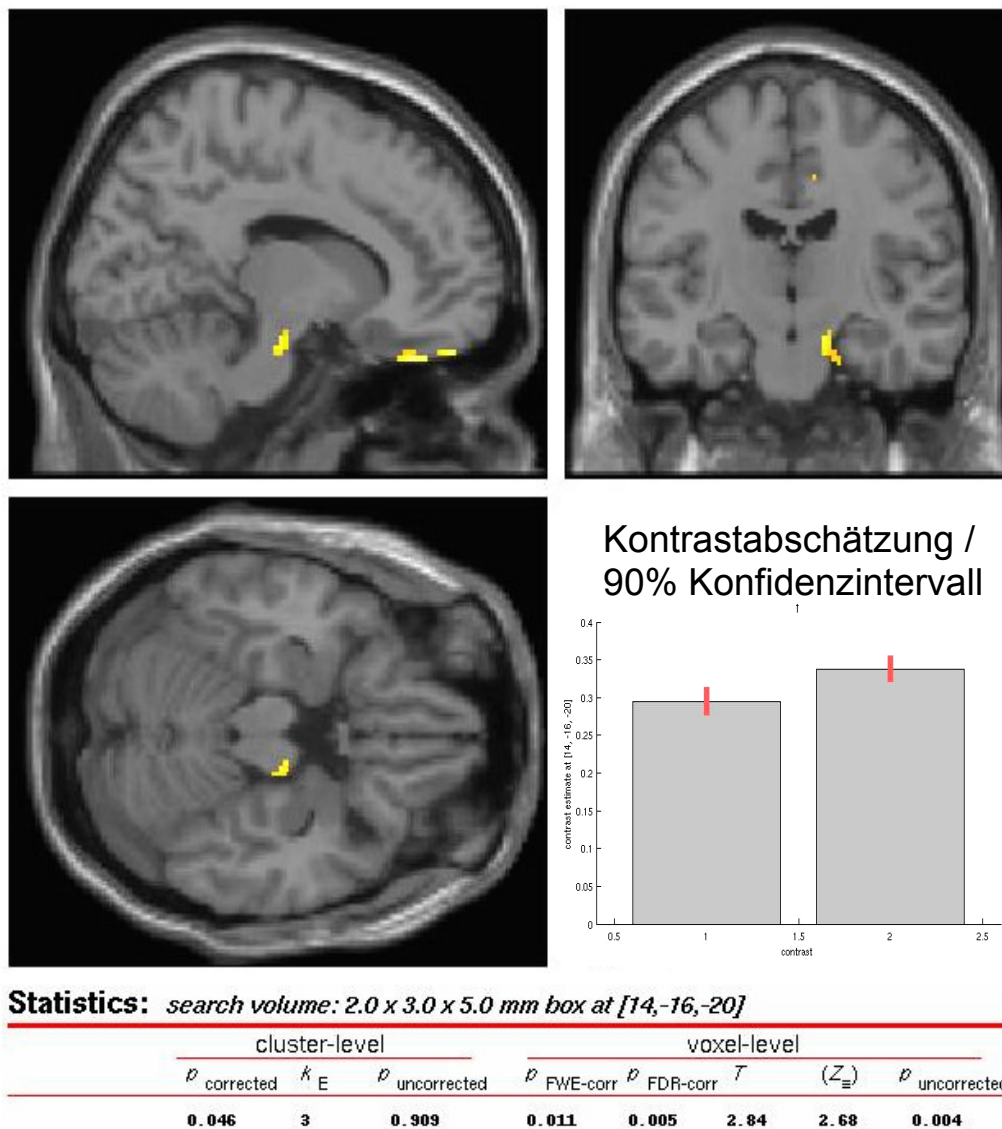


Abb. 10: Lokalisation und statistische Parameter des Clusters im Bereich der Substantia nigra. Keine Überlappung der Konfidenzintervalle.

Der lediglich rechtsseitig nachweisbare Volumenunterschied ist bei überwiegend, nämlich 14, rechts- zu lediglich fünf linksdominanten Erkrankungen in der Patientengruppe kontraintuitiv. Das an die Clustergröße attenuierte $P_{\text{corr}}=0.046$ überschreitet die Signifikanzschwelle auch nur knapp. Da eindeutig einer anatomischen Struktur zu zuordnen, erscheint der Befund jedoch berichtenswert.

Kovarianzanalysen

Sowohl Patienten wie auch Mitglieder der Kontrollgruppe wurden einer Untersuchung ihrer olfaktorischen Schwellen und Diskriminationsfähigkeit unterzogen. Die entsprechenden Scores wurden als Kovariate in der Designmatrix von SPM integriert. Die entsprechende Statistik im Vergleich zur Auswertung ohne Kovariate lediglich eine Verlust an Teststärke aber keine richtungsweisende Änderung.

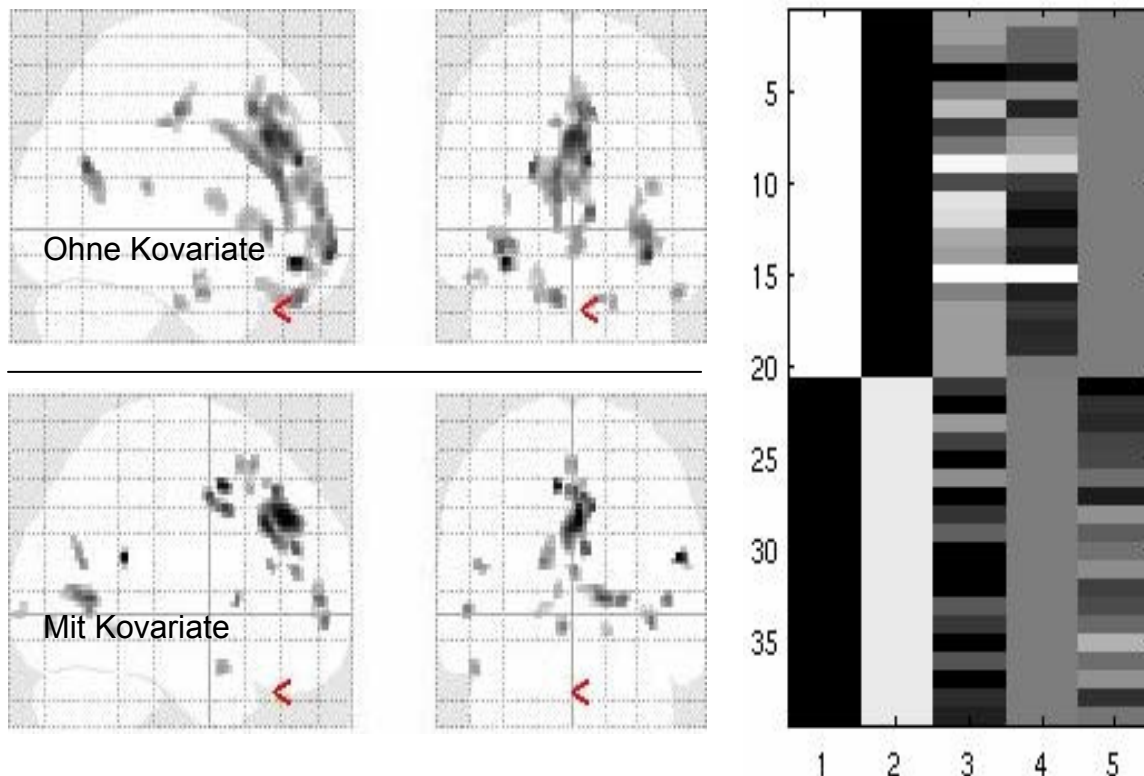
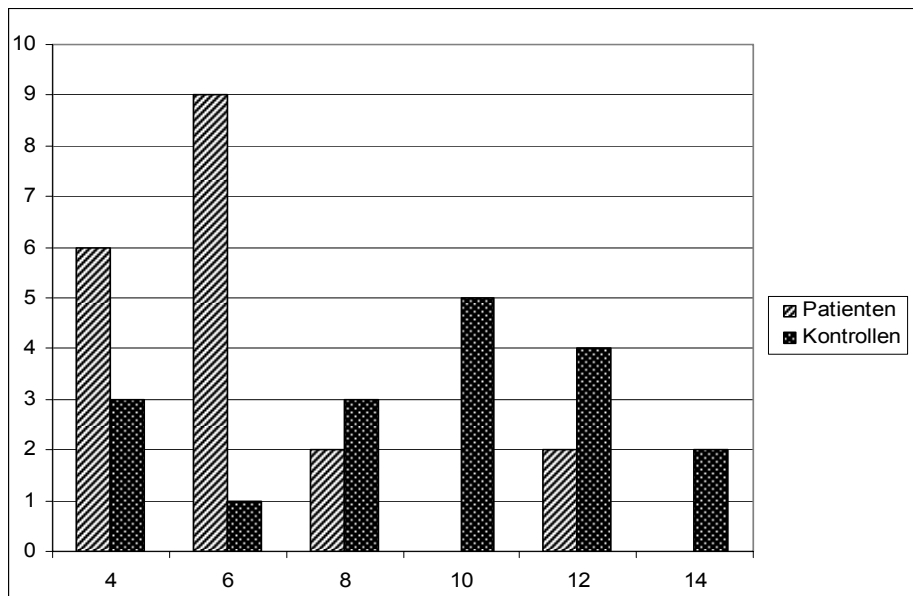


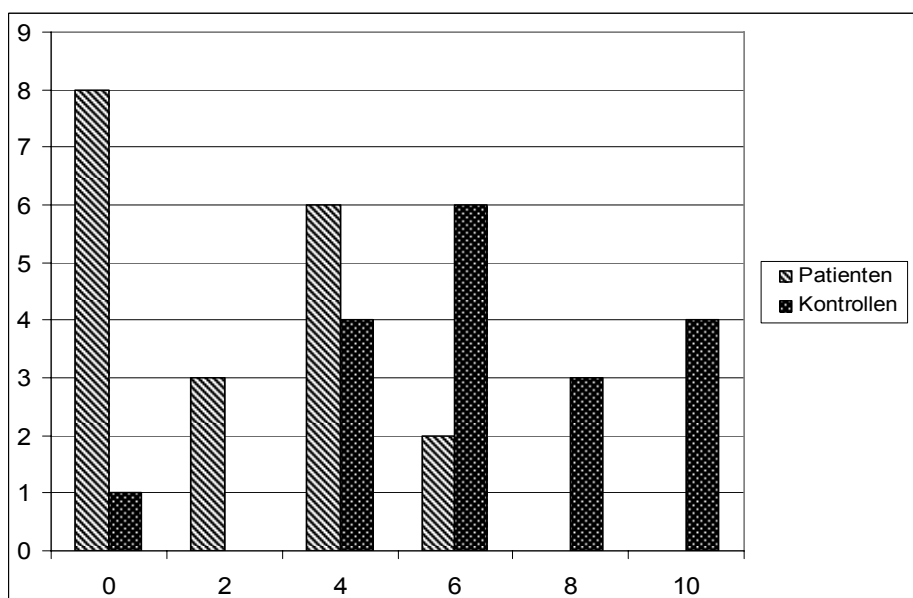
Abb. 11: Vergleich der glass brain-Darstellung mit und ohne olfaktorischer Schwelle als Kovariate bei fünfstufiger Segmentierung. Gerichteter Vergleich mit dominanter Patientengruppe. Die Designmatrix rechts veranschaulicht die Abstufungen der Kovariaten als Prädiktoren der VBM.

Die Untersuchung der olfaktorischen Schwellenwerte und Unterschiedsempfindlichkeit macht dabei die vielfach beschriebenen olfaktorischen Störungen auch für die hier untersuchten Parkinsonpatienten unmittelbar nachvollziehbar, die Mittelwerte separieren sowohl für die Wahrnehmungsschwelle wie für die Differenzierungsfähigkeit der verschiedenen Geruchsreize in Patienten- und Kontrollgruppe eindrucklich von einander. Aus den Histogrammen ist aber eine erhebliche Inhomogenität und Schiefe der Verteilungen sowohl in der Patienten wie in der Kontrollgruppe erkennbar, die auf intervenierende Determinanten schließen lassen, die eine suffiziente Trennung zwischen den beiden Gruppen verwischen.



Tab. 1: Summenscore der Diskriminationsfähigkeit für die verschiedenen Geruchsproben Sniffin Stick Test. Die Y-Achse zeigt die Häufigkeitsverteilung der unterschiedlich hohen Scores in den Gruppen an. Parameter: Patienten *mean* 7,6 (2,45) / Kontrollen *mean* 11,0 (3,33).

Bei 8 der untersuchten Patienten, entsprechend einem Anteil von 42% besteht praktisch eine Anosmie. Auch ein Mitglied der Kontrollgruppe weist eine schwere olfaktorische Störung auf.

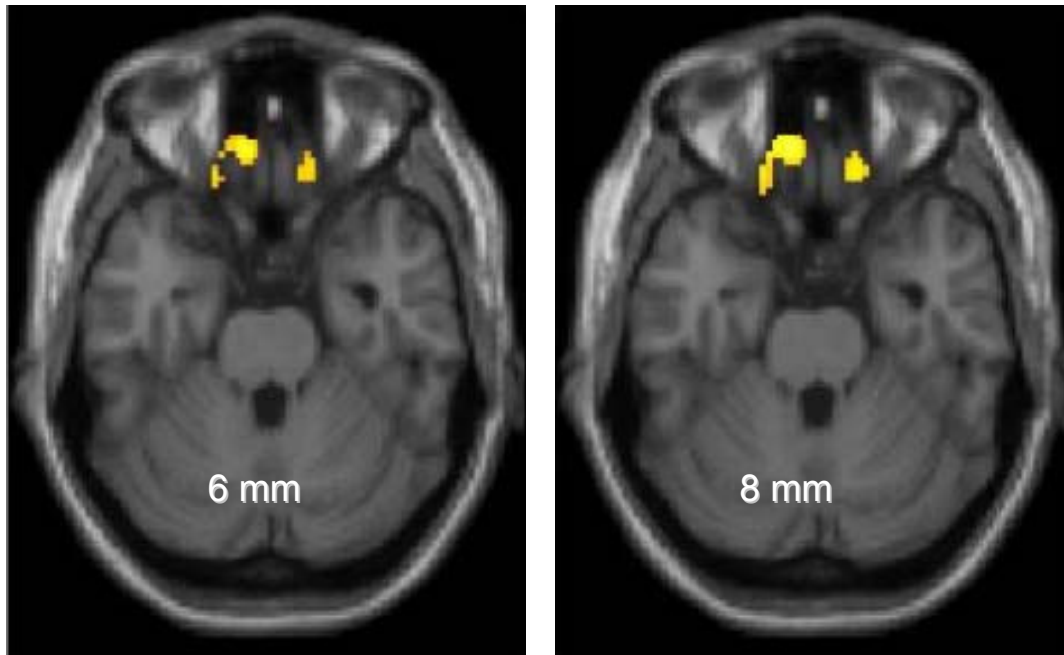


Tab. 2: Rieschschwelle im Sniffin Stick Test. Ordinal skalierte Daten, bedingt durch die aufsteigend inverse Kategorisierung des Testmaterials bei abnehmender Konzentration der Rieschsubstanz. Parameter: Patienten *mean* 1,79 (1,94) / Kontrollen *mean* 5,42 (2,59).

