

Aus der Klinik für Neurologie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Th. Münte

Transkranielle Sonographie bei Patienten mit primärer Dystonie

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck

– Aus der Medizinischen Fakultät –

vorgelegt von
Charlotte Kötter
aus Bünde

Lübeck 2010

Erklärung

Ich versichere, die vorliegende Arbeit selbstständig und nur unter Benutzung der angegebenen Hilfsmittel angefertigt zu haben.

Lübeck, den 25.10.2010

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Johann Hagenah

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Uwe Kehler

Tag der mündlichen Prüfung: 29.03.2011

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 29.03.2011

gez. Prof. Dr. med. Fritz Hohagen

– Senatsausschussvorsitzender Medizin –

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	vii
Tabellenverzeichnis	viii
1. Einleitung	1
1.1. Dystonie	1
1.1.1. Definition	1
1.1.2. Klassifikation	1
1.1.2.1. Zervikale Dystonie	2
1.1.2.2. Blepharospasmus	3
1.1.3. Ätiologie und Diagnostik	3
1.1.3.1. Primäre Dystonien	3
1.1.3.2. Sekundäre Dystonien	5
1.2. Transkranielle Sonographie	6
1.2.1. Einführung	6
1.2.2. Diagnostik von Bewegungsstörungen	6
1.2.3. Transkranielle Sonographie und Dystonien	7
1.3. Ziel dieser Arbeit	7
2. Material und Methoden	8
2.1. Rahmenbedingungen	8
2.2. Rekrutierung	8
2.2.1. Patienten	8
2.2.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien	8
2.2.2. Kontrollpersonen	9
2.3. Untersuchung	9
2.3.1. Technische Grundlagen	9
2.3.1.1. B-Bild-Sonographie	9
2.3.1.2. Transkranielle Sonographie	10
2.3.1.3. Gerätetechnik	10
2.3.2. Ablauf	11
2.4. Auswertung des Bildmaterials	12
2.4.0.1. Basalganglien	14

Inhaltsverzeichnis

2.4.0.2.	Substantia nigra	14
2.4.0.3.	3. Ventrikel	16
2.4.0.4.	Reliabilitätsprüfung	16
2.5.	Statistische Analyse	16
3.	Ergebnisse	18
3.1.	Basisdaten	18
3.2.	Echogenität der Basalganglien	19
3.2.1.	Nucleus lentiformis	19
3.2.2.	Nucleus caudatus	21
3.2.3.	Thalamus	22
3.2.4.	Substantia nigra	23
3.2.5.	Untergruppen der Dystonie im Vergleich	23
3.2.5.1.	Echogenität der Basalganglien in der Kontrollgruppe	24
3.2.6.	Globaler Vergleich Dystoniekpatienten vs. Kontrollgruppe	25
3.3.	Ventrikelweite bei Dystoniekpatienten	25
3.4.	Die Interraterreliabilität	26
4.	Diskussion	28
4.1.	Ergebnisse und Kontext	28
4.1.1.	Echogenität der Basalganglien der mesencephalen Ebene bei Dystoniekpatienten	28
4.1.1.1.	Ergebnisse	28
4.1.1.2.	Kontext	28
4.1.2.	Sonographisches Signalverhalten der Substantia nigra bei Dystoniekpatienten	31
4.1.2.1.	Ergebnisse	31
4.1.2.2.	Kontext	31
4.1.3.	Veränderung der Ventrikelweite bei Dystoniekpatienten	32
4.1.3.1.	Ergebnisse	32
4.1.3.2.	Kontext	32
4.1.4.	Transkranielle Sonographie bei anderen Bewegungsstörungen	32
4.1.5.	Pathophysiologische Erklärungsmodelle vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse	35
4.2.	Stärken und Schwächen dieser Studie	36
4.3.	Implikationen für die Forschung	37
4.4.	Implikationen für die Praxis	38
5.	Zusammenfassung	39

Inhaltsverzeichnis

Literaturverzeichnis	41
A. Abkürzungsverzeichnis	48
B. Einverständniserklärung	50
C. Aufklärungsbogen	51
D. Studienprotokoll	53
E. Danksagung	57
F. Publikationsliste	58

Abbildungsverzeichnis

1.	Sonographische Darstellung des Hirnstamms	11
2.	Sonographische Darstellung der Thalamusebene	12
3.	Grauwert-Anatomie des Diencephalons	13
4.	keine verstärkte Echogenität des Nucleus lentiformis	14
5.	Leicht vermehrte Echogenität des Nucleus lentiformis	15
6.	Kalkhelle Echogenität des Nucleus lentiformis	15
7.	Prozentualer Anteil an kalkhellen Echogenitäten des Nucleus lentiformis	20
8.	Leicht vermehrte Echogenität des Nucleus caudatus	21
9.	Leicht vermehrte Echogenität des Thalamus	22
10.	Zusammenhang zwischen Ausprägungsgrad der zervikalen Dystonie und Ventrikelweite	26
11.	Studien 1996 und 2006 im Vergleich	29

Tabellenverzeichnis

1.	Durchschnittsalter und Geschlecht in den verschiedenen Gruppen . . .	18
2.	Echogenität des Nucleus lentiformis	20
3.	Echogenität des Nucleus caudatus	22
4.	Durchschnittliche Fläche der Echogenität der Substantia nigra	23
5.	Häufigkeit vermehrter Echogenitäten bei Patienten und Probanden . .	24
6.	Familienanamnese hinsichtlich Dystonieerkrankungen oder anderer Bewegungstörungen (BS)	25
7.	Mittlere Weite des dritten Ventrikels bei den Untergruppen der Dystonie	26

1. Einleitung

1.1. Dystonie

1.1.1. Definition

Der Begriff Dystonie geht auf eine Publikation von Oppenheim 1911 zurück, in welcher er ein Syndrom, welches er keiner bekannten Bewegungsstörung zuordnen konnte, als *Dystonia musculorum deformans* bezeichnete (Sandyk und Bamford, 1988). Dystonien sind durch abnorme Körperhaltungen gekennzeichnet. Charakteristisch für sie sind mehr oder weniger lang anhaltende, unwillkürliche, tonische Kontraktionen einzelner Muskeln oder von Muskelgruppen. Daraus resultiert ein gestörtes Gleichgewicht zwischen Spannung und Erschlaffung der Agonisten bzw. Antagonisten. Die Prävalenz der Dystonien liegt bei 40 pro 100000 Einwohner (Castelon Konkiewitz u. a., 2002). Pathophysiologisch liegt den Dystonien eine Störung neuronaler Regelkreise zu Grunde, wobei eine Funktionsstörung in den Basalganglien eine wesentliche Rolle spielen dürfte. Wegen mangelndem Nachweis von Ursachen zählten Dystonien lange Zeit zu den psychiatrischen Erkrankungen, was durch Stigmatisierung und frustrane Therapieversuche mit einer hohen psychischen Belastung für den Patienten verbunden war.

1.1.2. Klassifikation

Dystonien lassen sich nach Erkrankungsalter, Ätiologie und nach dem Verteilungsmuster einteilen:

- Nach dem **Erkrankungsalter** unterscheidet man zwischen
 - infantiler (0-12 Jahre),
 - juveniler (13-20 Jahre) und
 - adulter (>20 Jahre) Dystonie.
- Nach der **Ätiologie** lässt sie sich einteilen in
 - primäre (hereditäre und sporadische) und

1. Einleitung

- sekundäre Formen (degenerative, perinatale, entzündliche, traumatische, vaskuläre oder metabolische Ursachen einer Dysfunktion der Stammganglien).
- Nach dem **Verteilungsmuster** der Bewegungsstörung unterscheidet man zwischen
 1. generalisierter Dystonie (den ganze Körper betreffend),
 2. fokaler Dystonie (auf einzelne Muskelgruppen beschränkt),
 3. segmentaler Dystonie (Erstreckung der Dystonie auf benachbarte Körperregionen),
 4. multifokaler Dystonie (mindestens zwei voneinander entfernte Körperregionen betroffen) und
 5. Hemidystonie (eine Körperhälfte betroffen).

Im Folgenden wird auf die beiden häufigsten fokalen Dystonien eingegangen, welche für die vorliegende Arbeit von größter Relevanz sind.