Das ordinale Skalenniveau des Sniffin Stick Testes erlaubt zudem keine Angaben darüber, in welchem Umfang das olfaktorische System in seiner organischen Funktion tatsächlich beeinträchtigt ist. Neben dem theoretisch zwangsläufigen Verlust an Trennschärfe eines inferenzstatistischen Verfahrens bei konstantem N und Erweiterung der Faktorenstruktur der unabhängigen Variablen, sind es auch die so verursachten Nicht-linearitäten der Kovariaten die eine Verbesserung der Trennung zwischen Patienten und Kontrollgruppe im Rahmen der Kovarianzanalyse behindern können. Auf die Darstellung der Befunde aus den Untersuchungen zur Identifikation von verschiedenen Gerüchen, die Teil des Sniffin Stick Testes sind, wird verzichtet, da hierbei individuelle Erfahrungen und das Vorhandensein entsprechender semantischer Kategorien eine wichtige Rolle zu spielen scheint. Die Daten zeigen eine Gruppierungstendenz, von der die Dominanz einer eher nicht physiologischen Varianzquelle abzuleiten ist. Ursächlich sind hier wahrscheinlich die Einschränkungen perzeptiver und semantischer Prozesse im Rahmen der kognitiven Einbußen (Hudry et al. 2003). So sind Parkinsonpatienten besonders in der Beurteilung der Konnotationen von Gerüchen (Vertrautheit, angenehme vs. Unangenehm) beeinträchtigt, selbst wenn sie diese im Paarvergleich zu unterscheiden vermögen.

Evaluation verschiedener Smoothing Kernel

In Anbetracht 1mm^3 isotroper Voxel, des bei 3 Tesla theoretisch günstigeren Signal/Rausch-Verhältnisses und der infolge der fünfstufigen Segmentierung verbesserten Auflösung stand in Frage, ob eine weitere Verwendung des konventionellen 8mm Smoothing Kernel sich bei der Darstellung exponierter kortikaler Strukturen wie des Bulbus olfactorius gegenüber kleineren Kernelmaßen nicht nachteilig auswirkt. Bei der Evaluation eines 4 mm Kernel kamen keine zusammen hängenden Cluster mehr zur Darstellung, die t-Werte der einzelnen oder kleinen Gruppen von Voxeln erwiesen sich als sehr inhomogen, erkennbar in den wechselnden Farbtönungen des Overlays. Letztlich ist ein 4 mm Kernel nicht zur Erstellung aussagekräftiger Abbildungen von lokalen Unterschieden geeignet. Für die 6- und die 8 mm-Varianten gilt, dass beide darstellungsgesegnet sind. Auf statistischer Ebene ergeben sich nur geringfügige Unterschiede



Statistics: *search volume: 4.0mm sphere at [-8,44,-26]*

Abb. 12: Bildmorphologische Auswirkung der Größe des smoothing kernel im Vergleich für 6 und 8 mm bei sonst gleichen Auswertungs- und Darstellungsparametern.

die aber nicht zu unterschiedlichen Bewertungen der Signifikanz der Cluster führen. Aufgrund der durchgeführten Vergleiche wurde der bisher etablierte 8 mm Smoothing Kernel beibehalten. Den vorgestellten Ergebnissen liegt er auch bei anatomischen Strukturen geringer Ausdehnung, wie im Bereich der Bulbusregion, zugrunde.

Smoothing Kernel	$P_{corrected}$	k_E	$P_{uncorrected}$	Voxel-Level T
6 mm	0.029	23	0.379	3.54
8 mm	0.029	26	0.589	3.29

Tab. 3: Statistische Parameter der 6- und 8mm-Smoothing Kernel im Vergleich

Analyse mit gespiegelten Daten bei dominanter Patientengruppe

Da die Parkinson Erkrankung typischerweise einseitig beginnt und die Seite der Erstmanifestation über den gesamten Erkrankungsverlauf hinweg stärker betroffen bleibt, wurden sämtliche Untersuchungen nach Spiegelung der Datensätze der fünf Patienten mit linksdominanter Erkrankung wiederholt. Dies führt zu trotz bis auf die

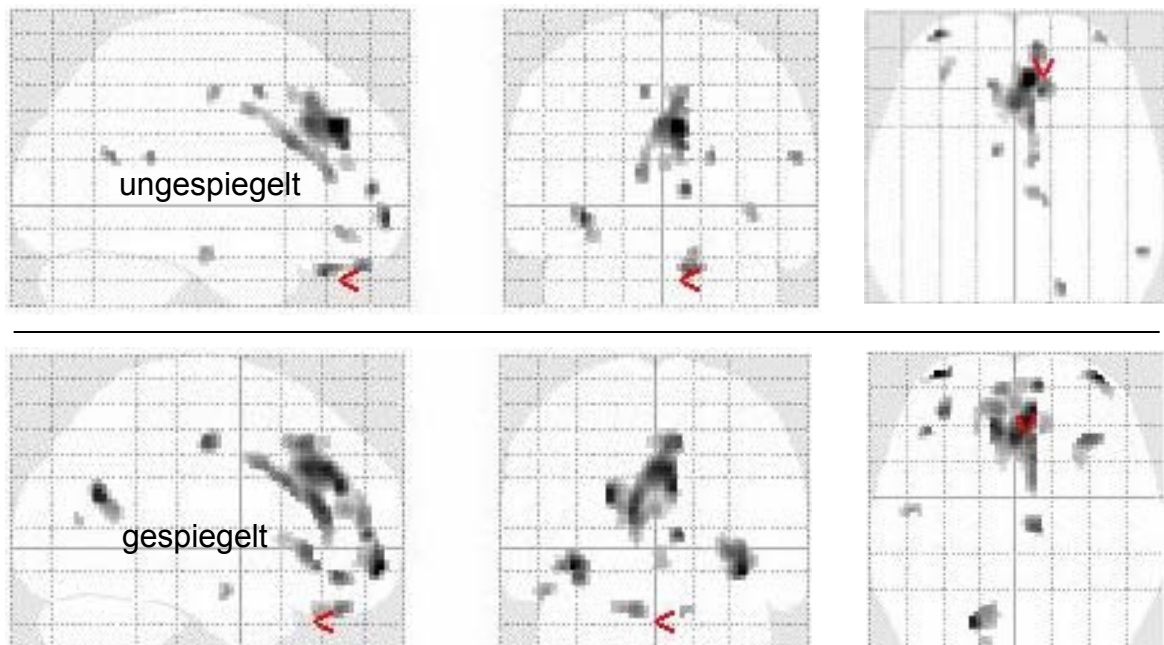


Abb. 13: Glass brain Darstellung, dominante Patientengruppe oben vor und unten nach Spiegelung der Datensätze bei linksbetonter Erkrankung und fünfstufiger Segmentierung. Signifikanzschwelle $p < 0.01$ für Einzelvoxel. Mindestgröße der Einzelcluster > 10 Voxel

Spiegelung der Datensätze unveränderter Untersuchungsparameter zu einer augenfälligen Zunahme der Clustergrößen in der Glass Brain Darstellung, die so in Anbetracht der geringen Zahl von nur fünf zu spiegelnden Datensätzen von Patienten mit linksbetonter Erkrankung nicht unmittelbar plausibel erscheint. Nach eingehender Prüfung der gesamten VBM-Prozedur ergaben sich aber keine Anhaltspunkte für einen systematischen Fehler, so dass dieser Befund zunächst Bestand behält und die distinkten anatomischen Regionen zuordbaren einzelnen Clusteranalysen durchgeführt wurden. Die anhand der nicht gespiegelten Daten nachweisbare Volumenänderung im rechten Crus cerebri der Patientengruppe war bei sonst zunehmenden Clustergröße nach der Spiegelung nicht mehr nachweisbar, ein Umstand, der den Nachweis dieses Clusters bei den Voranalysen in Frage stellt.

Die neuerliche Sichtung der einzelnen Datensätze ergab keine Artefakte in den Datensätzen von Patienten und Kontrollen.

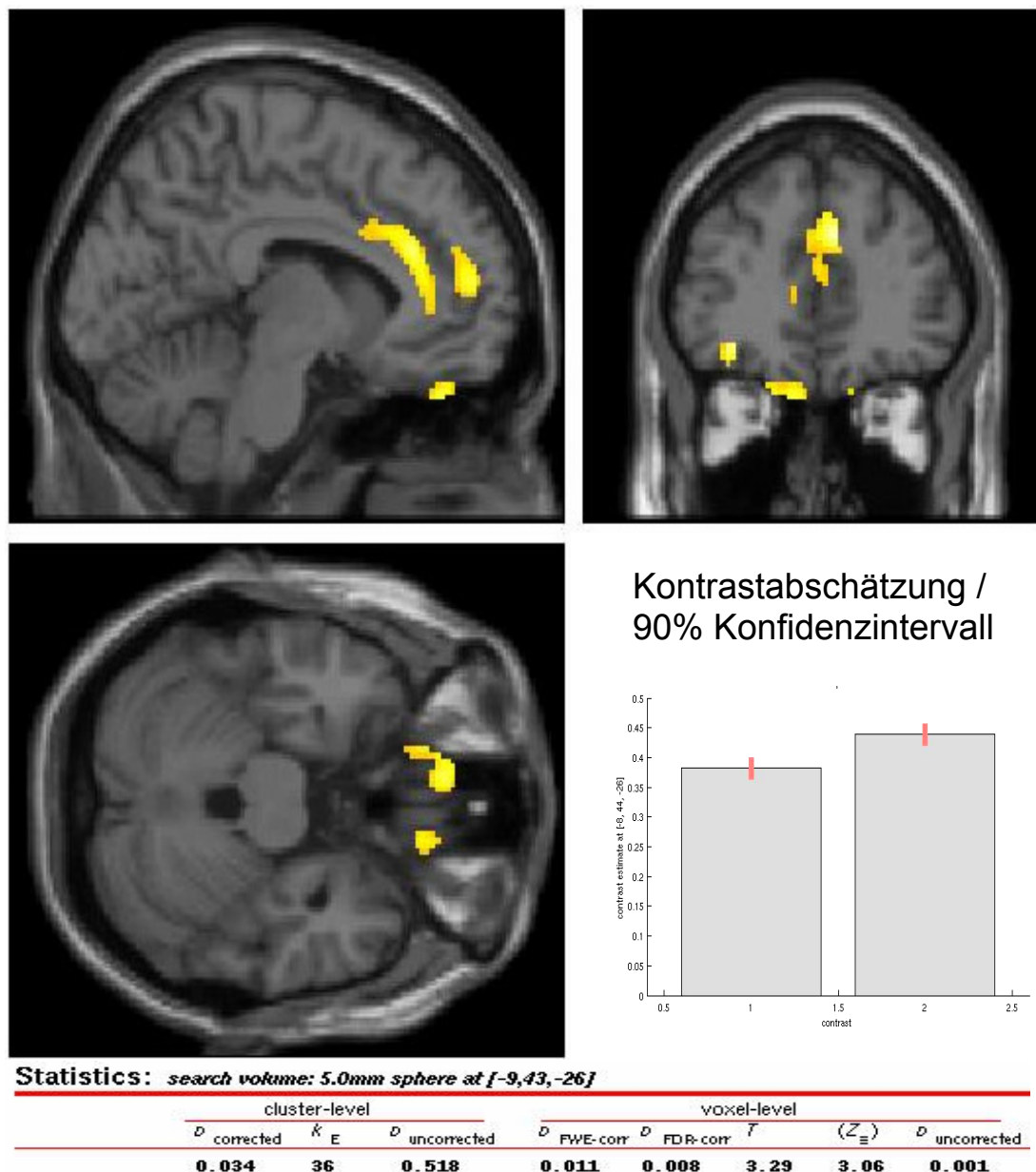
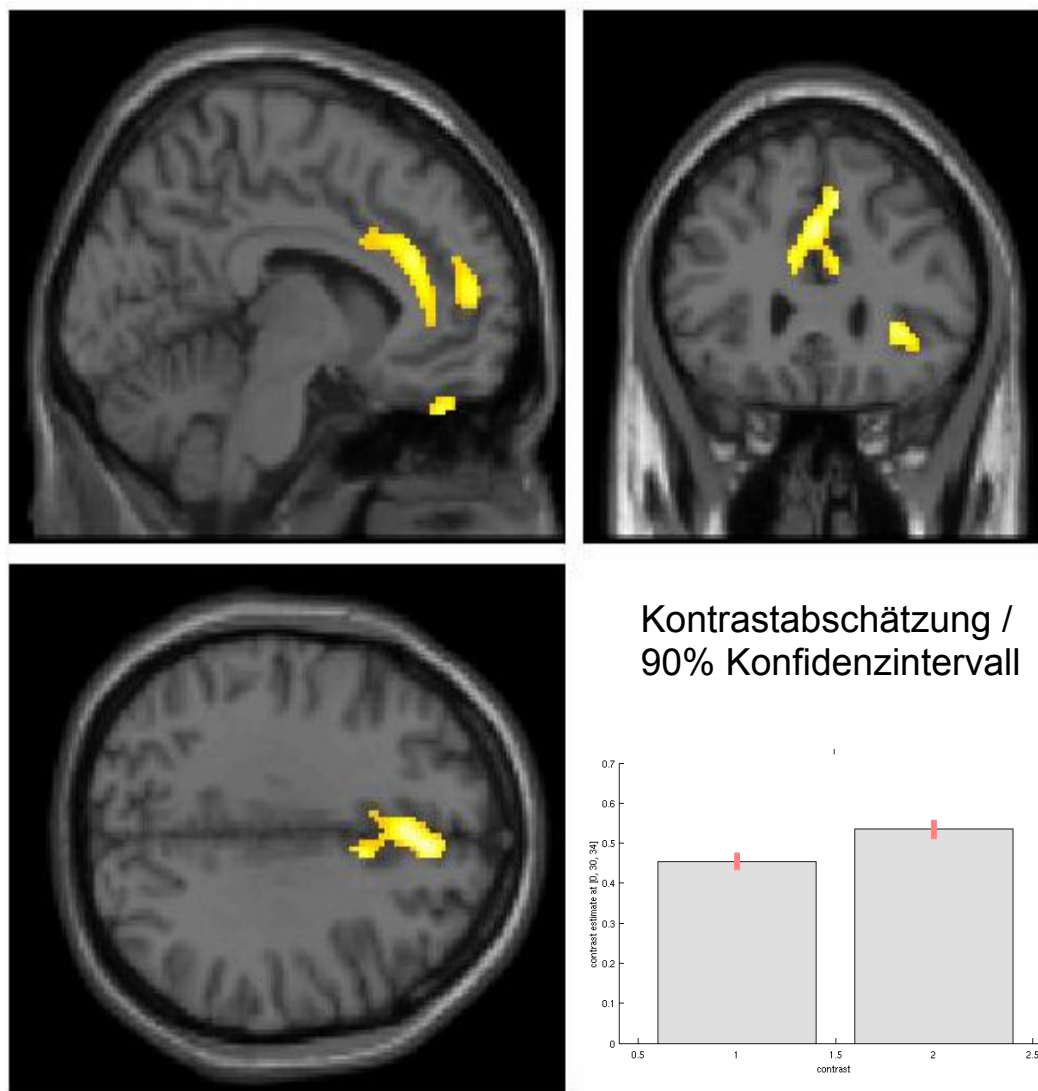


Abb. 14: Lokalisation und statistische Parameter des Clusters im Bereich des Gyrus rectus an der Rhinobasis nach Spiegelung der fünf Datensätze bei linksbetonter Erkrankung. Keine Überlappung der Konfidenzintervalle.

Im Bereich des Bulbus olfactorius kommt es nach der Spiegelung der fünf Datensätze bei linksdominanter Erkrankung zum Seitenwechsel des zunächst auf den rechten Gyrus rectus projizierten Clusters, so dass davon auszugehen ist, dass einer oder mehrere dieser Datensätze überdurchschnittlich zu dem Gruppenunterschied zwischen Patienten und Kontrollen beitragen. Auf den rechten Gyrus rectus projiziert sich weiterhin, ein wenn auch kleinerer Cluster. Das Signifikanzniveau

verbessert sich etwas. Die Signifikanz für den jetzt linksseitigen Cluster fällt mit $P=0.034$ etwas robuster aus als ohne Spiegelung der fünf Datensätze.



Statistics: *search volume: 15.0mm sphere at [-2,36,20]*

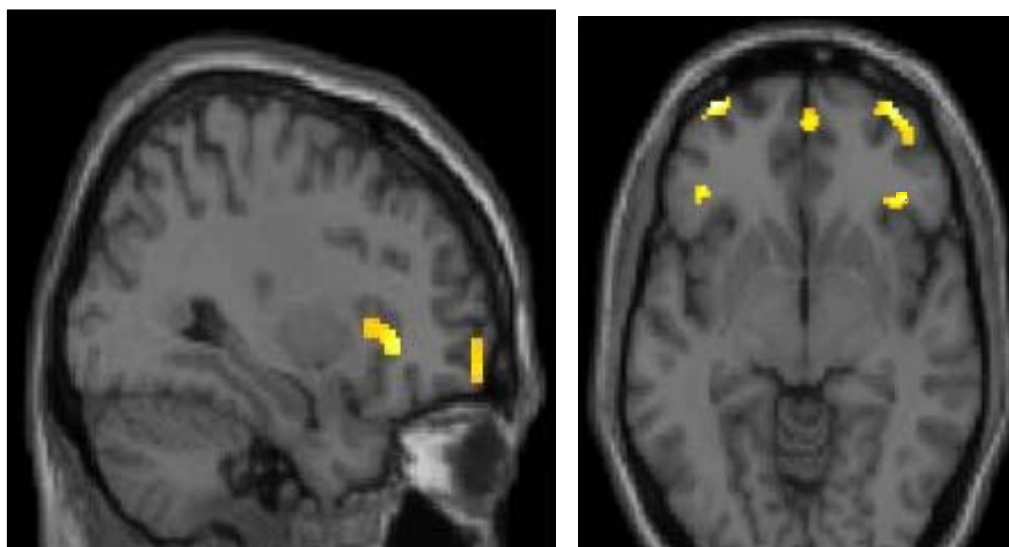
cluster-level			voxel-level				
$D_{corrected}$	k_E	$D_{uncorrected}$	$D_{FWE-corr}$	$D_{FDR-corr}$	T	(Z_{Ξ})	$D_{uncorrected}$
0.009	532	0.019	0.026	0.015	3.94	3.58	0.000

Abb. 15: Lokalisation und statistische Parameter des Clusters im anterioren Gyrus cinguli nach Spiegelung der fünf Datensätze bei linksbetonter Erkrankung. Keine Überlappung der Konfidenzintervalle.

Während die Analyse auf der Basis der nicht gespiegelten Datensätze einen auf 1%-Niveau hochsignifikanten Gruppenunterschied für eine räumlich assoziiertes Set von Einzelclustern ergibt, konfluieren diese Cluster nach der Spiegelung der fünf Datensätze und bilden einen zusammenhängenden Voxelverbund, der als Einzelcluster das 1%-Niveau überschreitet. Die Wahrscheinlichkeit Kortexsignal zu ent-

halten, unterscheidet sich wie ohne Spiegelung in diesem Cluster zu gunsten der Patientengruppe um ca. 20%, dabei überschneiden sich die Konfidenzintervalle in den beiden Gruppen nicht.

Bereits vor der Spiegelung der fünf Datensätze bei linksdominanter Erkrankung waren symmetrische Cluster frontopolar und in der vorderen Insel / BA 44 sichtbar, die nach Spiegelung noch deutlicher hervortreten. Während die Bedeutung der Volumenzunahme in der Inselregion aus Gründen histologischer Parallelitäten zusammen mit den der Diskussion der Veränderungen im Gyrus cinguli erfolgt, wurden aus Gründen der Begrenzung der Fragestellung die frontopolaren Voxelerbände keiner weiteren Betrachtung unterzogen, ihre Erwähnung erfolgt lediglich aus Gründen der Vollständigkeit.



Statistics: *search volume: 5.0mm sphere at [32,28,0]*

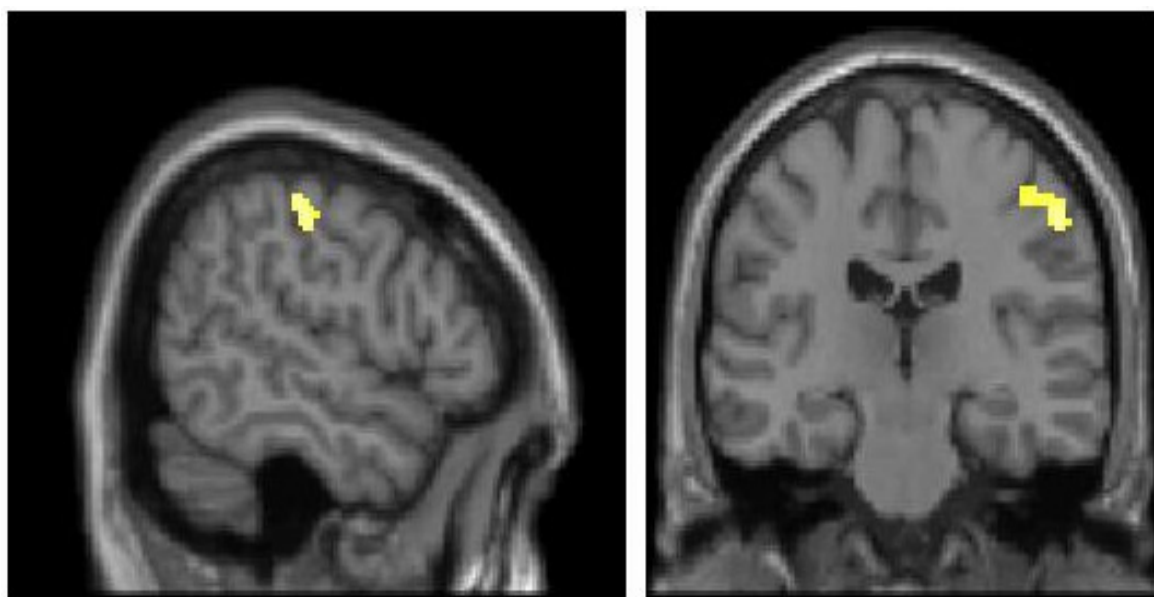
cluster-level			voxel-level				
$D_{corrected}$	k_E	$D_{uncorrected}$	$D_{FWE-corr}$	$D_{FDR-corr}$	T	$\langle Z_{\Xi} \rangle$	$D_{uncorrected}$
0.039	45	0.496	0.008	0.008	3.43	3.17	0.001

Abb. 16: Nach Spiegelung der 5 Datensätze bei linksbetonter Erkrankung nachweisbare Cluster, Signifikanz nach Korrektur für multiple Vergleiche

Resultate bei dominierender Kontrollgruppe nach fünfstufiger Segmentierung

Nachfolgend werden die Ergebnisse des gerichteten Vergleichs mit dominierender Kontrollgruppe vorgestellt. Dabei sind Gruppenunterschiede für einzelne Cluster dahingehend zu deuten, dass in dem jeweils betroffenen Bereich bei der

Kontroll- im Vergleich zur Patientengruppe mehr Voxel mit erhöhter Wahrscheinlichkeit, Kortessignal zu enthalten, nachgewiesen werden können. Diese Auswertungen wurden nur für die ungespiegelten Daten vorgenommen. Bereits in der dreistufigen Segmentierung waren bei Dominanz der Kontrollgruppe im Gruppenvergleich multiple aber streng auf den Parietallappen beschränkte Volumenunterunterschiede nachweisbar, diese Tendenz wird nach der fünfstufigen Segmentierung etwas deutlicher. Dabei bleibt die Beschränkung auf parietale Strukturen erhalten. Nur einer der Cluster überschreitet aber auf Clusterniveau die Signifikanzschwelle von 5% für den α -Fehler.



Statistics: *search volume: 7.0mm sphere at [50,-26,52]*

cluster-level			voxel-level				
$p_{\text{corrected}}$	k_E	$p_{\text{uncorrected}}$	$p_{\text{FWE-corr}}$	$p_{\text{FDR-corr}}$	T	(Z_{\equiv})	$p_{\text{uncorrected}}$
0.045	57	0.402	0.036	0.028	3.04	2.85	0.002

Abb. 17: Bei Dominanz der Kontrollgruppe überschreitet lediglich einer der multiplen parietal lokalisierte Cluster die Signifikanzschwelle von 5%. T -Wert 2,43 für Einzelvoxel. Clustergröße nur für die Abbildung >30 Voxel.

Einflüsse der Mindestclustergröße bei parietalen Gruppenunterschieden

Die Verringerung der Clustergröße offenbart eine relativ strikt auf den Parietallappen beschränkte Ansammlung von lokalen Unterschieden, die im Sinne einer disseminierten Ausdünnung des Kortex in dieser Region bei der Patientengruppe gedeutet werden könnte. Im Falle einer zufälligen Verteilung über das gesamte Gehirn, würde

man diese Entwicklung eher auf das schlechte Signal-zu-Rausch-Verhältnis der Analysen zurückführen. Da jedoch auch nach schrittweiser Reduktion der Clustergrößen die Beschränkung auf die Hirnregion erhalten bleibt, erscheint dies als ein im Sinne relevanter pathoanatomischer Veränderungen richtungweisender Befund. Außerdem kommt es bei Verringerung der Mindestgröße der Cluster neben einer Vermehrung der Clusterzahl zu einer Größenzunahme der größten Einzelcluster. Dies weist auf räumlich eng assoziierte Sets von mehreren Einzelclustern hin, ebenfalls ein Indiz für eine mögliche morphologische Grundlage anstatt zufälliger Überschreitungen der Signifikanzschwelle.

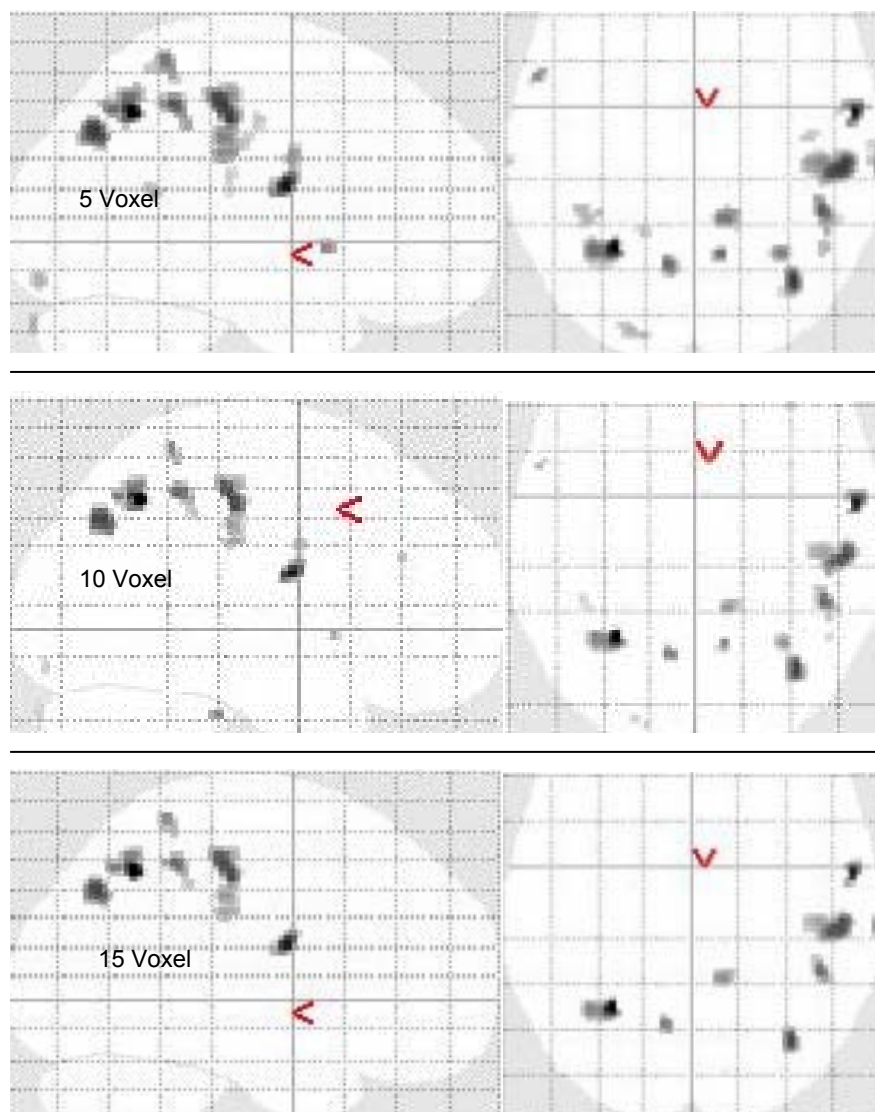


Abb. 18: Bei Dominanz der Kontrollgruppe kommen überwiegend parietal lokalisierte Cluster von Volumenunterschieden zur Darstellung, deren Ausbreitung bleibt nach Reduktion der Clustergröße auf den parietalen Kortex beschränkt.

Ein parietal betonter Hypometabolismus als Frühzeichen oder eine hier im Verlauf auftretende Atrophie sind im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen verbreitet und als diagnostisches Merkmal der Demenz vom Alzheimer-Typ als auch bei der Lewy-Körperchen-Erkrankung akzeptiert. Gerade unter diesem Aspekt bedarf der Befund der eingehenden Diskussion, auch wenn es die Teststärke der hier untersuchten Patienten- und Kontrollgruppe lediglich für einen der zahlreichen parietalen Cluster erlaubt, die Nullhypothese zurückzuweisen.