1.1.2.1. Zervikale Dystonie

Mit einer Prävalenz von 5,4 pro 100.000 Einwohner in Deutschland (Castelon Konkiewitz u. a., 2002) ist die zervikale Dystonie die häufigste fokale Dystonie. Sie betrifft häufig Frauen (w:m=1,5-3:1) im mittleren Alter (mittleres Erkrankungsalter 45 Jahre) (Castelon Konkiewitz u. a., 2002; Nutt u. a., 1988). Die zervikale Dystonie ist durch gerichtete, tonische oder phasische Spasmen der Hals- und Nackenmuskulatur gekennzeichnet. Daraus ergibt sich eine abnorme Haltung des Kopfes und der Schulter-Nacken-Region, wobei das klinische Bild der unwillkürlichen Bewegungen sehr variabel ist. Begleitend kommen oft tremorartige Wackelbewegungen bzw. Zuckungen des Kopfes und der Schulter sowie ein tonischer Schulterhochstand vor. Klinisch unterscheidet man zwischen:

- Torticollis (Drehung des Kopfes zu einer Seite),
- Laterocollis (Kopfneigung zur Seite),
- Anterocollis (Kopfneigung nach vorne),
- Retrocollis (Kopfneigung nach hinten).

Häufigste Form ist der Torticollis spasmodicus (48%) (Laskawi und Roggenkämper, 1999), bei dem der Kopf unwillkürlich und oft schmerzhaft zur Seite gedreht wird (Nase und Kinn drehen sich um eine longitudinale Achse in Richtung einer Schulter). Die zervikale Dystonie ist häufig mit anderen fokalen Dystonien, wie der spasmodischen

1. Einleitung

Dysphonie, der oromandibulären- oder pharyngealen Dystonie vergesellschaftet. Sekundäre Komplikationen wie Kyphoskoliosen, Arthrosen und zervikale Schmerzsyndrome sind nicht selten. Meistens verläuft die Erkrankung chronisch.

1.1.2.2. Blepharospasmus

Als Blepharospasmus (Syn.: idiopathischer/essentieller Blepharospasmus) wird ein bilateraler Lidkrampf, der meist im mittleren und höheren Lebensalter (mittleres Erkrankungsalter ca. 56 Jahre) auftritt, bezeichnet. Mit einer Prävalenz von 3,1 pro 100.000 Einwohner in Deutschland (Castelon Konkiewitz u. a., 2002) ist er die zweithäufigste fokale Dystonie. Frauen sind häufiger betroffen als Männer (w:m=1,8:1). Unwillkürliche Kontraktionen der Schließmuskeln (meistens der *Musculus orbicularis oculi*) der Augen äußern sich durch tonische Anspannung oder klonischen Spasmus der Lider. Dies kann minutenlang anhalten. Häufig wird der Lidkrampf durch helles Licht und Luftzug verstärkt, weswegen einige Patienten zum Schutz Sonnenbrillen tragen. Ähnlich wie bei anderen Dystonieformen gelingt es manchen Patienten die Symptome durch so genannte „Kunstgriffe“ oder „gestes antagoniques“ (Syn.: „sensory tricks“) zu verbessern, indem sie beispielsweise die Augenbrauen mit ihrem Zeigefinger berühren. Die Erkrankung lässt sich in drei große Gruppen einteilen:

- klassischer Blepharospasmus (intermittierender bis anhaltender kräftiger Lidschluss),
- tonischer Blepharospasmus (tonische Dauerkontraktion, die zur anhaltenden Lidspaltenverengung führt),
- Lidöffnungsinhibitortyp (gehemmte Lidöffnung durch Krampf des *M. frontalis*, der *M. orbicularis oculi* ist kaum beteiligt).

Bei zwei Dritteln aller Patienten mit einem idiopathischen Blepharospasmus beobachtet man zusätzlich dystone Erscheinungen der Gesichtsmuskulatur, des Mundes und des Kiefers (oromandibuläre Dystonie). Die Kombination aus Blepharospasmus und oromandibulärer Dystonie wird auch Meige-Syndrom genannt und ist ein Beispiel für die segmentale Dystonie (siehe oben).

1.1.3. Ätiologie und Diagnostik

1.1.3.1. Primäre Dystonien

Die Ursachen der primären Dystonie (Syn.: idiopathische Dystonie) sind weitgehend ungeklärt. Die Diagnose erfolgt klinisch und erfordert ein umfangreiches Spektrum an

1. Einleitung

Untersuchungen, um eine sekundäre Ursache auszuschließen. Die aktuell empfohlene Diagnostik ist auf der Internetseite der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen Fachgesellschaften (AWMF)¹ veröffentlicht. In seltenen Fällen kann eine genetische Ursache der Dystonie nachgewiesen werden. Gegenwärtig sind 16 verschiedene genetisch bedingte primäre Dystonieformen (DYT1 bis DYT16) bekannt (Klein, 2002, 2008).

Bis heute wurden nur in vereinzelten Fällen histopathologische Veränderungen von Hirngewebe bei Dystoniepatienten beschrieben. Bei einem 29jährigen Patienten mit generalisierter primärer Dystonie wurden zahlreiche Neurofibrillen und ein leichter Zelluntergang im Locus coeruleus festgestellt. Hirngewebe eines 68jährigen Patienten mit einem Meige-Syndrom wies einen ausgeprägten Zelluntergang in einigen Kerngebieten des Hirnstamms auf (Pars compacta der Substantia nigra (SN), Locus coeruleus, Raphe-Kerne, Nucleus pedunculopontinus) (Zweig u. a., 1988). 1992 wurde ein ausgedehnter Zelluntergang im Putamen und im Nucleus caudatus (NC) bei einem Patienten mit schwerer generalisierter Dystonie beschrieben (Gibb u. a., 1992). Bei anderen Studien an Patienten mit generalisierter oder fokaler Dystonie konnte keine dieser Anomalien gezeigt werden (Hornykiewicz u. a., 1986; Bhatia u. a., 1993).

1999 wurde bei drei verstorbenen Patienten mit idiopathischer Dystonie ein erhöhter Gehalt an Kupfer im Pallidum und im Putamen, sowie eine leichte Erhöhung der Mangankonzentration im Thalamus und im Putamen nachgewiesen (Becker u. a., 1999). Eine Erklärung hierfür sollte eine Verminderung des Menke-Kupfertransportproteins und des Coeruloplasmins im Nucleus lentiformis (NL) liefern (Untersuchung ebenfalls an drei Dystoniefällen) (Berg u. a., 2000). Insgesamt existieren bis heute hinsichtlich der Histopathologie weder einheitliche Ergebnisse aus kleineren Studien, noch Studien mit größeren Fallzahlen. Somit können noch keine allgemeinen Aussagen über die Gewebepathologie bei Dystoniepatienten getroffen werden.

Anhand der craniellen Computertomographie (CCT) konnten bisher keine pathomorphologische Auffälligkeiten dargestellt werden (Hanko u. a., 1992), und mit der Magnetresonanztomographie (MRT) wurden nur in vereinzelten Fällen strukturelle Veränderungen der Basalganglien festgestellt (Hanko u. a., 1992; Becker u. a., 1997). Hier zeigten sich bei Patienten mit zervikaler Dystonie verlängerte T2-Relaxationszeiten des Putamens und des Pallidums als Hinweis auf eine strukturelle Veränderung, z.B. Gliose (Schneider u. a., 1994).

Mit einigen funktionell bildgebenden Verfahren gelang es, Veränderungen im Bereich der Basalganglien darzustellen. Anhand von Untersuchungen mit der Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) wurde die Dichte an Dopamin D2-Rezeptoren im

¹www.leitlinien.de, zuletzt überprüft am 18. April 2011

1. Einleitung

Striatum gemessen. Es zeigte sich eine verminderte D2-Rezeptor-Dichte an postsynaptischen Interneuronen des Striatums bei Patienten mit primärer zervikaler Dystonie. Dies ist ein Hinweis auf eine Störung der extrapyramidalen Leitungsbahnen mit einer Enthemmung der thalamokortikalen Erregung als Folge (Naumann u. a., 1998; Hierholzer u. a., 1994; Perlmutter u. a., 1997). Die verminderte D2-Rezeptordichte scheint jedoch nur bei bestimmten Untergruppen der Dystonie, wie beispielsweise bei DYT1-Trägern vorzukommen (Bohnen und Frey, 2003; Asanuma u. a., 2005).