Diskussion

Allgemeine Vorbemerkung

Seit mehr als 30 Jahren sind olfaktorische Störungen als typische Begleitsymptome bei Patienten mit einem idiopathischen Parkinsonsyndrom (IPS) bekannt (Ansari 1975). Die “olfactory vector hypothesis” (Hawkes 1999, Lerner 2008) vermutet Zusammenhänge mit der Existenz eines auslösenden Faktors, der das Gehirn via Bulbus olfactorius über die nasale Eintrittspforte erreicht, nachdem sich im anterioren olfaktorischen Kern in post mortem Untersuchungen die ersten für das IPS typischen Lewy Körperchen finden (Beach et al. 2008, Braak 2008). Eine teilweise konträre Hypothese favorisiert den Zusammenhang der olfaktorischen Beeinträchtigung mit der erhöhten Zahl dopaminergere Zellen, die sich aus den in dieser Region auch im adulten Gehirn vorhandenen Stammzellen entwickeln (Huisman et al, 2004). Aufgrund vielfältiger Begleitsymptome, die unter anderem depressive, kognitive und autonome Störungen umfassen und der ausgedehnten Verteilung der Lewy-Körperchen, seiner histopathologischen Korrelate, wird der Morbus Parkinson zunehmend als Ganzhirn- oder zumindest Multisystemerkrankung (Lerner 2008; Braak & Braak et al. 1996) begriffen, bei der mit der Manifestation der motorischen Symptome die klinische Diagnose erst in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung stattfindet und dopaminerge Subsysteme bevorzugt betroffen sind. Dabei sind neben der Substantia nigra, Pars compacta, von den erkrankungsbedingte lokalen Veränderungen unter anderem Komponenten des limbischen System, besonders Teile des Hippocampus, die limbischen Kerngebieten des Thalamus, der anteriore Gyrus cingulati, sowie Teile der Insel und des Mandelkerns betroffen (Braak & Braak et al. 1996).

Vor diesem Hintergrund ist es von praktisch klinischem Interesse, ob durch die Fortentwicklung der voxelbasierten Morphometrie (VBM) in vivo Indizien in Form lokaler Volumenänderungen für bisher nur post mortem histologisch nachweisbare Veränderungen gefunden werden können. In der für die vorliegende Arbeit richtungsweisen Untersuchung konnten Nagano-Saito (2005) zeigen, dass sich bei langjährig erkrankten Parkinsonpatienten ohne Demenz im Vergleich zu gesunden, altersgematchten Kontrollen lediglich symmetrische Volumenminderungen im Bereich des des Gyrus rectus im Kortex piriformis (BA11) nachweisen lassen, während der Vergleich von dementen mit nicht dementen Parkinsonpatienten Volumenminderungen des anterioren Gyrus cinguli (BA24/BA32), der anterioren Anteile des Gyrus temporalis superior (BA 38) und des Caudatum zu Tage fördert. Weitere Arbeiten hatte im Vergleich von sowohl kognitiv gar nicht oder leicht beeinträchtigten (MCI) wie auch dementen Parkinson-Patienten mit kognitiv unbeeinträchtigten Kontrollen morphometrische Veränderungen (Beyer, Janvin et al. 2007) nachgewiesen. Dabei zeigten die dementen Patienten verglichen mit den nicht dementen und den Kontrollen bilaterale Atrophien der grauen Substanz in frontalen, limbischen und vor allem temporalen Arealen. Im Vergleich von kognitiv unbeeinträchtigten und MCI-Patienten ließen sich Veränderungen insbesondere mesiotemporal nachweisen. Hier fanden sich auch in der Untersuchung von Summerfield (2005) die deutlichsten Atrophien. Der Vergleich aller Regionen ergab bei den dementen Patienten ebenfalls eine lokale Volumenminderung im anterioren Gyrus cinguli (BA 10/24/32)

Volumenzunahme statt Atrophie

Bei den hier vorgestellten verschiedenen VBM-Untersuchungen, bei denen erst seit kurzem erkrankte oder de novo Parkinson-Patienten mit einer im Alter angepaßten Kontrollgruppe verglichen werden, handelt es sich aufgrund der Verwendung eines bisher noch nicht generell eingeführten, fünfstufigen, in der Genauigkeit erkennbar überlegenen Segmentierungsansatzes einerseits, aber nicht nur, um eine Methoden-evaluation. Die hier vorliegende Arbeit erbrachte soweit bekannt, erstmals Evidenz dafür, daß sich Veränderungen in einem Teil der oben beschriebenen, ebenfalls per VBM im späteren Erkrankungsverlauf oder erst post mortem identifizierten Kandidatenregionen mit Hilfe einer verfeinerten Form der VBM bereits zu einem frühen Zeitpunkt als lokale Volumenvermehrungen nachweisen lassen könnten. Die hier identifizierten Areale entsprechen exakt den von Nagano-Saito (2005) beim

Vergleich von Parkinsonpatienten mit und ohne Demenz sowie gesunden Kontrollen nachgewiesenen Volumenminderungen. Daß trotz des neurodegenerativen Charakters der Parkinson Erkrankung nicht die erwartete Volumenminderung sondern eine leichte lokale Zunahme der Dichte an grauer Substanz in limbischen Arealen und im olfaktorischen Kortex zu verzeichnen war, wirft die Frage auf, in welcher Relation Kortexvolumen und neurodegenerativer Prozeß in Abhängigkeit vom Zeitverlauf zueinander stehen. In parietalen Arealen und strikt darauf begrenzt sind im Vergleich zur Kontrollgruppe auch hier bereits unzusammenhängende Volumenminderungen nachweisbar, die sich gut mit einer Vielzahl ähnlicher Befunde aus der Literatur in Einklang bringen lassen.

Standardisierte Untersuchung der olfaktorischen Störungen beim Parkinsonpatienten

Da die allermeisten Parkinson-Patienten von olfaktorische Störungen betroffen sind, Literaturangaben schwanken zwischen 70-100% der Patienten (Hertig 2008), und die vorliegende Arbeit in Ergänzung einer funktionellen MR-Untersuchung zu olfaktorischen Störungen bei Morbus Parkinson erfolgte, wurden die Patienten und Kontrollpersonen einer standardisierten Testbatterie zur Bestimmung von olfaktorischer Schwelle, Diskriminations- und Identifikationsleistung unterzogen. Der Literatur ist zu entnehmen, dass die Ausprägung der Erkrankung, insbesondere generelle oder orale Motorik, kognitiver Status, Typ der Parkinsonerkrankung sowie deren Dauer ohne wesentlichen prädiktiven Wert für die Schwere der olfaktorischen Störung ist (Doty 1988; Hawkes 2003, Herting 2007). Für die hier untersuchten Patienten mit Morbus Parkinson gilt, dass bei Betrachtung der Verteilung im Vergleich zur den Kontrollen eine deutlich höhere Empfindungsschwelle für Gerüche besteht, dass die Verteilungen einander aber soweit überlappen, dass die Riechschwellen der acht am wenigsten beeinträchtigten Patienten (ca. 42%) doch in die untere Hälfte des Normbereichs der in der Kontrollgruppe fallen, so dass hier im Einzelfall kein pathologische Veränderung der Riechschwelle diagnostiziert werden könnte. Dieser Anteil erscheint eher höher als in anderen Arbeiten zu diesem Thema, Untersuchungen von Hawkes et al. (1997; 1993) zeigen, dass die Ergebnisse im UPSIT bei 70% untersuchten IPS-Patienten außerhalb des Normbereiches der alterskorrelierten gesunden Bevölkerung lagen, in der Arbeit von Hawkes (2003) befanden sich nur 19% der Schwellenwerte im Range der Kontrollgruppe. Bei acht unserer Patienten

(42 %) waren die Riechstörungen sehr ausgeprägt, so dass eine funktionelle Anosmie im Rahmen der Sensitivität des Tests mit den Sniffin Sticks bestand. Diese Angaben entsprechen exakt den von Hawkes 2003 publizierten, der seine Befunde in Übereinstimmung mit der Befundkonstellation verschiedener Voruntersuchungen beschreibt. Zusammenfassend erscheinen die Einschränkungen der olfaktorischen Leistungen der hier untersuchten Parkinson-Patienten typisch für die Erkrankung. Eindeutige Zusammenhänge zwischen den Beeinträchtigungen der olfaktorischen Funktionen und den Resultaten der VBM-Analysen ließen sich dagegen nicht dokumentieren. Die durchgeführten Kovarianzanalysen erlauben keine Demaskierung von zuvor nicht erkennbaren Unterschieden. In wieweit die Reduzierung der Clustergrößen unter Kovarianzbedingungen auf einen methodisch statistischen Effekt infolge einer Verringerung an Freiheitsgraden zurückgeht oder eine Bindung der Varianz lokaler Volumenunterschiede durch die Kovariate darstellt, wird Gegenstand ergänzender, hier nicht vorgestellter Untersuchungen sein.

Volumenvermehrung im Rhinokortex

Die Entstehung der vorliegenden Arbeit ist durch die Beschränkungen der funktionellen Bildgebung bei der Darstellung des orbitofrontalen, besonders des olfaktorischen Kortex im Rahmen einer funktionellen MR-Untersuchung zu olfaktorischen Störungen bei Parkinson Patienten angestoßen worden. Dies geschah in der Erwartung, in den primär sensorischen Arealen der olfaktorischen Funktionen wenn auch keine funktionellen Störungen so doch Hinweise auf morphologische Veränderungen im Vergleich zur Kontrollgruppe zu finden. Gleichzeitig dient die Arbeit der Evaluation von Auswirkungen eines verbesserten Segmentierungsalgorithmus auf die Sensitivität der objektiven, voxelbasierte Morphometrie. In mikroanatomische Untersuchungen hatten Hawkes und seine Mitarbeiter (Pearce et al., 1995; Hawkes et al., 1997) post mortem einen erheblichen Zellverlust im vorderen olfaktorischen Kerngebiet (AON) von Parkinsonpatienten nachweisen können. In Übereinstimmung hiermit hatte Nagano-Saito (2005) in einer ersten für die vorliegende Arbeit richtungsweisenden Untersuchung gezeigt, dass bei langfristig erkrankten aber nicht dementen Parkinsonpatienten mit der voxelbasierten Morphometrie eine Volumenminderung der grauen Substanz in den AON/BA11 nachgewiesen werden kann. Es konnte nun jedoch gezeigt werden, dass sich nach Einsatz des neuen, fünf unterschiedliche Klassen von Voxeln extrahierenden Algorithmus bei den hier unter-

suchten Parkinsonpatienten zu einem frühen Erkrankungszeitraum eine Volumenvermehrung des Gyrus rectus im Kortex piriformis / BA11 nachweisen lässt. Die Glaubwürdigkeit dieses zunächst angezweifelte Befundes wird dadurch erhöht, dass die Ausdehnung des Clusters sich entlang des Gyrus rectus erstreckt und dessen Grenzen gegenüber den dorsolateral daran angrenzenden Strukturen respektiert. Die dabei angetroffene Volumenzunahme erscheint nur auf den ersten Blick kontraintuitiv, gewinnt im Lichte der Datenlage in der Literatur aber an Plausibilität. Bereits seit den ersten Arbeiten von Doty et al. (1988) ist eine fehlende oder allenfalls geringe Korrelation zwischen Schwere der olfaktorischen Störung und Alter, Dauer oder Schwere der Parkinsonerkrankung bekannt. Während die Erkrankung einen progredienten Verlauf nimmt, berichtet Herting (2007) von Veränderungen des Riechvermögens, die in keiner Weise aus der Progression der Erkrankung vorhergesagt werden können, dabei kann es auch zu spontanen Rückbildungen einer Anosmie kommen. Welche möglichen Begründungen lassen sich dafür anführen, dass uneingedenk individueller Verschlechterung im Mittel der Patienten mit einem idiopathischen Parkinsonsyndrom keine Zunahme der Hyposmie nachweisbar ist? Warum bessert sich im Verlauf der Erkrankung das Riechvermögen Einzelner, während andere eine funktionelle Anosmie entwickeln? Vor diesem Hintergrund erscheint eher unplausibel, degenerative Prozesse ähnlich derer in der Substantia nigra auch als ursächlich für die olfaktorischen Störungen anzusehen. Daher hatten Mueller et al. (2005) in einer manuellen, nicht voxelbasierten morphometrischen Untersuchung auch schon eine Volumetrie des Bulbus olfactorius durchgeführt, nachdem Huisman (2004) gezeigt hatte, dass sich die Volumina der Bulbi post mortem nicht unterscheiden, obwohl die Gehirne der Parkinsonpatienten im Vergleich zu Kontrollpersonen sonst deutliche Atrophiezeichen boten. Eingeschlossen in die volumetrische MR-Untersuchung wurde im Vergleich zu der hier vorgestellten Untersuchung nur die Hälfte an Patienten und Kontrollen. Die dabei verwendete CISS-Sequenz ist in der Abgrenzung des Hirngewebes gegen den angrenzenden Liquorraum der von uns verwandten MPrage überlegen und weist gleichzeitig eine geringere Artefaktanfälligkeit auf, bietet aber den schlechteren Parenchymkontrast und erschwert so die Segmentierung des Kortex. In der einfachen statistischen Auswertung mit Vergleich der Gesamtvolumina des Bulbus olfactorius waren die mittleren Bulbusvolumina bei iPD-Patienten nicht signifikant von denjenigen bei Gesunden verschieden, auch wenn eine geringfügige Tendenz zur

Volumenminderung bei den Patienten zu erkennen war. Die Patientenstichprobe war allerdings im Vergleich zu der hier untersuchten bezüglich ihrer Erkrankungsdauer weitaus heterogener. Eine Antwort geben vielleicht die Befunde der anatomischen Untersuchungen von Huisman et al. (2004). Diese konnten immunhistochemisch den Nachweis führen, dass die Anzahl der dopaminergen Zellen im Bulbus olfactorius bei IPS-Patienten doppelt so hoch war wie bei nach Alter und Geschlecht parallelisierten Kontrollpersonen. Bei Migration ins Gehirn passieren diese Zellen zwangsläufig zunächst die BA11-Region. Nachdem die motorischen Defizite des IPS mit einem Verlust dopaminergener Neurone assoziiert sind, wäre eigentlich ein gegenteiliges Ergebnis zu erwarten. Obwohl Dopamin als Neurotransmitter im Bulbus olfactorius die Signalübermittlung zwischen olfaktorischen Rezeptorneuronen und den Mitralzellen inhibiert und damit wahrscheinlich die Habituation steuert (Duchamp-Viret 1997), konnten bisher keine Zusammenhänge zwischen einer L-Dopa-Behandlung und einer Veränderung der Riechleistung nachgewiesen werden (Doty 1988). Trotzdem postulieren Huisman et al., dass die Vermehrung inhibitorisch wirkender dopaminergen Neuronen im Bulbus olfactorius die Hyposmie der Parkinsonpatienten partiell erklären könne. Zumindest im Frühstadium eines idiopathischen Parkinsonsyndroms könnte die lokale Volumenvermehrung Folge der kompensatorischen Vermehrung dopaminergener Neurone im Bulbus olfactorius sein, die sich aus den im Gehirn ausschließlich hier vorkommenden neuronalen Stammzellen entwickeln (Liu 2003). Wahrscheinlich ist diese Inhibition auf die Initialstadien des iPS beschränkt und führt zu einer relevanten Hyposmie oder funktionellen Anosmie. Da in post mortem Untersuchungen (Pearce et al., 1995; Hawkes et al., 1997) eine verminderte Anzahl von Neuronen nachgewiesen worden ist, könnte mit fortgeschrittenem Krankheitsverlauf die Anzahl dopaminergener Neurone im Bulbus olfactorius und auch die dopaminerge Inhibition abnehmen (Müller et al. 2005). Damit ließen sich die Fälle einer beobachteten spontanen Erholung des Riechvermögens erklären. Trotz der zunächst fehlenden volumetrischen Veränderungen und parallel zu der nachgewiesenen Vermehrung dopaminergener Zellen ist eine krankheitsbegleitende Lewy-Körperchen-Pathologie in Bulbus und Tractus olfactorius erwiesen (Beach et al. 2008), so daß der Befall des olfaktorischen Systems als neuropathologisch belegt angesehen werden muß. Ohne entsprechende Veränderungen wären die Hypothesen von Heiko Braak nicht zu verteidigen (Braak 2004 & 2008; Lerner & Bagic 2008), in denen eine α -Synukleinopathie im Nucleus olfactorius anterior in

präklinischen Stadien eines idiopathischen Parkinsonsyndroms beschrieben und in Zusammenhang mit einer möglicherweise infektiösen Ursache der Erkrankung gebracht wird, deren Eintrittspforte neben autonomen Nervenendigungen des oberen Gastrointestinaltraktes das Riechepithel darstellen könnte. Bezüglich der hier zu einem frühen Erkrankungszeitpunkt mittels voxelbasierter Morphometrie nachgewiesenen Volumenzunahme des olfaktorischen Kortex bleibt zusammenfassend anzumerken, dass sich diese gut mit der Datenlage in der Literatur vereinbaren lässt. Dabei muß nochmals darauf hingewiesen werden, dass die hier dargestellten Volumenänderungen den Bereich des Gyrus rectus des Kortex piriformis betreffen, während die meisten anatomischen Befund und auch die morphometrische Untersuchung von Müller et al. (2005) den Bulbus olfactorius zum Gegenstand hatte. Die hier aufgeführten Resultate der volumetrischen Untersuchung des Rhinokortex, stützen damit die schon andern Orts mehrfach bestätigte Hypothese, dass die olfaktorischen Störungen beim idiopathischen Parkinsonsyndrom weder als Folge eines Untergangs olfaktorischer Neurone anzusehen sind noch von einer Unterbrechung der Afferenzen der olfaktorischen Sensorareale herrühren.

Volumenvermehrung im anterioren Gyrus cinguli

Der statistisch eindrucklichste Befund der hier vorgestellten morphometrischen Analysen ist der Nachweis eines ausgedehnten, unabhängig vom Auswertungsansatz ortsstabilen Clusters im Bereich des anterioren Gyrus cinguli (BA 24&32), einer Region, der seitens der kognitiven Neurowissenschaften in den letzten 10 Jahren besondere Aufmerksamkeit zuteil geworden ist. In dieser Region hatten in VBM-Studien auch Nagano-Saito (2005), der langjährig erkrankte und demente Parkinson-Patienten mit nicht demente Patienten und Summerfield (2005) der demente Patienten mit gesunden Kontrollen verglichen hatte, Veränderungen nachgewiesen. Dabei handelt es sich im Gegensatz zu der hier dokumentierten Volumenzunahme in beiden Fällen um eine Volumenminderung. Die Ausdehnung und Morphologie dieser Atrophieareale stimmt aber in Form, Größe und Lage weitgehend mit hier dokumentierten lokalen Volumenvermehrung im anterioren Gyrus cinguli überein. Die Erklärungsansätze, die sich bei BA11 infolge der Befunde von Huisman (2004) und Liu (2003) mit dem Nachweis von neuronalen Stammzellen und der lokalen Zellvermehrung anbieten (s.o.), sind hier nicht übertragbar. Es kann deshalb nur vermutet werden, dass die Prozesse, die der Neurodegeneration zugrunde liegen oder die L-

Dopa-Therapie, eine Volumenzunahme bewirken, bevor sich die Atrophie nachweisen lässt. Hierauf wird weiter unten nochmals ausführlich eingegangen. Eine der am Besten untersuchten Hypothesen über die Funktion des anterioren cingulären Kortex besteht in der Annahme, seine Aufgabe sei, Konflikte in der Informationsverarbeitung zu signalisieren und dadurch kognitive Kontrollprozesse anzustoßen, die Kompensationsstrategien und Handlungsalternativen prüfen (Botvinick 2004). In einer von Barch (2001) vorgelegten Metaanalyse verteilten sich die Maxima der Aktivierungen in funktionellen Bildgebungsstudien zu Impulskontrolle in Reaktionszeitaufgaben, willkürlichen Reaktionen und der Abschätzungen von Fehlerfolgen über diese Brodmanareale. Das so erzeugte Muster war weitgehend deckungsgleich mit der Clusterausdehnung, die sich bei den hier untersuchten Parkinsonpatienten als Bereich einer wahrscheinlichen kortikalen Volumenvermehrung und im späteren Erkrankungsverlauf bei dementen Patienten als Volumenminderung identifizieren lässt. Ein Teil des anterioren Gyrus cinguli (BA 24) wird aber auch mit den psychologischen Konstrukten Aufmerksamkeit, Konzentration und Motivation in Verbindung gebracht. In Aktivierungsstudien zu den verschiedensten kognitiven Paradigmen der funktionellen Bildgebung (fMRI, PET) kommt es regelmäßig und weitgehend unabhängig von der Art der Aufgabe zu einer ereigniskorrelierten Perfusionszunahme in diesem Bereich. Die weiter kranial gelegenen Anteile des Clusters sind am ehesten BA 32 zu zuordnen. Dieses Areal ist wahrscheinlich in die bewußte Verarbeitung und Wahrnehmung von Emotionen einbezogen und spielt so eine Rolle bei der Verschränkung von emotionalen und kognitiven Prozessen im Rahmen des Belohnungssystems. Ihre zusammenhängende Formulierung finden diese Hypothesen in der von Damasio et al (1991) vorgeschlagenen „somatic marker“ Hypothese, die davon ausgeht, dass die Prozesse vegetativer Aktivierung, die eng mit emotionalen Bedeutungen verknüpft sind, kortikal repräsentiert und in komplexe Entscheidungsprozesse oder auch bei der Wahrnehmung eigener Emotionen als Konnotation einbezogen werden. Buckner (2005) sieht im anterioren Gyrus cinguli den Ort, an dem Informationen aus gedächtnisrelevanten, temporalen Strukturen mit den Inhalten des momentanen Aufmerksamkeitsfokus des planenden und unmittelbar handelnden Individuums verknüpft werden. Agent dieser Funktionen ist der präfrontale Kortex. Zusammen mit Amygdala und Hypothalamus ist der anteriore Gyrus cinguli Teil des mesolimbisch-mesokortikale System und über die Verarbeitung der Valenzen von Ereignissen deshalb wahrscheinlich auch an Lern-

und Gedächtnisfunktionen beteiligt. Betrachtet man im Kontext dieses Funktionspektrums des anterioren Gyrus cinguli das für die Parkinson-Erkrankung typische dysexekutives Syndrom mit seinen Beeinträchtigungen des spontanen Gedächtnisabrufs sowie des abstrakten, schlussfolgernden Denkens, dem Verlust an kognitiver Flexibilität und der Zunahme von Interferenzanfälligkeit und Feldabhängigkeit (Pillon und Dubois 1998), so erscheint der hier geführte Nachweis von Veränderungen im anterioren Gyrus cinguli – gestützt auf diese Hypothesen über seine Funktionen – plausibel und erwartbar (Summerfield 2005). Auch die bei der Parkinsonerkrankung häufig ausgeprägte Verminderung der Arbeitsgedächtnisleistung (Marinus 2003) lässt sich – ohne Berücksichtigung der vielfältigen Pathologie des Morbus Parkinson – mit cingulär vermittelten Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeitsfunktionen vereinbaren.

Dopamin als Neurotransmitter im anterioren Gyrus cinguli und die L-Dopa-Behandlung des Parkinsonpatienten

Die beobachtete Volumenvermehrung im Bereich des anterioren Gyrus cinguli betrifft ein dopaminerges Subsystem. Daß sich Veränderungen dieser Struktur bei Parkinsonpatienten, von denen die meisten unter dopaminergem Medikation stehen, zu einem zumindest aus klinischer Perspektive relativ frühen Erkrankungszeitpunkt mit einer, gemessen an den Vorgängen auf zellulärer Ebene groben Methode nachweisen lassen, beflügelt die Hypothesen im und vage Ahnungen über den Zusammenhang mit den manchmal spontan, unter L-Dopa-Therapie häufig und bei Lewy-Körperchen-Erkrankung regelhaft auftretenden Halluzinationen. Diese Halluzinose gehört neben den kognitiven Einbußen vom Typ der exekutiven Funktionsstörung zu den nicht krankheitsdefinierenden aber im weiteren Erkrankungsverlauf häufigen und weitere medizinische Maßnahmen nach sich ziehenden Komplikationen (Poewe 2008). Die Bedeutung des anterior cingulären Areals in der Entwicklung der Schizophrenie wird in einer Störung der Trennung von Objekten interozeptiver und extern orientierter Aufmerksamkeitsprozesse vermutet (Buckner 2005). Nach den oben beschriebenen Funktionen des anterioren cingulären Kortex und im Kontext ihrer komplexen Beeinträchtigung bei der Parkinsonerkrankung erscheint der hier nun wiederholt geführte volumetrische Nachweis von Veränderungen in diesem Bereich im Zusammenhang mit der Parkinsonerkrankung insgesamt plausibel und stimmig.

Anteriorer Gyrus cingulati, frontoinsulären Kortex und die Von Economo Neurone

In der vorderen Insel und dem frontalen Operculum (BA 44) sind bisher keine in Lokalisation und Ausdehnung ähnlichen Cluster einer Volumenminderung nachgewiesen worden, wo die vorliegende Untersuchung zu einem frühen Erkrankungszeitpunkt eine Volumenvermehrung nachweist. Ein bereits in der Ergebnisdarstellung angedeuteter Zusammenhang zwischen den distinkten Hirnarealen des anterioren Gyrus cingulati (BA 24) und des frontoinsulären Kortex besteht darin, dass in beiden Arealen Von Economo Neurone (VEN) nachweisbar sind. Diese wegen ihrer Korkenzieherform auch als Spindelneurone bezeichneten Zellen finden sich nur beim Menschen und größeren Affenarten in Layer V des agranulären Kortex (Fajardo et al. 2008) und stellen eine phylogenetisch relativ junge Form großer bipolarer Neurone dar, obwohl der Gyrus cinguli eine entwicklungsgeschichtlich alte Struktur zu sein scheint (Seeley et al. 2007). Die Hirnareale des agranulären Kortex wurden früher eher mit motorischen Funktionen in Verbindung gebracht, weil ihnen das ausgeprägte Band mit Körnerzellen fehlt, das die primär sensorischen Areale auszeichnet und als Gennari Streifen bezeichnet wird (Bähr & Frotscher 2003). VEN sind bei der Verhaltensvariante der frontotemporalen Demenz (Morbus Pick) frühzeitig und zunächst selektiv vom Untergang betroffen (Seeley et al. 2007). Die Pick Erkrankung besteht in eindrücklichen Veränderungen der Funktionen, die wir als unmittelbar mit Person und Persönlichkeit verknüpft erachten. Diese Veränderungen gehen mit Änderungen des Sozialverhaltens und der Emotionalität einher, insbesondere der Unfähigkeit, sich in die Gefühlszustände anderer hineinzusetzen und die eigenen Affekte zu modulieren und zu kontrollieren. Auch die soziale Urteilsfähigkeit und damit Ichbewusstsein und Selbstdistanz sind von Beeinträchtigungen bis hin zum völligen Verlust dieser Persönlichkeitseigenschaften betroffen. Allesamt Konstrukte, die kaum experimentell zu operationalisieren sind, sich aber in der klinischen Einschätzung von Patienten etabliert haben. Beim Parkinsonpatienten kommt es ebenfalls nicht selten zu mit der Erkrankung verbundenen Persönlichkeitsänderungen mit Zeichen der Disinhibition. Hervorzuheben sind dabei die bei jüngeren Patienten unter Therapie mit L-Dopa, häufig aber auch ohne Medikation zu beobachtenden Impulskontrollstörungen wie Spielsucht, zwanghaftes Kaufen, Hypersexualität, und vorschnelles, assoziatives, ad-hoc-Reagieren ohne Berücksichtigung der unmittelbaren formalen oder auch sozialen Folgen (Wolters 2008).

Möglicherweise kommt deshalb auch bei den Parkinsonpatienten mit derartigen Störungen der Schädigung der Population der von Economo Neurone vor der ubiquitären Neurodegeneration eine besondere Bedeutung zu. Die vordere Insel (BA 44) wird mit verschiedenen psychophysischen Prozessen in Verbindung gebracht, darunter scheint die kortikale Repräsentation somatosensorischer Vorgänge am besten etabliert. Welche Bedeutung eine Veränderung in der vorderen Insel beim Parkinsonpatienten vor der ganzen Bandbreite möglicher nicht motorischen Symptome haben könnte, muß vor dem Hintergrund der hier vorgestellten volumetrischen Untersuchung spekulativ bleiben, möglicherweise besteht in Zusammenhang mit den häufigen Schluckstörungen im Rahmen der Erkrankung. Der agranuläre Kortex der vordere Insel (BA 44) verfügt neben der Verarbeitung gustatorischer, olfaktorischer und viszeromotorischer Informationen und viszeromotorischer Abläufe auch über Kontrollfunktionen für den Schluckakt (Prosiegl 2008). Das Areal ist funktionell eingebettet in ein weit verzweigtes sensomotorisches Netzwerk, wobei es bidirektionale Verbindungen zu motorischen und supplementär-motorischen Kortexgebieten, zum Thalamus und zu limbischen Hirnstammarealen, insbesondere zum Nucleus tractus solitarii aufweist, die für die Anbahnung des Schluckakts erforderlich sind. Schluckstörungen und Hypersalivation sind typische und frequente Begleitsymptome der Parkinsonerkrankung.