In einer weiteren Studie mit SPECT wurde eine verminderte Dichte von cholinergen Interneuronen im Striatum gemessen; ein weiterer Hinweis auf eine funktionelle Störung dieser Hirnregion (Albin u. a., 2003). Anhand von Positronenemissionstomographie (PET) wurde in einigen Studien der Glucosemetabolismus bestimmter Hirnregionen dargestellt. So wurde bei DYT1-Trägern ein gesteigerter Glucosestoffwechsel des NL, des Kleinhirns und des supplementär motorischen Kortex festgestellt. Bei Patienten mit Blepharospasmus zeigte sich ein veränderter Glucosestoffwechsel im Bereich des Kleinhirns und der Pons (Hutchinson u. a., 2000). Bei Patienten mit zervikaler Dystonie konnte 1996 ein gesteigerter Metabolismus in den Basalganglien, dem Thalamus, dem prämotorischen Kortex und im Kleinhirn nachgewiesen werden (Galardi u. a., 1996), sowie 1997 beidseits im NL. Ein Zusammenhang mit dem Ausprägungsgrad, der betroffenen Seite und der Krankheitsdauer zeigte sich hier nicht (Perlmutter u. a., 1997).

1.1.3.2. Sekundäre Dystonien

Sekundäre (symptomatische) Dystonien werden meist durch Läsionen in den Basalganglien verursacht (Naumann u. a., 1996). Sie können stoffwechselbedingt (z.B. aufgrund durch Morbus Wilson bedingter Kupferablagerungen), medikamentöser, ischämischer, traumatischer, entzündlicher, vaskulärer oder degenerativer Genese sein. Die Diagnose ergibt sich vor allem durch eine ausführliche Anamnese und das Erkennen bestimmter Bewegungsmuster. Zusätzliche neurologische Symptome wie Paresen, Pyramidenbahnzeichen, Ataxie oder kognitive Leistungseinbußen und das Auftreten von dystonen Symptomen im Kindes- oder Jugendalter weisen auf eine dieser Formen der Dystonie hin.

1.2. Transkranielle Sonographie

1.2.1. Einführung

Die Sonographie wurde 1942 als diagnostisches Instrument eingeführt und gewann seitdem in der Medizin zunehmend an Bedeutung. In vielen Fachbereichen gehört sie inzwischen zur Routinediagnostik. Sie bietet im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren (wie z.B. der Computertomographie (CT)) den Vorteil, das Körperinnere in Echtzeit, nicht-invasiv und ohne Strahlenbelastung darzustellen, und ist zudem schnell zugänglich, am Patientenbett durchführbar, wenig aufwändig, relativ kostengünstig und beliebig oft wiederholbar. Die Sonographie kann sowohl morphologische als auch funktionelle Informationen liefern (Baumgartner, 1999).

1942 gelang es dem Neurologen Karl T. Dussik erstmals, eindimensionale Bilder von Hirnstrukturen mittels der Sonographie darzustellen. In der Neurologie konnte sich die Sonographie jedoch zur Untersuchung des Gehirns wegen schlechter Bildqualität und dadurch mangelnder Aussagekraft, vor allem im Vergleich zur 1972 eingeführten craniellen CT, nicht etablieren. Seit den 80er Jahren nahm die Bedeutung der transkraniellen Sonographie aufgrund verbesserter Technik wieder zu. Heute trägt sie einen wichtigen Teil zur Diagnostik von Durchblutungsstörungen im Gehirn bei. Die Messung der Blutflussgeschwindigkeiten in den intrakraniellen Gefäßen erfolgt durch transkranielle Dopplersonographie oder durch transkranielle farbkodierte Duplexsonographie (TCCS) (Bogdahn u. a., 1990). Seit 1991 gewinnt auch die transkranielle B-Bild Sonographie, eine zweidimensionale Darstellung von Gehirnstrukturen, zunehmend an Bedeutung. Sie wird zur Diagnostik von Hirntumoren (Becker u. a., 1991), intrakraniellen Blutungen (Becker u. a., 1991; Seidel u. a., 1993; Maeurer u. a., 1998) und zur Darstellung des Ventrikelsystems verwendet (Seidel u. a., 1995b).

1.2.2. Diagnostik von Bewegungsstörungen

Seit 1995 erlangt die transkranielle Sonographie auch Beachtung im Bereich der Diagnostik von Bewegungsstörungen. Es wurde entdeckt, dass sich bei einem Großteil der Patienten mit primärem Parkinson-Syndrom (Syn.: Morbus Parkinson) die SN in der transkraniellen Sonographie hyperechogen darstellt (Becker u. a., 1995). Seitdem wurden auch sonographisch sichtbare Veränderungen im Bereich der Basalganglien bei Patienten mit Chorea Huntington (Postert u. a., 1999), bei Patienten mit spinocerebellärer Ataxie Typ 3 (SCA3) (Postert u. a., 2004) und bei Patienten mit Morbus Wilson (Walter u. a., 2005) beschrieben.

1.2.3. Transkranielle Sonographie und Dystonien

1996 wurde erstmals mit Hilfe der transkraniellen Sonographie eine Hyperechogenität im Bereich der Basalganglien bei Patienten mit primärer Dystonie beschrieben (Naumann u. a., 1996). 1997 bestätigten Naumann und Becker diese Beobachtungen in einer weiteren Arbeit (Becker u. a., 1997). In dieser Arbeit untersuchte man Patienten mit zervikaler Dystonie zusätzlich mit konventioneller und diffusionsgewichteter MRT sowie mit SPECT. Strukturelle Auffälligkeiten waren mittels dieser bildgebenden Verfahren nicht nachweisbar. Während in den folgenden Jahren durch eine Vielzahl von Publikationen hyperechogene Signalalterationen im Bereich der SN bei Patienten mit Morbus Parkinson (MP) (Berg u. a., 2001; Walter u. a., 2002) oder im Bereich der weiteren Basalganglien für die atypischen Parkinson-Syndrome beschrieben wurden (Behnke u. a., 2005; Walter u. a., 2007), fehlen weitere Bestätigungen der Echogenitätsalterationen bei den Dystonien.

1.3. Ziel dieser Arbeit

In der vorliegenden Studie soll überprüft werden, ob sich mittels transkranieller Sonographie im Bereich der Basalganglien und des Thalamus tatsächlich vermehrte Echogenitäten nachweisen lassen. Zusätzlich soll die Ventrikelweite und die Fläche der SN bei Patienten mit primärer Dystonie untersucht werden.

Der Nachweis von Veränderungen der untersuchten Strukturen in der transkraniellen Sonographie würde nicht nur einen Beitrag zur Aufklärung der Pathogenese der primären Dystonie leisten, sondern auch neue Möglichkeiten für ihre Diagnostik liefern.

2. Material und Methoden

2.1. Rahmenbedingungen

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät zu Lübeck hat vor Beginn der Untersuchungen das Studiendesign unter berufsethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und berufsrechtlichen Gesichtspunkten geprüft und ein positives Votum abgegeben. (Aktenzeichen: 02-063)

Die Untersuchungen für die vorliegende Studie wurden im Zeitraum von Oktober 2005 bis August 2006 durchgeführt.

2.2. Rekrutierung

2.2.1. Patienten

Die Rekrutierung der Dystoniepatienten erfolgte konsekutiv über die Dystoniesprechstunde, die einmal pro Woche in der neurologischen Poliklinik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UK S-H), Campus Lübeck stattfindet. Ein Großteil der Patienten stellt sich dort alle drei bis vier Monate zur Therapie mit lokalen Botulinumtoxin A-Injektionen vor. Im Rahmen der initialen Abklärung des Krankheitsbildes wurde bei allen Patienten eine ausführliche Anamnese und klinisch-neurologische Untersuchung durchgeführt. Bei den Patienten mit zervikaler Dystonie wurde zudem ein Test (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS)) zur Objektivierung des Ausprägungsgrades durchgeführt.

2.2.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Primäres Einschlusskriterium war das Vorhandensein einer primären Dystonie. Alle Patienten wurden vor Rekrutierung für die Studie ausführlich anhand eines Aufklärungsformulars (siehe Anhang C) aufgeklärt. Sie gaben ihr informiertes Einverständnis (Einschlusskriterium) in der Kenntnis, jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne

2. Material und Methoden

Nachteile durch diesen Rücktritt befürchten zu müssen, von der Studie zurücktreten zu können (Einverständniserklärung siehe Anhang B).

Zum Ausschluss sekundärer Ursachen (Ausschlusskriterium) wurden von jedem Patienten CT- oder MRT-Bilder des Neurokraniums angefertigt und laborchemische Untersuchungen des Blutes durchgeführt (Blutbild, Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), Leberwerte, Nierenwerte, Gerinnung, Coeruloplasmin, Kupfer, Lues-Serologie).

2.2.2. Kontrollpersonen

Als Kontrollpersonen standen uns Mitarbeiter der neurologischen Poliklinik, Medizinstudenten und Angehörige von Patienten zur Verfügung. Einschlusskriterium war ein Einverständnis (siehe oben), Ausschlusskriterium das Vorhandensein einer Bewegungsstörung.

2.3. Untersuchung

2.3.1. Technische Grundlagen

Das Prinzip der Sonographie beruht auf der Aussendung von Schallwellen, welche - durch Reflexion verändert - wieder empfangen werden. Die hochfrequenten Schallwellen werden von einem in der Ultraschallsonde befindlichen piezoelektrischen Kristall erzeugt. Sie breiten sich im Gewebe je nach Gewebezusammensetzung aus, werden an Grenzflächen zwischen Geweben mit unterschiedlicher akustischer Impedanz reflektiert und vom Empfänger wieder aufgenommen. Der Zeitunterschied zwischen Schallaussendung und Aufnahme der Reflexion ist proportional zum Abstand zwischen der Sonde und der Grenzfläche. Aus den Veränderungen der Ultraschallwellen zwischen Aussendung und Empfang werden zweidimensionale Bilder errechnet. Ein stark wasserhaltiges Ultraschallgel verhindert bei der diagnostischen Anwendung von Ultraschall die Reflexion der Ultraschallwellen an den Grenzflächen zwischen Ultraschallkopf und Luft sowie Luft und Haut (Klötzsch und Diehl, 1999).

2.3.1.1. B-Bild-Sonographie

Bei der B-Bild-Sonographie¹ werden Intensität, Reflexionszeit und Richtung der Echos registriert, verarbeitet und in Form von verschiedenen Helligkeiten auf einem Ultraschallbild dargestellt. Hochamplitudige Reflexionen wie Kalkeinlagerungen werden als helle

¹„B“ für engl.: brightness modulation (Helligkeitsänderung)

2. Material und Methoden

Bildpunkte und niedrigamplitudige Reflexionen in den entsprechenden Graustufen dargestellt. Man erhält dadurch eine zweidimensionale Darstellung des Körperinneren in verschiedenen Grautönen. Je nach Anwendungsbereich werden Schallsonden mit sogenanntem „linear array“ (Linearschallsonden; z.B. Sonographie der Schilddrüse), „curved array“ (Konvexschallsonden; z.B. Sonographie des Abdomens) und Sektorschallsonden (z.B. Echokardiographie und transkranielle Sonographie) eingesetzt. Diese bestehen aus vielen einzelnen, je nach Sondentyp parallel, konvex oder ringförmig angeordneten piezoelektrischen Elementen. Der für die transkranielle Sonographie eingesetzte Sektorschallkopf hat zwar den Nachteil einer gewissen Verzerrung und schlechteren Auflösung, durch die geringe Ankopplungsfläche können jedoch auch schlecht zugängliche Regionen untersucht werden.

2.3.1.2. Transkranielle Sonographie

Der kalkreiche, eingeschränkt schalldurchlässige Schädelknochen machte für viele Jahre eine sonographische Untersuchung des Gehirns unmöglich und stellt auch heute teilweise ein limitierendes Hindernis dar. Bei der transkraniellen Sonographie macht man sich zu Nutze, dass die temporale Schuppe der Schädelkalotte relativ dünn ist, den Ultraschall nicht vollständig auslöscht und damit ein „Schallfenster“ bietet. Dieses Schallfenster ist in Größe und Qualität sehr variabel und verschlechtert bzw. verkleinert sich mit zunehmendem Alter (vor allem bei älteren Frauen) durch eine zunehmende Verdickung des Knochens. So findet sich in 10-20% der Fälle ein nicht ausreichendes Schallfenster (Seidel u. a., 1995a; Baumgartner u. a., 1997).

2.3.1.3. Gerätetechnik

Die Untersuchung wurde mit dem Ultraschallgerät HP SONOS 5500 (Philips) und mit dem vergleichbaren Ultraschallgerät HP SONOS 7500 (Philips) durchgeführt. Die Untersuchungen erfolgten mit einem niederfrequenten Sektorschallkopf (2,0-2,5 MHz; Philips). Die Eindringtiefe wurde standardmäßig auf 14 cm eingestellt. Zur Optimierung der Bildqualität wurden Komprimierung und Verstärkung vom jeweiligen Untersucher an die Gegebenheiten angepasst.

Zur Befunddokumentation diente ein internes magneto-optisches Laufwerk (Speicherung auf einer Magneto Optical Disc (MOD)).

2.3.2. Ablauf

Anhand eines standardisierten Studienprotokolls (siehe Anhang D) wurden die Daten der einzelnen Probanden dokumentiert. Hierbei erfolgte auch die Erhebung der Familienanamnese hinsichtlich Bewegungsstörungen und Dystonien.

Während der Sonographie, welche in einem abgedunkelten Raum stattfand, befand sich der Proband auf einem verstellbaren Sessel. Es erfolgten transtemporal axiale Aufnahmen von beiden Seiten in zwei Ebenen (mesenzephal und dienzephal). Betrachtet wurde besonders die kontralateral zur Sonde liegende Seite.

Um die Mittelhirnebene aufzufinden, wurde die Ultraschallsonde in 0°- Stellung an die Schläfe auf Höhe des vorderen, oberen Randes der Ohrmuschel gehalten. Hier stellt sich im Ultraschallbild der schmetterlingsförmige mesenzephal Hirnstamm, umgeben von den stark echogenen basalen Zisternen, schwach echogen dar (siehe Abbildung 1). Von dieser Ebene wurden jeweils mindestens ein normales und ein vergrößertes Bild pro Seite gespeichert.



Abbildung 1.: Sonographische Darstellung des Hirnstamms

Durch Kippung der Sonde um 10° nach kranial gelangt man zur Thalamusebene (diencephale Ebene), in der die signalstarke Glandula pinealis (Seidel u. a., 1995b) und mittig der dritte Ventrikel als hypoechogene Struktur, die durch eine hyperechogene Doppelkontur begrenzt ist, zu erkennen sind (siehe Abbildung 2). Es wurde hier zur Beurteilung des Nucleus lentiformis (NL), des Nucleus caudatus (NC) und des Thalamus pro Seite mindestens ein Bild gespeichert.

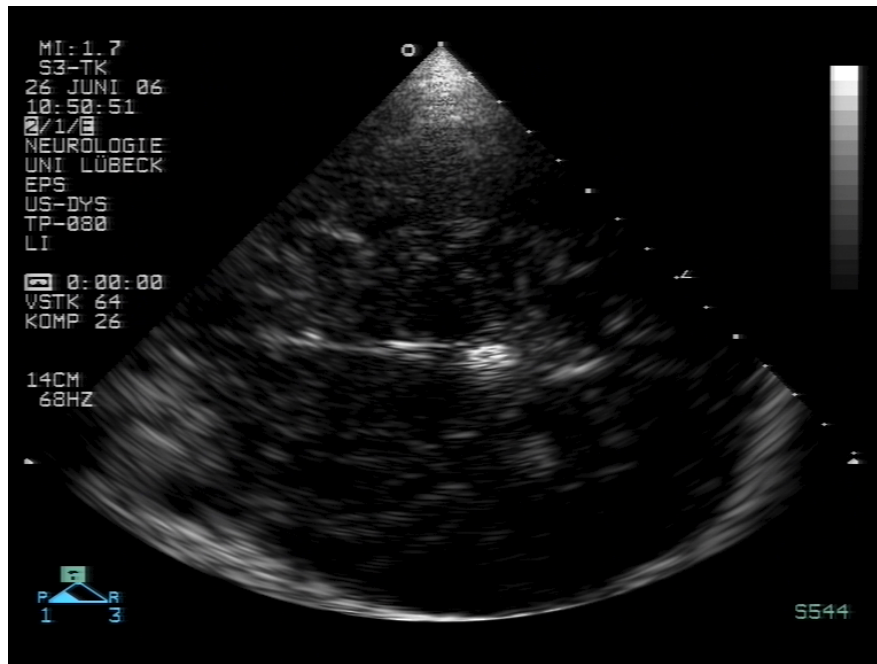


Abbildung 2.: Sonographische Darstellung der Thalamusebene

Die Untersuchungen wurden von Herrn PD Dr. Hagenah und nach einer Anlernphase auch von mir durchgeführt.