Volumenvermehrung in der Substantia nigra

Die mit der VBM nachgewiesene geringfügige Volumenzunahme im rechten Crus cerebri, die sich nach Spiegelung der fünf Datensätze bei linksdominanter Erkrankung nicht mehr nachvollziehen lässt, wird dadurch bemerkenswert, dass sich an genau dieser Stelle die Substantia nigra befindet, deren Zellverlust für das Verständnis der Pathophysiologie der Parkinsonerkrankung von zentraler Bedeutung ist. Einerseits ist ein Nachweis von Veränderungen derart kleiner Strukturen mittels VBM primär nicht zu erwarten gewesen, andererseits bedarf der Umstand, dass es sich bei den volumetrisch nachgewiesenen Veränderungen um eine Volumenzunahme handelt, kritischer Erörterungen. In post mortem Untersuchungen der Substantia nigra von Parkinsonpatienten erreicht der Verlust pigmentierter Neuronen 80.4% im Vergleich mit jungen und 73% verglichen mit älteren Kontrollen (Rudow 2008). Eine Analyse der Verteilung des Zellvolumens der pigmentierten Neurone förderte eine deutliche Hypertrophie der neuronalen Somata bei älteren Kontrollpatienten zu Tage. Rudow et al. schließen

daher auf einen Kompensationsmechanismus, der beim älteren Menschen dem natürlichen, altersbedingten Verlust an dopaminergen Neuronen entgegenwirkt. Im Gegensatz dazu zeigten die Präparate der Parkinsonpatienten neben der drastischen Verringerung der Anzahl auch eine signifikante Atrophie der pigmentierten Neurone im Vergleich zu denen von altersgematchten Kontrollen. Dies wird als Ausdruck der Erschöpfung kompensatorischer Mechanismen im Rahmen der Belastung durch den Krankheitsprozeß bei den Parkinsonpatienten gewertet. Aus der Abnahme von Zellzahl und –volumen wäre zwingend eine Volumenabnahme der Substantia nigra aber nur zu einem späten Zeitpunkt im Erkrankungsverlauf zu folgern. Wichtig bei der Interpretation der eigenen Daten ist der Umstand, dass die nachgewiesene Volumenvermehrung lediglich die rechte Substantia nigra betrifft. Bei 80% rechtsdominanter Erkrankungen wäre dies in der Gruppe die weniger stark betroffene Seite. Ob beim seit kurzem erkrankten Parkinsonpatienten unter dopaminergem Therapie Prozesse am Werk sind, die temporär eine Volumenzunahme der Substantia nigra und anderer Strukturen bedingen, bedarf weiterer Abklärungen. Einen Erklärungsansatz bietet der nachfolgend vorgestellte tierexperimentelle Ansatz.

Mögliche Ursache der Volumenvermehrung in Arealen mit Dopamin als wichtigem Neurotransmitter

Anhalt dafür, dass es sich bei den hier mit VBM nachgewiesenen Volumenzunahmen von Kortex piriformis (AON/BA11), anteriorem Gyrus cinguli (BA24/BA32), anteriorer Insel (BA 44) und Substantia nigra um das Äquivalent spezifischer morphologischer Veränderungen handelt, bietet die Arbeit von Tomiyama (2008), in der eine Hypertrophie des Globus pallidus medialis und der Pars reticulata der Substantia nigra nach L-DOPA-Behandlung von Ratten nachgewiesen wurde, die zuvor in der Substantia nigra mit lokal injiziertem 6-Hydroxydopamin behandelt worden waren. Die Pars reticulata der Substantia nigra (SNR) bei der Ratte entspricht eher Anteilen des Globus pallidus beim Menschen, aber ihre einseitige Schädigung durch 6-Hydroxydopamin wird als Tiermodell eines Hemiparkinsonsyndroms gehandelt. In diesem Zusammenhang von Interesse ist der Umstand, daß die SNR dann eine Volumenzunahme aufwies, wenn es unter der im Anschluß an die Läsion begonnenen L-DOPA-Behandlung zur Ausbildung einer dystonen Störung gekommen war. Die Arbeit zeigte ferner dass die Volumenzunahme die graue Substanz betrifft und durch die Vergrößerung der Soma bedingt ist. Eine Proliferation der Gliazellen war nicht zu

beobachten. Auf die primäre Untersuchungsabsicht, im Tiermodell eine Erklärung für die beim Parkinsonpatienten unter Therapie mit L-Dopa auftretenden Dystonien und Hyperkinesen zu finden, soll hier nicht weiter eingegangen werden. Zusammengekommen bieten die Arbeiten von Rudow und Tomiyama (beide 2008) Evidenz dafür, dass der neurodegenerative Prozeß auf zellulärer Ebene nicht zwangsläufig mit einer kontinuierlichen Volumenminderung der Zellverbände mit Dopamin als wichtigem Neurotransmitter verbunden sein muß, sondern dass zu bestimmten Phasen der Erkrankung auch eine Volumenzunahme bestehen könnte, die sich mit Hilfe einer höher auflösenden Form der VBM in vivo nachweisen läßt. Unter Berücksichtigung der oben angeführten Literaturbefunde und des Umstandes, dass die hier untersuchten Patienten bis auf diejenigen mit tremordominanter Verlaufsform überwiegend erst seit Kurzem erkrankt waren und bis auf zwei unter Behandlung mit L-Dopa oder Dopaminagonisten standen, lassen sich kompensatorische Prozesse, möglicherweise auch eine Dopaminwirkung auf der noch weniger betroffenen Seite vermuten. Die Beantwortung dieser Frage reicht jedoch weit über das hinaus, was vor dem Hintergrund der hier untersuchten Daten ausgesagt werden kann.

Distribuierte Volumenminderungen im parietalen Kortex

Neben den beschriebenen lokalen Volumenzunahmen finden sich bei den hier untersuchten Parkinsonpatienten in Form eines irregulären Musters („patchy pattern“) verteilte und dabei auf den Parietallappen beschränkte Volumenminderungen. Ein damit vergleichbares Atrophiemuster hatten Beyler, Larsen et al. (2007) ebenfalls mittels VBM bei Patienten mit einer Demenz vom Lewy-Body-Typ (LBD) nachweisen können. Für den idiopathischen Morbus Parkinson wird dieser Befund durch eine Arbeit gestützt, die Hilker et al 2005 vorgestellt haben. Dort fanden sich Anhaltspunkte für eine Beteiligung parietaler Strukturen bei Morbus Parkinson Erkrankungen mit dementiellem Verlauf. Bei dieser Untersuchung, in der ein parietales Defizit in der cholinergen Transmission als Korrelat kognitiver Defizite beschrieben wurde, handelt es sich allerdings um eine PET-Studie, in der eine lokale Verminderung in der Dichte parietaler Acetylcholinrezeptoren dokumentiert wurde. In Unterscheidung zu den beiden zitierten Arbeiten sind die hier vorgestellten volumetrischen Veränderungen bei nicht dementen Patienten mit überwiegend kurzer Erkrankungsdauer nachgewiesen worden. In seiner Übersicht über die post mortem nachweisbaren Veränderungen im Gehirn von Parkinsonpatienten beschreibt Jellinger (1999) einen Zellver-

lust von bis zu 40% im Bereich des Ncl. basalis Meynert, der zentralen Quelle cholinerg parietaler Innervation. Dieser Zellverlust erweist sich dabei als unabhängig von der Dauer der Erkrankung. Die möglichen Zusammenhänge zwischen cholinerg Minderinnervation und parietaler Atrophie bei der Demenz vom Alzheimer-Typ finden in der Literatur keine eingehende Beachtung. Mittels diffusion tensor imaging konnten aber Veränderungen im Bereich venteroposteriorer Fasersysteme nachgewiesen werden (Chua et al. 2008). In der Zwischenzeit ist die Behandlung von Parkinsonpatienten mit dem Cholinesteraseinhibitor Rivastigmin bei kognitiven Einbußen und auch bei einer dopaminerg vermittelten Halluzinose Therapie der Wahl (Emre 2007; Poewe 2008). Die Demenz vom Lewy-Body-Typ wird als diagnostische Entität unter dem Eindruck der Arbeiten von Braak heute in Frage gestellt und es wird mehr und mehr von einem Kontinuum ausgegangen, dessen anderer Exponent ein auch nach zehn und mehr Jahren auf die motorischen Symptomatik beschränkter Morbus Parkinson ist. Die der LBD eigenen frühzeitigen kognitiven Störungen vom frontal/exekutiven Typ entgehen in leichterer Form der neurologischen Untersuchung, so dass derzeit nicht ausgeschlossen werden kann, dass der eine oder andere in der Studie eingeschlossene, erst seit kurzem erkrankte Patient in nächster Zeit doch eher die Zeichen einer LBD entwickeln wird, die nach der Demenz vom Alzheimer Typ und dem Morbus Binswanger die dritthäufigste Demenzform darstellt. Damit wäre das nachgewiesene parietale Atrophiemuster nicht auf den Morbus Parkinson in seiner typischen Erscheinungsform zurückzuführen. Eine in der Regel einseitige vordere parietale Atrophie stellt auch ein frühes morphologisches Korrelat der korticobasalen Degeneration (CBD) dar (Fitzgerald et al 2007, Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie 2008). Die CBD ist eine seltene Ursache eines atypischen mit Störungen der Werkzeugleistungen verbundenen Parkinsonsyndroms, auf dessen klinischen Besonderheiten hier nicht weiter eingegangen werden soll. Bei einem Teil von Patienten, bei denen zunächst ein Morbus Parkinson diagnostiziert wird, zwingt der weitere Erkrankungsverlauf dann zur Diagnoseänderung, zumeist mit der Feststellung einer LBD, OPCA oder supranukleären Blickparese, seltener auch CBD. Infolge der Heterogenität der richtungsweisenden Frühsymptome und der dominierenden Eindringlichkeit des Parkinsonoid kommen, dies zeigen eigene Erfahrungen, Fehleinschätzungen dieser Erkrankungen auch in großen universitären Zentren vor. Auch eine Komorbidität von Morbus Alzheimer und der Parkinson-Erkrankung ist nicht ungewöhnlich (Förstl 1999). Eine daraufhin

nochmals vorgenommene Inspektion der Quelldatensätze ließ die Identifikation eines oder weniger Patienten mit einer augenfälligen parietalen Atrophie jedoch nicht zu. Die Bedeutung der im Rahmen der hier vorgestellten Untersuchung rein statistisch nachgewiesenen parietalen Volumenminderung wird auch dadurch relativiert, dass es nach dem Wechsel auf den neuen fünfstufigen Segmentierungsalgorithmus zu einer eher verminderten Dichte und einem Verlust der Symmetrie des parietale Clusterarrangements kommt, in dem nur noch ein Cluster die Signifikanzschwelle überschreitet. Dies trotz gleicher Mindestgröße der Cluster und unverändertem Signifikanzniveau. Ungeachtet der vielfältigen Befunde in der Literatur, die den Nachweis eines Musters heterogen verteilter Volumenunterschiede im Parietallappen als Ausdruck einer beginnenden Atrophie bei den Parkinsonpatienten plausibel erscheinen lassen, bedarf der hier beschriebene Nachweis einer parietalen Volumenminderung in der Patientengruppe zunächst der Replikation. Auch die Frage, ob dieser nur in Teilen signifikante Gruppenunterschied einer Subgruppe der Patienten zu verdanken ist, bedarf der Klärung. Dabei erscheint die Aussicht verführerisch, mit einem verblüffend unaufwendigen Verfahren der VBM, ähnlich der ultrasonographischen Untersuchung des Mesencephalon, ein weiteres Instrument in der Frühdiagnostik der Parkinson Erkrankung in der Hand zu halten.

Abschlussbetrachtung

Rückblickend auf die bisherigen Ausführungen und diese zusammenfassend ergibt sich, dass die Herausforderungen beim Morbus Parkinson neben der Früherkennung der Erkrankung und der differentialdiagnostischen Abgrenzung gegen andere neurodegenerative Erkrankungen auch in einer Verbesserung der Vorhersage individueller Verläufe und Begleitsymptome der Parkinson-Erkrankten gesehen werden müssen. Daß sich hier mitunter überraschende, vor allem überraschend wenig belastende und preisgünstige diagnostische Möglichkeiten ergeben, zeigen die sehr ermutigenden Resultate der Ultraschalluntersuchungen des Mittelhirns, aufgrund derer sich möglicherweise Strategien für eine Vorsorge- und Früherkennungsdiagnostik entwickeln werden. In diesem Kontext erscheinen die vorgestellten Befunde der hier durchgeführten, noch sehr vorläufigen morphometrischen Untersuchungen bedeutungsvoll, nachdem gezeigt werden konnte, dass wahrscheinlich bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt der Erkrankung morphologische Veränderungen bestehen, die sich mit Hilfe hoch aufgelöster T1-gewichteter MR-Bildgebung und

neuer, die anatomischen Strukturen respektierender Segmentationsalgorithmen in der voxelbasierten Morphometrie nachweisen lassen. Mit den morphometrischen Methoden ergeben sich somit vielleicht Ansätze zur diagnostisch wegweisenden untersucherunabhängigen Bildanalyse von Daten der MRT-Untersuchungen die rasch, beiläufig und im Rahmen der verschiedenen Abklärungen sowieso regelmäßig erhoben werden. Trotz der erreichten therapeutischen Fortschritte, die dem Patienten in der Frühphase der Erkrankung eine oftmals unbeeinträchtigte Fortführung seines bisherigen Lebens ermöglichen und in Phase der sekundären Behandlungskomplikationen neue Behandlungsoptionen bieten, bleibt die Parkinson-Erkrankung eine im Verlauf invalidisierende Gesundheitsstörung, die vor ihrer Manifestation zu erkennen und zu verhindern die eigentliche Herausforderung an die neurowissenschaftliche Forschung darstellt. Hierbei kommt der Entwicklung von noninvasiven Verfahren zur Identifizierung von Anzeichen einer Parkinson-Erkrankung vor deren klinischer Manifestation eine besondere Bedeutung zu. Unter der sich ändernden Perspektive, den Morbus Parkinson nicht mehr als isolierte Systemdegeneration sondern als neurodegenerative Erkrankung aufzufassen, die das gesamte Nervensystem betrifft, werden Methoden erforderlich, die Beteiligung extrastriataler Strukturen frühzeitiger zu erfassen. Ziel der vorgestellten Untersuchungen war es zunächst nur, zu überprüfen, in wie weit die Beteiligung des olfaktorische System als möglicherweise erstbetroffene Struktur bei Morbus Parkinson (Hawkes et al.2007) anhand morphometrischer Methoden nachweisbar ist, da wegen Suszeptibilitätsartefakten, bedingt durch die luftgefüllten Strukturen in unmittelbarer Nachbarschaft eine funktionelle Untersuchung des olfaktorischen Kortex mit schnellen Echoplanarsequenzen unmöglich ist. Gänzlich unerwartet ließen sich neben Volumenzunahmen im Gyrus rectus des olfaktorischen Kortex auch solche in verschiedenen dopaminergen Systemen, insbesondere im anterioren Gyrus cinguli nachweisen, der dem mesolimbisch/mesokortikalen System zugeordnet wird. Damit steht möglicherweise ein Verfahren zur frühzeitigen Nachweisbarkeit von neurodegenerativen Veränderungen in Hirnarealen zur Verfügung, deren Funktion im Rahmen der Parkinson Erkrankung als betroffen angesehen werden muß und in denen post mortem Atrophien und die Lewy Body Pathologie nachweisbar sind. Ließen sich diese Veränderungen bereits vor der klinischen Manifestation der Erkrankung nachweisen, rückte das vorerst außerhalb des Horizonts klinischer Fragestellungen liegende Fernziel in Diagnostik und Therapie des Morbus Parkinson, wie jeglicher neurodegenerativen Erkrankung

wieder kaum merklich näher: wie lassen sich diese Erkrankungen bereits vor der klinischen Manifestation diagnostizieren und auf welche Art und Weise sind die dem neuronalen Zelluntergang zugrundeliegenden Prozesse beeinflussbar, dass es nicht mehr zum Ausbruch der Erkrankung kommen kann. Vor diesem Hintergrund entwickelt sich von selbst eine Vielzahl von Fragestellungen, wenn sich die hier vorgestellten Befunde in größeren Gruppen und nach stärkerer Stratifizierung bezüglich Erkrankungsdauer und Medikation replizieren lassen, was den nächsten folgerichtigen Schritt in der beschriebenen Richtung darstellt:

Literaturverzeichnis

- 1 Agorogiannis EI, Agorogiannis GI, Papadimitriou A, Hadjigeorgiou GM; Protein misfolding in neurodegenerative diseases; *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2004 Jun;30(3):215-24..
- 2 Alves G, Forsaa EB, Pedersen KF, Dreetz Gjerstad M, Larsen JP.; Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol.* 2008 Sep;255 Suppl 5:18-32
- 3 Ansari KA, Johnson A.; Olfactory function in patients with Parkinson's disease; *J Chronic Dis.* 1975 Oct;28(9):493-7
- 4 Arnulf I, Leu S, Oudiette D; Abnormal sleep and sleepiness in Parkinson's disease; *Curr Opin Neurol.* 2008 Aug;21(4):472-7.
- 5 *Ashburner J & Friston KJ; Chapter 3: Spatial Normalization using BasisFunctions; 2nd. Edition; ED Richard S. J. Frackowiak, Karl Friston, und Christopher Frith; Acedemic Press (Dezember 2003) Section Editors: J Ashburner; K Friston; W Penny*
- 6 *Ashburner J & Friston KJ; Chapter 5:Image Segmentation; in: Human Brain Function; 2nd. Edition; ED Richard S. J. Frackowiak, Karl Friston, und Christopher Frith; Acedemic Press (Dezember 2003) Section Editors: J Ashburner; K Friston; W Penny*
- 7 *Ashburner J & Friston KJ; Chapter 6:Morphometrie; in: Human Brain Function; 2nd. Edition; ED Richard S. J. Frackowiak, Karl Friston, und Christopher Frith; Acedemic Press (Dezember 2003) Section Editors: J Ashburner; K Friston; W Penny*
- 8 Ashburner J,. Friston KJ; Unified segmentation. *NeuroImage,* (2005);26(3):839-851.
- 9 Bähr M, Frotscher M; Duus' Neurologisch-topische Diagnostik, 8. komplett überarbeitete Auflage, 2003 Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Seite 337-339
- 10 Barch, D.M. et al. (2001) Anterior cingulate cortex and response conflict: effects of response modality and processing domain. *Cereb.Cortex* 11, 837–848
- 11 Beach TG, White CL , Hladik CL, Sabbagh MN, Connor DJ, Shill HA, Sue LI, Sasse J, Bachalakuri J, Henry-Watson J, Akiyama H, Adler CH; The Arizona Parkinson's Disease Consortium; Olfactory bulb alpha-synucleinopathy has high specificity and sensitivity for Lewy body disorders. *Acta Neuropathol.* 2008 Nov 4.
- 12 Berg D, Becker G, Zeiler B, Tucha O, Hofmann E, Preier M, Benz P, Jost W, Reiners K, Lange KW.; Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound. *Neurology.* 1999 Sep 22;53(5):1026-31
- 13 Berg D; Ultrasound in the (premotor) diagnosis of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007;13 Suppl 3:S429-33.
- 14 Berridge KC. The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacology* 2007 (Berl.) 191: 391–431.
- 15 Beyer MK, Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D; A magnetic resonance imaging study of patients with Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia using voxel-based morphometry; *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:254–259
- 16 *Beyer MK, Larsen JP, Aarsland D.;Gray matter atrophy in Parkinson disease with dementia and dementia with Lewy bodies; Neurology. 2007 Aug 21;69(8):747-54.*
- 17 Bodis-Wollner I: Neuropsychological and perceptual deficits in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 2003, 9:S83-S89.
- 18 Bohnen NI, Gedela S; Kuwabara H, Constantine GM, Mathis CA, Studenski S, Robert Y, Moore RY; Selective hyposmia and nigrostriatal dopaminergic denervation in Parkinson's disease; *J Neurol* (2007) 254:84–90

- 19 Botvinick MM, Cohen JD, Carter CS. 2004. Conflict monitoring and anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci.* 8:539-546.
- 20 Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E.; Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease; *Neurobiol Aging* 2003; 24:197–211
- 21 Braak H, Del Tredici K; Nervous system pathology in sporadic Parkinson disease; *Neurology* 2008;70;1916-1925
- 22 Braak H, Ghebremedhin E, Rub U et al. (2004) Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 318: 121–134
- 23 Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Del Tredici K; (2004) Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 318: 121–134
- 24 Braune S, Reinhardt M, Schnitzer R, Riedel A, Luecking CH. Cardiac uptake of [123I] MIBG separates Parkinson's disease from multiple system atrophy. *Neurology* 1999; 53: 1020–1025.
- 25 Brooks DJ, Playford ED, Ibanez V, Sawle GV, Thompson PD, Findley LJ, Marsden CD; Isolated tremor and disruption of the nigrostriatal dopaminergic system: an 18F-dopa PET study. *Neurology.* 1992 Aug;42(8):1554-60
- 26 Brown P, Marsden CD. : What do the basal ganglia do? *Lancet:* 1998 Jun 13;351(9118):1801-4.
- 27 Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL; The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2008 Mar;1124:1-38.
- 28 Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ, Williams ED, O'Brien JT. Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. *Brain.* 2004 Apr;127(Pt 4):791-800.
- 29 C. H. Hawkes u.a.: Is Parkinson's disease a primary olfactory disorder? *Q. J. Med.* 1999 (92) 473-480
- 30 Chua TC, Wen W, Slavin MJ, Sachdev PS; Diffusion tensor imaging in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a review. *Curr Opin Neurol.* 2008 Feb;21(1):83-92
- 31 Cuadra MB, Cammoun L, Butz T, Cuisenaire O, Thiran JP.; Comparison and validation of tissue modelization and statistical classification methods in T1-weighted MR brain images. *IEEE Trans Med Imaging.*; 2005 Dec;24(12):1548-65.
- 32 Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a Review. *American Journal of Psychiatry* 1992; 149: 443–454.
- 33 Cummings JL: Intellectual impairment in Parkinson's disease: Clinical, pathologic, and biochemical correlates. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1988, 1:24-36.
- 34 Damasio AR, Tranel D, Damasio H; Somatic markers and the guidance of behaviour. In: Levin H, Eisenberg H, Benton A (Eds.) *Frontal lobe Function and Dysfunction*; Oxford Univ Press (1991), New York
- 35 Daum RF, Sekinger B, Kopal G, Lang CJG (2000) Riechprüfung mit "sniffin' sticks" zur klinischen Diagnostik des Morbus Parkinson. *Nervenarzt* 71: 643–650
- 36 Deuschl G, Bain P, Brin M; Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee; *Mov Disord.* 1998;13 Suppl 3:2-23.
- 37 DGN Leitlinien 2008 online www.dgn.org
- 38 *Die klinische Manifestation von Morbus Parkinson - Einführung für Mediziner.* Höglinger GU, Gasser T, Oertel WH; *Kompetenznetz Parkinson online*; www.kompetenznetz-parkinson.de/Parkinson/einfuehrung2.html

- 39 Diehl, Kohr Durchführungsanleitung für Statistische Tests, Asanger Roland Verlag; Auflage: 3., unveränd. A. (1987); ISBN-13: 978-3893340316
- 40 Djaldetti R, Shifrin A, Rogowski Z, Sprecher E, Melamed E, Yarnitsky D; Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease. *Neurology* 2004; 62: 2171–2175
- 41 Doty RL, Deems DA, Stellar S (1988) Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology* 38: 1237–1244
- 42 Doty RL, Deems DA, Stellar S.; Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease, stage, or disease duration. *Neurology* 1988;38:1237–1244.
- 43 Doty RL, Deems DA, Stellar S.; Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease, stage, or disease duration. *Neurology* 1988;38:1237–1244
- 44 Dubois B, Pillon B: Cognitive and behavioral aspects of movement disorders. In *Parkinson's disease and movement disorders*; *Annals of General Psychiatry* 2006, 1998:837-858.
- 45 Duchamp-Viret P, Coronas V, Delaleu JC, Moyse E, Duchamp A.; Dopaminergic modulation of mitral cell activity in the frog olfactory bulb: a combined radioligand binding-electrophysiological study. *Neuroscience* 1997;79:203–216.
- 46 Emre M, Cummings JL, Lane RM.; Rivastigmine in dementia associated with Parkinson's disease and Alzheimer's disease: similarities and differences; *J Alzheimers Dis.* 2007 Jul;11(4):509-19
- 47 Fajardo C, Escobar MI, Buriticá E, Arteaga G, Umbarila J, Casanova MF, Pimienta H.; Von Economo neurons are present in the dorsolateral (dysgranular) prefrontal cortex of humans. *Neurosci Lett.* 2008 Apr 25;435(3):215-8.
- 48 Fenelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 2000; 123(Pt 4): 733–745
- 49 Fernandez HH, Crucian GP, Okun MS, Price CC, Bowers D. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: the challenge and the promise. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2005 Mar;1(1):37-50.
- 50 Fitzgerald DB, Drago V, Jeong Y, Chang YL, White KD, Heilman KM; Asymmetrical alien hands in corticobasal degeneration; *Mov Disord.* 2007 Mar 15;22(4):581-4.
- 51 Förstl H; The Lewy body variant of Alzheimer's disease: clinical, pathophysiological and conceptual issues. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1999;249 Suppl 3:64-7.
- 52 Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Frackowiak RSJ (1991) Comparing functional (PET) images: the assessment of significant change. *J Cereb Blood Flow Metab* 11:690–699
- 53 Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JP, Frith CD, Frackowiak RSJ Statistical Parametric Maps in Functional Imaging: A General Linear Approach; *Human Brain Mapping* (1995)2:189-210
- 54 Gaser C;Neue Verfahren zur Analyse von Hirnstruktur mittels Deformationsbasierter Morphometrie.In: *Langzeitverlauf und Langzeittherapie der Schizophrenie* (edited by H.-J. Möller, N. Müller). Springer Verlag, Berlin, pages 117-126, 2004.
- 55 Gerlach M, Reichmann H, Riederer P; *Die Parkinson-Krankheit; Grundlagen, Klinik und Therapie*; Vierte korrigierte und erweiterte Auflage / Springer 2007
- 56 Girault JA, Greengard P; The neurobiology of dopamine signaling. *Arch. Neurol.* 2004 May;61(5):641-4.

- 57 Giuffrida R, Vingerhoets FJ, Bogousslavsky J, Ghika J.; Pain in Parkinson's disease; *Rev Neurol (Paris)*. 2005 Apr;161(4):407-18.
- 58 Goetz CG, Stebbins GT. Risk factors for nursing home placement in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1993; 43: 2227–2229.
- 59 Goetz CG, Vogel C, Tanner CM, Stebbins GT. Early dopaminergic drug-induced hallucinations in parkinsonian patients. *Neurology* 1998; 51: 811–814.
- 60 Gorwood P Neurobiological mechanisms of anhedonia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10(3):291-9
- 61 Hauber W, Sommer S; Prefrontostriatal Circuitry Regulates Effort-Related Decision Making. *Cereb Cortex*. 2009 Jan 8.
- 62 Hawkes C; Selective anosmia in Parkinson's disease?; *The Lancet* 1993; Volume 341; Issue 8842; Pages 435 - 436
- 63 Hawkes CH, Shephard BC Selective anosmia in Parkinson's disease? *Lancet* 341(1993): 435–436
- 64 Hawkes CH, Shephard BC, Daniel SE.; Is Parkinson's disease a primary olfactory disorder?; *QJM*. 1999 Aug;92(8):473-80
- 65 Hawkes CH, Shephard BC, Daniel SE; Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psych* 62 (1997): 436–446
- 66 Herting B, Bietenbeck S, Scholz K, Hähner A, Hummel T, Reichmann H.; *Riechstörungen bei Morbus Parkinson; Nervenarzt*. 2008 Feb;79(2):175-84.
- 67 Herting B, Schulze S, Reichmann H et al. (2007) A longitudinal study of olfactory function in patients with Idiopathic Parkinson's disease; *J Neurol*. 2008 Mar;255(3):367-70.
- 68 Hietanen M, Teräväinen H: The effect of age of disease onset on neuropsychological performance in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988, 51:244-249.
- 69 Hilker R, Thomas AV, Klein JC, Weisenbach S, Kalbe E, Burghaus L, Jacobs AH, Herholz K, Heiss WD; *Dementia in Parkinson disease: functional imaging of cholinergic and dopaminergic pathways; Neurology*. 2005 Dec 13;65(11):1716-22.
- 70 Hopfinger JB, Büchel C, Holmes AP, Friston KJ (2000) Study of analysis parameters that influence the sensitivity of event-related fMRI analyses. *Neuroimage* 11:326–33
- 71 Horimoto Y, Matsumoto M, Akatsu H, et al. Autonomic dysfunctions in dementia with Lewy bodies. *Journal of Neurology* 2003; 250: 530–533.
- 72 Hornykiewicz, O. & S.J. Kish. 1986. Biochemical pathophysiology of Parkinson's disease. *Adv. Neurol*. 45: 19–34.
- 73 Hudry J, Thobois S, Broussolle E et al. (2003) Evidence for deficiencies in perceptual and semantic olfactory processes in Parkinson's disease. *Chem Senses* 28: 537–543
- 74 Hufschmidt A, Lücking CH (Hrsg.); *Neurologie compact für Klinik und Praxis*, 4., akt. & erweitert. Aufl.; Thieme Verlag 2006, ISBN: 9783131171948
- 75 Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ The clinical features of Parkinson's disease in 100 histologically proven cases. *Adv Neurol* 60 (1993): 595–599
- 76 Huisman E, Uylings H, Hoogland P, A 100% Increase of Dopaminergic Cells in the olfactory Bulb may explain Hyposmia in Parkinson's Disease; *Movement Disorders*, Vol. 19, No. 6, 2004; 687-91
- 77 Huisman E, Uylings HB, Hoogland PV (2004) A 100% increase of dopaminergic cells in the olfactory bulb may explain hyposmia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 19: 687–692