2.4. Auswertung des Bildmaterials

Die Auswertung erfolgte nach dem praktischen Abschluss der Untersuchung durch Herrn Prof. G. Seidel, Herrn PD Dr. J. Hagenah und mich. Durch Abgleich mit anatomischen Schnittbildern wurde die Projektion der einzelnen Kerngebiete in der diencephalen Ebene definiert. Ausgewertet wurde jeweils die kontralaterale Seite des Diencephalons. Als Leitstrukturen dieser Ebene dienten die kalkhelle Glandula pinealis (Seidel u. a., 1995b) und mittig der dritte Ventrikel, der sich als hypoechogene Struktur, die durch eine hyperechogene Doppelkontur begrenzt ist, darstellt. An den dritten Ventrikel angrenzend liegt der sich im Ultraschallbild hypoechogen (also dunkel) darstellende Thalamus, etwas weiter frontal davon der NL und anschließend der NC (siehe Abbildung 3).

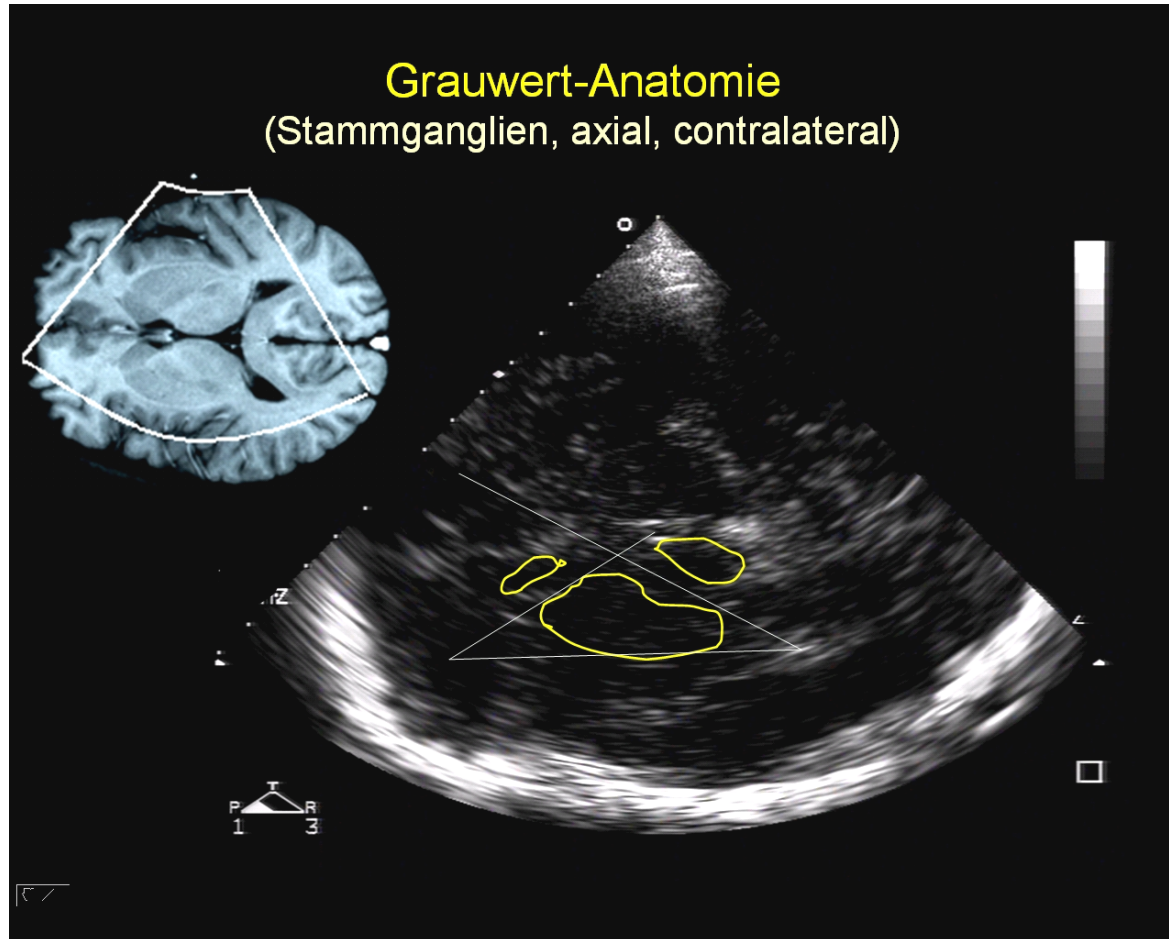


Abbildung 3.: Grauwert-Anatomie des Diencephalons

2.4.0.1. Basalganglien

Zur Beschreibung der Echogenität der untersuchten Strukturen legten wir drei Abstufungen in Form einer Rangskala fest:

1. keine Veränderung erkennbar (siehe Abbildung 4): Rangwert „1“
2. leicht verstärkte Echogenität (siehe Abbildung 5): Rangwert „2“
3. kalkhelle Echogenität (siehe Abbildung 6): Rangwert „3“

Zur besseren Unterscheidung der verschiedenen Grauwerte erfolgte die Auswertung in einem abgedunkelten Raum.

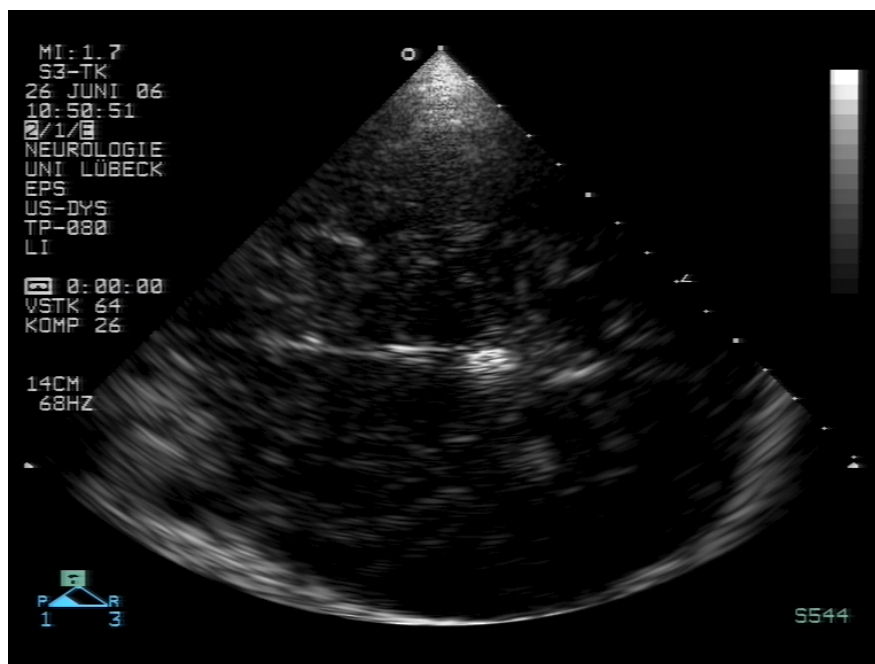


Abbildung 4.: keine verstärkte Echogenität des Nucleus lentiformis, d.h. Rangwert „1“

2.4.0.2. Substantia nigra

Zur Beurteilung der Echogenität der Substantia nigra (SN) wurden die Bilder der mesenzephalen Ebene verwendet. Mit dem Bildanalyseprogramm ImageJ (Version 1.37v; Wayne Rasband, National Institutes of Health, USA)² wurde die Fläche der SN manuell ausgemessen. Für die statistische Auswertung wurde von den einzelnen Probanden die jeweils größere Fläche der SN verwendet. Im Falle eines nicht ausreichenden Schallfensters auf einer Seite wurde die ipsilaterale SN der auswertbaren Seite benutzt. Auch diese Auswertung erfolgte in Hinblick auf den verbesserten Kontrastes in einem abgedunkelten Raum.

²<http://rsbweb.nih.gov/ij/>, zuletzt überprüft am 18. April 2011

2. Material und Methoden

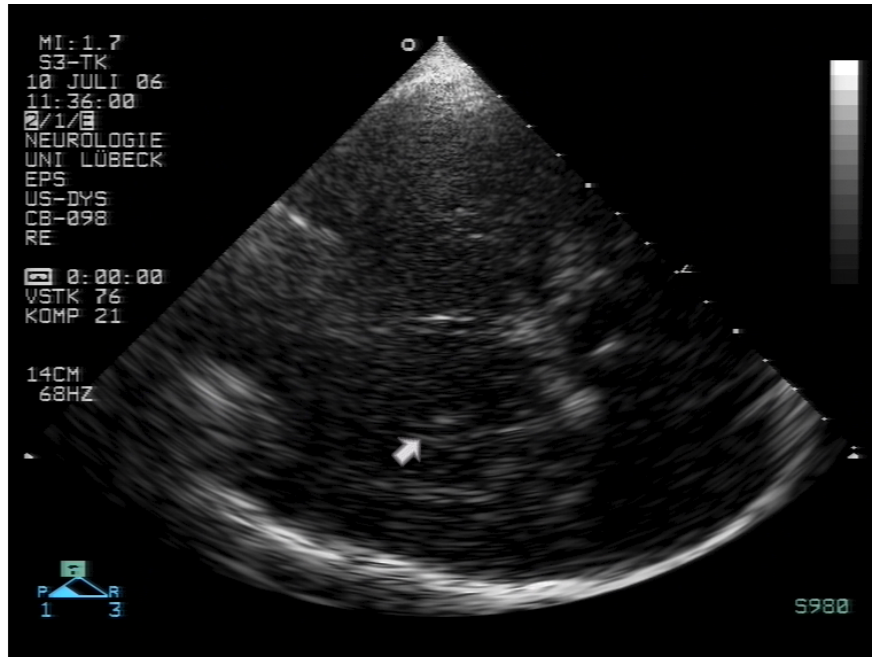


Abbildung 5.: Leicht vermehrte Echogenität des Nucleus lentiformis, d.h. Rangwert „2“

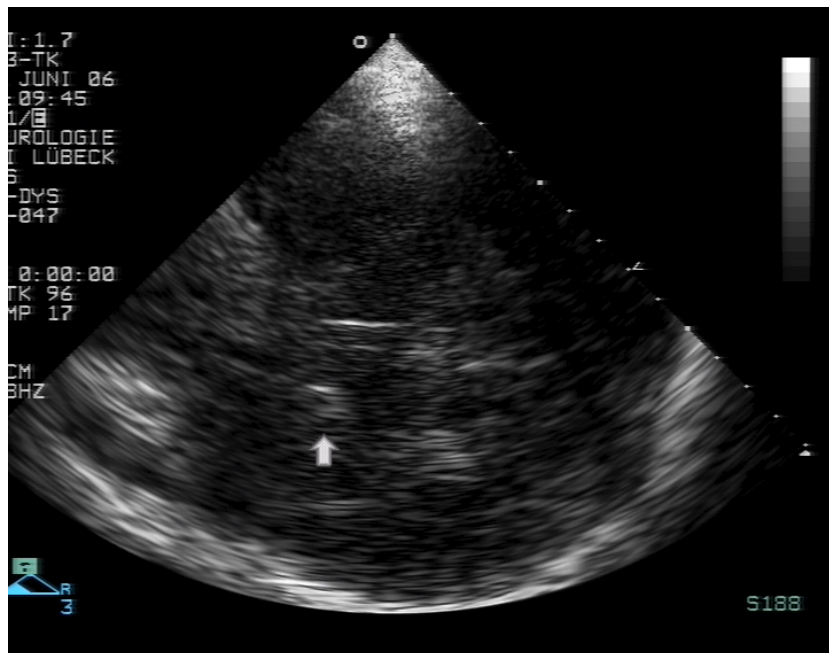


Abbildung 6.: Kalkhelle Echogenität des Nucleus lentiformis, d.h. Rangwert „3“

2.4.0.3. 3. Ventrikel

Die Beurteilung des dritten Ventrikels erfolgte anhand seiner Weite. Diese wurde ebenfalls mit dem Bildanalyseprogramm ImageJ (siehe oben) und in einem abgedunkelten Raum manuell ausgemessen.

2.4.0.4. Reliabilitätsprüfung

Zur Überprüfung der Interraterreliabilität wurden alle Ultraschallbilder der dienzephalen Ebene von Frau PD Dr. St. Behnke (Universität Homburg) nach dem gleichen Prinzip ausgewertet. Es wurden ihr alle Bilder der dienzephalen Ebene zugeschickt, um diese in Hinblick auf NL, NC und Thalamus auszuwerten. Erkrankung, Alter oder Geschlecht der untersuchten Probanden wurden ihr ebensowenig mitgeteilt wie Informationen über Fragestellung und Zielsetzung dieser Studie. Die Ergebnisse dieser zweiten Auswertung gingen in die statistische Analyse der Echogenitätsunterschiede nicht ein, sondern dienten ausschließlich der nachträglichen Beurteilung der Reliabilität der Studienergebnisse.

2.5. Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe von Frau PD Dr. I. R. König aus dem Institut für Medizinische Biometrie und Statistik (IMBS) des UK S-H, Campus Lübeck. Es wurde die Statistiksoftware SPSS (SPSS Inc., Chicago, USA³) verwendet.

Um die gefundenen Unterschiede in der Echogenität der Basalganglien sowie der Ventrikelweite auf statistische Signifikanz zu testen, wurden der Mann-Whitney-U-Test, Fishers Exact Test und der Wilcoxon-W-Test angewendet. Es wurde zweiseitig getestet, das Signifikanzniveau wurde mit 0,05 (p-Wert) festgelegt. Die Nullhypothese lautete: „Es gibt keinen Unterschied zwischen der Echogenität der Basalganglien bzw. der Weite des dritten Ventrikels bei Dystoniepatienten im Vergleich zu gesunden Probanden“, die Alternativhypothese lautete: „Es gibt einen Unterschied zwischen der Echogenität der Basalganglien bzw. der Weite des dritten Ventrikels bei Dystoniepatienten im Vergleich zu gesunden Probanden“.

Die Errechnung von Spearmans Rho (Rangkorrelationskoeffizienten) diente der Untersuchung von potentiellen Zusammenhängen zwischen Alter, Krankheitsdauer und

³<http://www.spss.com/>, zuletzt überprüft am 18. April 2011

2. *Material und Methoden*

Schweregrad der Erkrankung auf der einen und den Ergebnissen der Ultraschalluntersuchungen auf der anderen Seite.

Die Ergebnisse für die Fläche der SN und die Ventrikelweite wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben.

Die Übereinstimmung der beiden unabhängig voneinander durchgeführten Auswertungen wurde anhand von Kreuztabellen, in denen die Ergebnisse zu den jeweiligen Arealen (NL, NC, Thalamus) gegenübergestellt wurden, geprüft. Hierzu wurde der McNemar's Test und der Cohen's Kappa-Koeffizient verwendet.

3. Ergebnisse

3.1. Basisdaten

Insgesamt wurden 127 Probanden untersucht. Darunter waren 84 Patienten mit idiopathischer Dystonie (davon 56 Patienten mit zervikaler Dystonie, 18 Patienten mit Blepharospasmus, zehn Patienten mit anderen Dystonien¹) und 43 Kontrollpersonen.

Das durchschnittliche Alter der Probanden betrug 51 ± 15 Jahre (40 ± 11 Jahre bei den Kontrollpersonen und 57 ± 13 Jahre bei den Patienten) mit einer Spannweite von 22 bis 85 Jahre (23 bis 85 Jahre bei den Patienten und 22 bis 69 Jahre bei den Kontrollpersonen). Von den 84 Patienten waren 22 männlich und 62 weiblich. Von den 43 Kontrollpersonen waren 17 männlich und 26 weiblich (siehe Tabelle 1).

	n	Durchschnittsalter (Jahre)	männlich	weiblich
Gesamt	127	$51,38 \pm 15,01$	39	88
alle Dystonien	84	$57,10 \pm 13,41$	22	62
- zervikale Dystonie	56	$53,98 \pm 13,84$	15	41
- Blepharospasmus	18	$65,77 \pm 7,94$	4	14
- andere Dystonien	10	$59,00 \pm 12,88$	3	7
Kontrollgruppe	43	$39,95 \pm 10,90$	17	26

Tabelle 1.: Durchschnittsalter und Geschlecht in den verschiedenen Gruppen

13 der 127 Probanden (10,2%) hatten beidseits kein ausreichendes Schallfenster (darunter zehn Dystoniekranke (11,9%) und drei Kontrollpersonen (7%)). Bei den einzelnen Probanden ließen sich nicht immer alle untersuchten Kerngebiete ausreichend gut darstellen. Hierdurch kommen zum Teil unterschiedliche Zahlen von Patienten und Kontrollpersonen bei der Auswertung der einzelnen Kerngebiete zustande. Der Nucleus lentiformis (NL) war bei elf von 84 (13%) Dystoniekranke und bei fünf von 43 (11,6%) Kontrollpersonen nicht beurteilbar. Im Falle des Nucleus caudatus (NC) waren es zehn von 84 (11,9%) Dystoniekranke und fünf von 43 (11,6%) Kontrollpersonen sowie im Falle des Thalamus zehn von 84 (11,9%) Dystoniekranke und drei von 43 (6,9%) Kontrollpersonen. Für die Ergebnisse der statistischen Auswertung war

¹Schreibkrampf, generalisierte Dystonien, fokale Dystonien, spasmodische Dysphonie, Segawa-Syndrom

ein Ein- oder Ausschluss der Probanden mit nicht ausreichendem Schallfenster nicht relevant.