- 78 Hummel T (1999) Olfactory evoked potentials as a tool to measure progression of Parkinson's disease. In: Chase T, Bedard P (eds) Focus on medicine vol 14 – new developments in the drug therapy of Parkinson's disease. Blackwell Science, Oxford, pp 47–53
- 79 Hummel T, Sekinger B, Wolf SR et al. (1997) „Sniffin' sticks“: olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses* 22: 39–52
- 80 Jankovic J, McDermott M, Carter J, Gauthier S, Goetz C, Golbe L, Huber S, Koller W, Olanow C, Shoulson I, et al.; Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group; *Neurology*. 1990 Oct;40(10):1529-34
- 81 Jankovic J, Schwartz KS, Ondo W.; Re-emergent tremor of Parkinson's disease.; *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999 Nov;67(5):646-50.
- 82 Jankovic J; Parkinson's disease and movement disorders: moving forward; *Lancet Neurol*. 2008 Jan;7(1):9-11
- 83 Jankovic J; Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Apr;79(4):368-76.
- 84 Jellinger KA; Post mortem studies in Parkinson's disease - is it possible to detect brain areas for specific symptoms? *J Neural Transm Suppl*. 1999;56:1-29;
- 85 Karnath HO, Thier P. *Neuropsychologie*, 2. Aufl., 2006, Springer Verlag
- 86 Katzenschlager R, Zijlmans J, Evans A, Watt H, Lees AJ (2004) Olfactory function distinguishes vascular parkinsonism from Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:1749–1752
- 87 Kiebel SJ, Holmes AP; The general linear model in: *Human Brain Function*; 2nd. Edition; ED Richard S. J. Frackowiak, Karl Friston, und Christopher Frith; Acedemic Press (Dezember 2003) Section Editors: J Ashburner; K Friston; W Penny
- 88 Kieburtz K. Therapeutic strategies to prevent motor complications in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2008 Aug;255 Suppl 4:42-5.
- 89 Knight RG: The neuropsychology of degenerative brain diseases. Hillsdale, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates; 1992
- 90 Kobal, G., Hummel, T., Sekinger, B., Barz, S., Roscher, S. & Wolf, S. (1996). "Sniffin' Sticks": screening of olfactory performance. *Rhinology*, 34, 222–226.
- 91 Koller WC, Huber SJ; Tremor disorders of aging: diagnosis and management. *Geriatrics*. 1989 May;44(5):33-6, 41
- 92 Kuopio AM, Marttila RJ, Helenius H, Rinne UK; Changing epidemiology of Parkinson's disease in southwestern Finland; *Neurology*. 1999 Jan 15;52(2):302-8
- 93 Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2008 online <http://www.dgn.org/leitlinien-der-dgn-2008-96.html>
- 94 Lerner A, Bagic A.; Olfactory pathogenesis of idiopathic Parkinson Disease revisited; *Mov Disord*. 2008; April 28;23(8):1076-84
- 95 Levy G, Louis ED, Cote L, Perez M, Mejia-Santana H, Andrews H, Harris J, Waters C, Ford B, Frucht S, Fahn S, Marder K.; Contribution of aging to the severity of different motor signs in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2005 Mar;62(3):467-72.
- 96 Lezak MD, Howieson DB, Loring DW - *Neuropsychological Assessment* (2004) 4th Edition New York: Oxford University Press

- 97 Lim SY, Evans AH, Miyasaki JM: Impulse control and related disorders in Parkinson's disease: review. *Ann N Y Acad Sci.* 2008 Oct;1142:85-107.
- 98 Liu Z, Martin LJ. Olfactory bulb core is a rich source of neural progenitor and stem cells in adult rodent and human. *J Comp Neurol.* 2003 May 12;459(4):368-91.
- 99 Magalhaes M, Wenning GK, Daniel SE, Quinn NP. Autonomic dysfunction in pathologically confirmed multiple system atrophy and idiopathic Parkinson's disease—a retrospective comparison. *Acta Neurologica Scandinavica* 1995; 91: 98–102
- 100 Marinus J, Visser M, Verwey NA, Verhey FR, Middelkoop HA, Stiggelbout AM, van Hilten JJ: Assessment of cognition in Parkinson's disease. *Neurology* 2003, 61:1222-1228.
- 101 Marsden CD; Neuromelanin and Parkinson's disease; *J Neural Transm Suppl.* 1983;19:121-41.
- 102 Marsh L. Neuropsychiatric aspects of Parkinson's disease. *Psychosomatics.* 2000 Jan-Feb;41(1):15-23
- 103 Maurer C, Mergner T, Peterka RJ. Abnormal resonance behavior of the postural control loop in Parkinson's disease. *Exp Brain Res.* 2004 Aug;157(3):369-76
- 104 Mayeux R, Denaro J, Hemenegildo N, Marder K, Tang MX, Cote LJ, Stern Y: A population-based investigation of Parkinson's disease with and without dementia. Relationship to age and gender. *Arch Neurol* 1992, 49:492-497.
- 105 Menza, M. 2000. The personality associated with Parkinson's disease. *Curr. Psychiatry Rep.* 2: 421– 426.
- 106 Mindham RH. The place of dementia in Parkinson's disease: A methodologic saga. *Advances in Neurology* 1999, 80:403-408.
- 107 Müller A, Abolmaali N, Hakimi AR et al. (2005) Olfactory bulb volumes in patients with idiopathic Parkinson's disease – a pilot study. *J Neural Transm* 112: 1363–1370
- 108 Moessnang C, Functional MRI Investigation of olfactory impairment in patients with Parkinson's Disease. Diplomarbeit. Institut fuer Psychologie. Universität Regensburg
- 109 Müller A, Abolmaali N, Hakimi AR et al. (2005) Olfactory bulb volumes in patients with idiopathic Parkinson's disease – a pilot study. *J Neural Transm* 112: 1363–1370
- 110 Müller A, Reichmann H, Livermore A Hummel T; Olfactory function in idiopathic Parkinson's disease (IPD): results from cross-sectional studies in IPD patients and long-term follow-up of de-novo IPD patients *Journal of Neural Transmission*; Volume 109, Numbers 5-6 / Mai 2002; Page 805-811
- 111 Mutch WJ, Dingwall-Fordyce I, Downie AW, Paterson JG, Roy SK. Parkinson's disease in a Scottish city. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986 Feb 22;292(6519):534-6.
- 112 Mutch WJ, Strudwick A, Roy SK, Downie AW. Parkinson's disease: disability, review, and management. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986 Sep 13;293(6548):675-7.
- 113 Nagano-Saito A, Washimi Y, Arahata Y, Kachi T, Lerch JP, Evans AC, Dagher A, Ito K. Cerebral atrophy and its relation to cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology.* 2005 Jan 25;64(2):224-9
- 114 Ortega-Perez I, Murray K, Lledo PM. The how and why of adult neurogenesis. *J Mol Histol.* 2007 Dec;38(6):555-62.
- 115 Paviour DC, Surtees RA, Lees AJ; Diagnostic considerations in juvenile parkinsonism. *Mov Disord.* 2004 Feb;19(2):123-35.

- 116 Pearce RK, Hawkes CH, Daniel SE (1995) The anterior olfactory nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord* 10(3): 283–287
- 117 Peralta C, Werner P, Holl B, et al. Parkinsonism following striatal infarcts: incidence in a prospective stroke unit cohort. *Journal of Neural Transmission* 2004; 111: 1473– 1483
- 118 Perry EK, McKeith I, Thompson P, Marshall E, Kerwin J, Jabeen S, Edwardson JA, Ince P, Blessed G, Irving D, et al. Topography, extent, and clinical relevance of neurochemical deficits in dementia of Lewy body type, Parkinson's disease, and Alzheimer's disease; *Ann N Y Acad Sci* . (1991) 640:197–202
- 119 Phillips JG, Schiffter T, Nicholls ME, Bradshaw JL, Iansek R, Saling LL; Does old age or Parkinson's disease cause bradyphrenia? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1999 Aug;54(8):M404-9
- 120 Pirozzolo FJ, Hansch EC, Mortimer JA, Webster DD, Kuskowski MA: Dementia in Parkinson's disease: a neuropsychological analysis. *Brain Cogn* 1982, 1:71-83.
- 121 Poewe W. Psychosis in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2003; 18(Suppl. 6): S80–S87.
- 122 Poewe W. When a Parkinson's disease patient starts to hallucinate. *Pract Neurol*. 2008 Aug;8(4):238-41
- 123 Poewe W; Non-motor symptoms in Parkinson's disease; *Eur J Neurol*. 2008 Apr;15 Suppl 1:14-20
- 124 Potagas C, Papageorgiou S. Phenomenology and management of cognitive and behavioral disorders in Parkinson's disease. Rise and logic of dementia in Parkinson's disease; *Annals of General Psychiatry* 2006, 5:12
- 125 Price S, Paviour D, Scahill R, Stevens J, Rossor M, Lees A, Fox N. Voxel-based morphometry detects patterns of atrophy that help differentiate progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *Neuroimage*. 2004 Oct;23(2):663-9.
- 126 Probst A, Bloch A, Tolnay T; New insights into the pathology of Parkinson's disease: does the peripheral autonomic system become central? *European Journal of Neurology* 2008, 15 (Suppl. 1): 1–4
- 127 Prosiegel M.; Welche Rolle spielt der insuläre Kortex beim Schlucken? *Nervenheilkunde* 2008 27 5: 390-393.
- 128 Puche AC, Baker H, Olfactory cell derivation and migration *J Mol Histol*. 2007 Dec;38(6): 513-515. Published online: 19. September 2007
- 129 Quinn NP; Classification of fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Neurology*. 1998 Aug;51(2 Suppl 2):S25-9.
- 130 Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *New England Journal of Medicine* 2000; 342: 1484–1491.
- 131 Reimold M, Slifstein M, Heinz A, Mueller-Schauenburg W, Bares R; Effect of spatial smoothing on t-maps: arguments for going back from t-maps to masked contrast images. *J Cereb Blood Flow Metab* (2006)26:751–759
- 132 Rosenfeld A, Kak AC (1982) *Digital Picture Processing*. New York: Academic Press
- 133 Roth J, Radil T, Ruzicka E et al. (1998) Apomorphine does not influence olfactory thresholds in Parkinson's disease. *Funct Neurol* 13: 99–103

- 134 Rudow G, O'Brien R, Savonenko AV, Resnick SM, Zonderman AB, Pletnikova O, Marsh L, Dawson TM, Crain BJ, West MJ, Troncoso JC, Morphometry of the human substantia nigra in ageing and Parkinson's disease; *Acta Neuropathol.* 2008 Apr;115(4):461-70.
- 135 Seeley WW, Allman JM, Carlin DA, Crawford RK, Macedo MN, Greicius MD, Dearmond SJ, Miller BL; Divergent social functioning in behavioral variant frontotemporal dementia and Alzheimer disease: reciprocal networks and neuronal evolution.; *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2007 Oct-Dec;21(4):S50-7
- 136 Senard JM, Rai S, Lapeyre-Mestre M, et al. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1997; 63: 584–589.
- 137 Summerfield C, Junqué C, Tolosa E, Salgado-Pineda P, Gómez-Ansón B, Martí MJ, Pastor P, Ramírez-Ruiz B, Mercader J. Structural brain changes in Parkinson disease with dementia: a voxel-based morphometry study. *Arch Neurol.* 2005 Feb;62(2):281-5.
- 138 Tandberg E, Larsen JP, Aarsland D, Cummings JL. The occurrence of depression in Parkinson's disease. A community-based study. *Archives of Neurology* 1996; 53: 175–9.
- 139 Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K; A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1998 Nov;13(6):895-9
- 140 Tanner CM, Aston DA (2000) Epidemiology of Parkinson's disease and akinetic syndromes. *Curr Opin Neurol* 13:427–430
- 141 Thacker NA; A Critical Analysis of Voxel Based Morphometry (VBM); Last updated 29 / 8 / 2005; Imaging Science and Biomedical Engineering Division, Medical School, University of Manchester
- 142 Tomiyama M, Mori F, Kimura T, Ichinohe N, Wakabayashi K, Matsunaga M, Baba M. Hypertrophy of medial globus pallidus and substantia nigra reticulata in 6-hydroxy-dopamine-lesioned rats treated with L-DOPA: implication for L-DOPA-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *Neuropathology.* 2004 Dec;24(4):290-5.
- 143 Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, Nelson LM; Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity.; *Am J Epidemiol.* 2003 Jun 1;157(11):1015-22.
- 144 Wenning GK, Scherfler C, Granata R, et al. Time course of symptomatic orthostatic hypotension and urinary incontinence in patients with postmortem confirmed parkinsonian syndromes: a clinicopathological study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1999; 67: 620– 623.
- 145 Whitwell JL, Josephs KA, Murray ME, Kantarci K, Przybelski SA, Weigand SD, Vemuri P, Senjem ML, Parisi JE, Knopman DS, Boeve BF, Petersen RC, Dickson DW, Jack CR Jr. MRI correlates of neurofibrillary tangle pathology at autopsy: a voxel-based morphometry study. *Neurology.* 2008 Sep 2;71(10):743-9.
- 146 Wolters EC, Francot C, Bergmans P, Winogrodzka A, Booij J, Berendse HW, Stoof JC.; Preclinical (premotor) Parkinson's disease; *J Neurol.* 2000 Apr;247 Suppl 2:II103-9;
- 147 Wolters EC, van der Werf YD, van den Heuvel OA. Parkinson's disease-related disorders in the impulsive-compulsive spectrum. *J Neurol.* 2008 Sep;255 Suppl 5:48-56.
- 148 Worsley KJ, Marrett S, Neelin P, Evans AC (1996) Searching scale space for activation in PET images. *Hum Brain Mapping* 4:74–90.
- 149 Worsley, K. J., Marrett, S., Neelin, P., Vandal, A. C., Friston, J. J., Evans, A. C. 1996. A unified statistical approach for determining significant voxels in images of cerebral activation. *Hum. Brain Mapp.* 4:58–73.
- 150 Wright IC, McGuire PK, Poline JB et al; A voxel-based method for the statistical analysis of gray and white matter density applied to schizophrenia; *Neuroimage* 1995; 2: 244-252

- 151 Zecca L, Berg D, Arzberger T, Ruprecht P, Rausch WD, Musicco M, Tampellini D, Riederer P, Gerlach M, Becker G.; In vivo detection of iron and neuromelanin by transcranial sonography: a new approach for early detection of substantia nigra damage; *Mov Disord*. 2005 Oct;20(10):1278-85.

Danksagung:

Mein Dank gilt zunächst einmal Prof. Dr. Mark W. Greenlee, der die Idee zu diesem Projekt hatte und die Weichen für das Zustandekommen gestellt hat, und Herrn Prof. Dr. U. Bogdahn; aus der von ihm geleiteten Neurologische Universitätsklinik kamen die untersuchten Patienten. Carolin Mößnang, PD Dr. Farsin Hamzai und Volkmar Glauche, auch Euch danke ich auf das Herzlichste. Ohne Eure Hilfe und Eure Ideen hätte alles wohl weit länger gedauert und es wäre vielleicht auch nicht zu einer solch dezidierten inhaltlichen Aussage gekommen. Manchmal sieht man ja, ohne zu erkennen...