Im Folgenden wird auf die Ergebnisse hinsichtlich der einzelnen Kerngebiete (NL, NC, Thalamus und Substantia nigra (SN)) eingegangen.

3.2. Echogenität der Basalganglien

3.2.1. Nucleus lentiformis

Im Bereich des NL wurde bei insgesamt 42 von 73 (57,5%) Dystoniepatienten und 19 von 38 (50,0%) Kontrollpersonen eine vermehrte Echogenität beschrieben (uni- und bilaterale Echogenitäten mit Rangwerten von „2“ und „3“, $p=0,453$). Hiervon hatten in der Patientengruppe 30 von 42 (71,4%) einseitig und zwölf von 42 (28,5%) beidseitig, bzw. in der Kontrollgruppe zehn von 19 (52,6%) einseitig und neun von 19 (47,3%) beidseitig eine vermehrte Echogenität.

Eine **leicht vermehrte Echogenität** (Rangwert „2“) hatten 33 von 73 (45,2%) Dystoniepatienten und 18 von 38 (47,3%) Kontrollpersonen. Von den Dystoniepatienten hatten sechs der 33 beidseitig vermehrt echogene Areale (davon vier Patienten mit zervikaler Dystonie, einer mit Blepharospasmus und einer aus der Gruppe der anderen Dystonien) und 27 einseitig. Bei vier der Patienten mit zervikaler Dystonie war auf der kontralateralen Seite eine kalkhelle Echogenität (Rangwert „3“) zu sehen. In der Kontrollgruppe hatten sieben der 18 Probanden vermehrt echogene Areale beidseitig und elf einseitig. Auch von diesen hatten zwei auf der kontralateralen Seite eine kalkhelle Echogenität.

Eine **kalkhelle Echogenität** im Bereich des NL (Rangwert „3“) zeigte sich bei Dystoniepatienten häufiger als in der Kontrollgruppe: diese war bei 13 von 73 (17,8%) Patienten und drei von 38 (7,9%) Kontrollpersonen zu sehen. Bei elf Patienten waren sie einseitig (davon ein Patient mit Blepharospasmus, einer aus der Gruppe mit „anderen Dystonien“ und neun mit zervikaler Dystonie). Von den Patienten mit zervikaler Dystonie wiesen vier auf der kontralateralen Seite auch eine leicht vermehrte Echogenität (Rangwert „2“) auf (vgl. vorheriger Absatz). Bei zwei Patienten (beides Patienten mit zervikaler Dystonie) war die kalkhelle Echogenität beidseitig nachzuweisen. In der Kontrollgruppe kam die kalkhelle Echogenität nur einseitig vor, wobei auch hier in zwei Fällen auf der kontralateralen Seite eine leicht vermehrte Echogenität zu sehen war. In Abbildung 7 sind die Häufigkeiten einer kalkhellen Echogenität des NL dargestellt.

3. Ergebnisse

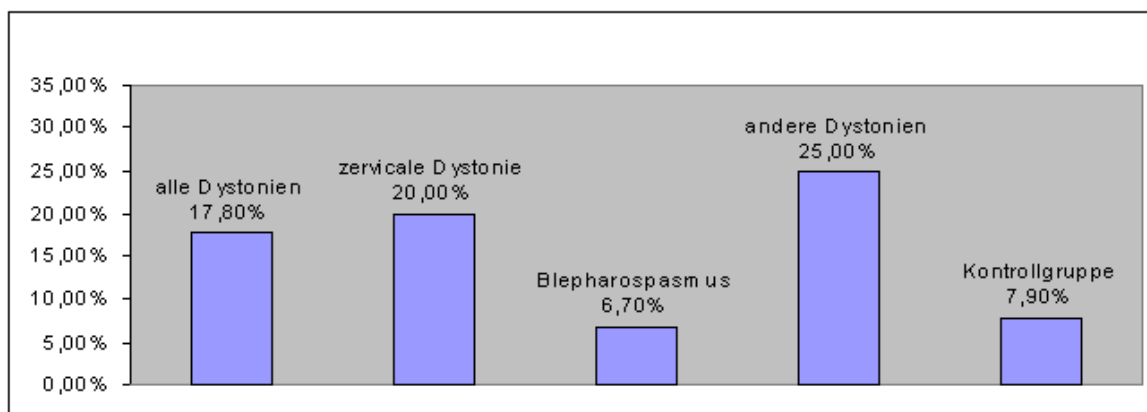


Abbildung 7.: Prozentualer Anteil an kalkhellen Echogenitäten des Nucleus lentiformis (Rangwert „3“) in der jeweiligen Gruppe im Vergleich

Obwohl die kalkhelle Echogenität bei Dystoniepatienten häufiger war als in der Kontrollgruppe (17,8% vs. 7,9%), war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant ($p=0,227$). Auch wenn man nur die Gruppe der zervikalen Dystonien (größte Untergruppe) betrachtete, ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu Kontrollgruppe ($p=0,104$).

Insgesamt konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und den Dystoniepatienten hinsichtlich der Echogenität des NL in der transkraniellen Sonographie nachgewiesen werden ($p=0,453$). Ebenso ergab sich bei Patienten mit zervikaler Dystonie hinsichtlich einer vermehrten Echogenität des NL weder ein signifikanter Zusammenhang mit der dominanten Seite (Seite der Kopfdrehung) ($p=0,439$) noch mit dem Ausprägungsgrad (quantifiziert durch TWSTRS) der Erkrankung. Zur Übersicht werden diese Ergebnisse in Tabelle 2 zusammengefasst.

Diagnose	Echogenität						n
	Einseitig		Beidseitig			Summe RW > 1	
	RW 1 2	RW 1 3	RW 2 2	RW 3 3	RW 2 3		
alle Dystonien	23	7	6	2	4	42	73
- zervikale Dystonie	19	5	4	1	4	33	50
- Blepharospasmus	2	1	1	0	0	4	15
- andere Dystonien	2	1	1	1	0	5	8
Kontrollgruppe	9	1	7	0	2	19	38
Gesamt	32	8	13	2	6	61	111

Tabelle 2.: Echogenität des Nucleus lentiformis; RW x|y = Rangwert je Seite, wobei nicht zwischen rechts und links unterschieden wird

3. Ergebnisse

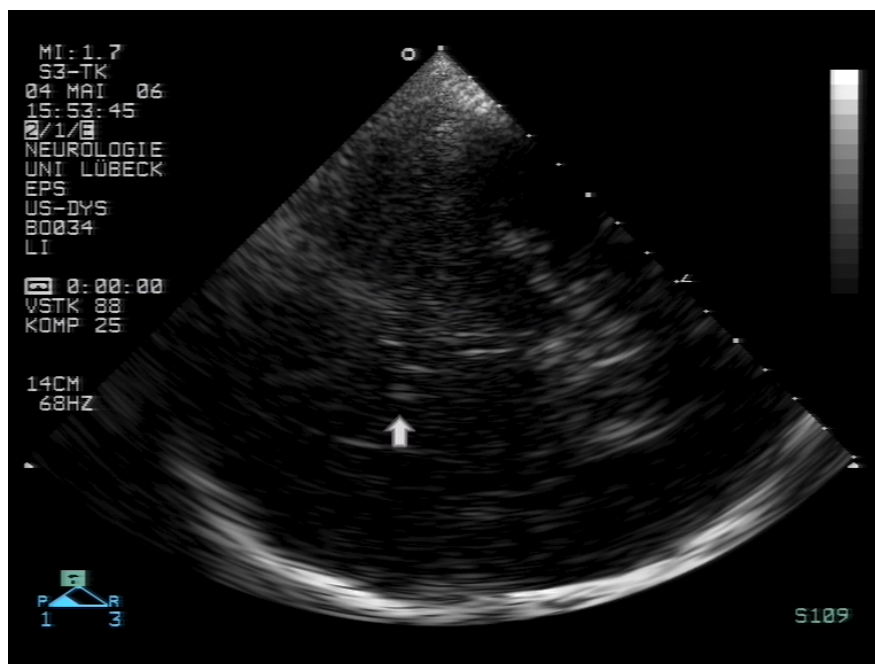


Abbildung 8.: Leicht vermehrte Echogenität des Nucleus caudatus (Rangwert „2“)

3.2.2. Nucleus caudatus

Eine vermehrte Echogenität des NC sahen wir bei 16 von 74 Dystoniepatienten (21,6%) und bei 15 von 38 Kontrollpersonen (39,5%). Von den Patienten hatten elf von 51 (21,6%) eine zervikale Dystonie, einer von 15 (6,7%) einen Blepharospasmus und vier von acht (50%) eine andere Form der Dystonie.

Eine **leicht vermehrte Echogenität** (Rangwert „2“; siehe Abbildung 8) wurde bei 16 von 74 (21,6%) Dystoniepatienten und 15 von 38 (39,5%) Kontrollpersonen gesehen. Von den Patienten hatten vier beidseitig vermehrt echogene Areale (drei Patienten mit zervikaler Dystonie und einer aus der Gruppe anderer Dystonien) und elf einseitig (sieben mit zervikaler Dystonie, einer mit Blepharospasmus und drei aus der Gruppe anderer Dystonien). Einer dieser Patienten mit zervikaler Dystonie wies auf der kontralateralen Seite eine kalkhelle Echogenität auf.

Eine **kalkhelle Echogenität** des NC (Rangwert „3“) hatten drei von 74 (4,1%) Dystoniepatienten und keine Kontrollperson (0%). Es handelte sich um einseitige Auffälligkeiten bei Patienten mit zervikaler Dystonie, wobei ein Patient auf der kontralateralen Seite eine leicht vermehrte Echogenität (Rangwert „2“) aufwies (siehe oben).

Auch hier konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Seite einer vermehrten Echogenität und der dominanten Seite der Erkrankung festgestellt werden. Im Gegensatz zum NL ($p=0,855$) und zum Thalamus ($p=0,220$) zeigte sich für den NC

3. Ergebnisse

im Rahmen der statistischen Auswertung ein Zusammenhang der Echogenität mit dem Alter des Probanden ($\rho=-0,271$, $p=0,004$). Zur Übersicht werden diese Ergebnisse in Tabelle 3 dargestellt.

Diagnose	Echogenität						n
	Einseitig		Beidseitig			Summe	
	RW 1 2	RW 1 3	RW 2 2	RW 3 3	RW 2 3	RW > 1	
alle Dystonien	10	2	3	0	1	16	74
- zervikale Dystonie	6	2	2	0	1	11	51
- Blepharospasmus	1	0	0	0	0	1	15
- andere Dystonien	3	0	1	0	0	4	8
Kontrollgruppe	12	0	3	0	0	15	38
Gesamt	22	2	6	0	1	31	112

Tabelle 3.: Echogenität des Nucleus caudatus; RW x|y = Rangwert je Seite, wobei nicht zwischen rechts und links unterschieden wird

3.2.3. Thalamus

Im Thalamus wurde nur bei einem Patienten mit zervikaler Dystonie und bei keiner Kontrollperson (0%) eine kalkhelle Echogenität gesehen. Insgesamt wurde bei drei von 74 (4,1%) Patienten mit zervikaler Dystonie eine vermehrte Echogenität (Rangwert „2“ und „3“) des Thalamus auf einer Seite gesehen. Patienten mit Blepharospasmus und mit anderen Dystonien hatten keine vermehrte Echogenität des Thalamus.

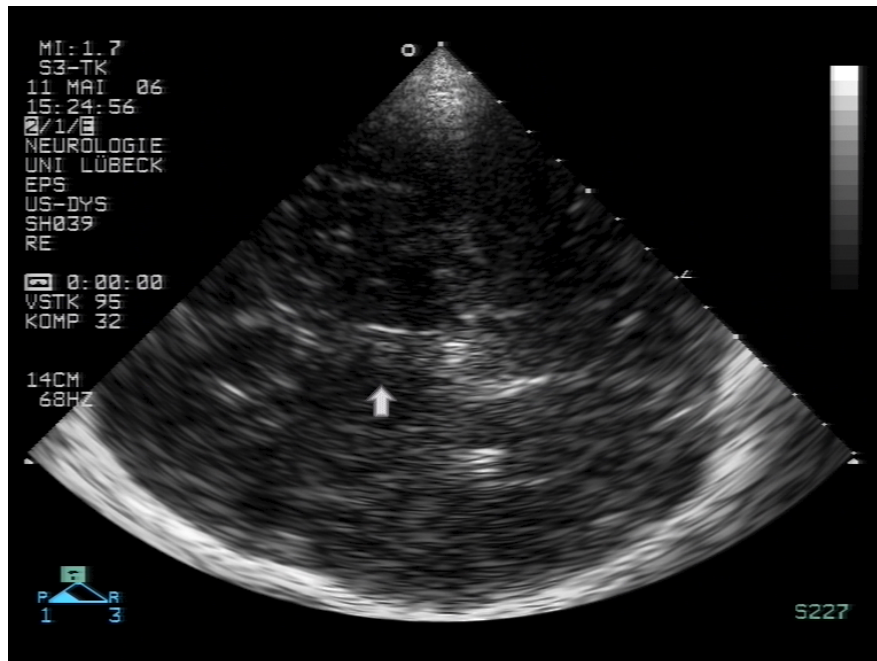


Abbildung 9.: Leicht vermehrte Echogenität des Thalamus (Rangwert „2“)

3.2.4. Substantia nigra

Die durchschnittliche Fläche der SN war bei Dystoniepatienten ($0,19 \pm 0,14 \text{ cm}^2$) und bei den Kontrollpersonen ($0,20 \pm 0,13 \text{ cm}^2$) vergleichbar. Es zeigte sich eine negative Korrelation der Fläche mit der Krankheitsdauer eines Dystoniepatienten ($\rho=-0,257$, $p=0,028$), d.h. bei längerer Krankheitsdauer zeigte sich eine kleinere Fläche der SN. Es bestand außerdem kein Zusammenhang zwischen einer vermehrten Echogenität der SN und vermehrten Echogenitäten im Bereich der Basalganglien des Diencephalons (NL, NC, Thalamus).

Diagnose	n	mittlere Fläche der SN in cm^2
alle Dystonien	66	$0,19 \pm 0,14$
- zervikale Dystonie	46	$0,18 \pm 0,14$
- Blepharospasmus	11	$0,25 \pm 0,14$
- andere Dystonien	6	$0,19 \pm 0,16$
Kontrollgruppe	37	$0,20 \pm 0,13$

Tabelle 4.: Durchschnittliche Fläche der Echogenität der Substantia nigra

3.2.5. Untergruppen der Dystonie im Vergleich

Insgesamt hatten 46 von 74 (62,1%) Dystoniepatienten vermehrte Echogenitäten allgemein im Bereich der Basalganglien der diencephalen Ebene (NL, NC, Thalamus) (34 von 51 (66,6%) mit zervikaler Dystonie, fünf von 15 (33,3%) mit Blepharospasmus und sieben von acht (87,5%) mit anderen Formen der Dystonie).

Bei Patienten mit **zervikaler Dystonie** hatten 33 von 50 (66%) vermehrte Echogenitäten im Bereich des NL, davon 24 einseitig und neun beidseitig. Eine kalkhelle Echogenität kam bei zehn von 50 (20,0%) Patienten vor. Elf von 51 (21,6%) dieser Patienten hatten eine vermehrte Echogenität im Bereich des NC, davon acht einseitig und drei beidseitig. Die kalkhelle Echogenität kam in diesem Bereich bei drei von 50 (5,9%) Patienten vor. Im Bereich des Thalamus hatten drei von 51 (5,9%) der Patienten einseitig eine vermehrte Echogenität, wobei eine davon kalkhell war (siehe Tabelle 5).

In der Gruppe der **Blepharospasmus**-Patienten hatten vier von 15 (26,6%) vermehrte Echogenitäten im Bereich des NL (davon drei einseitig und einer beidseitig). Die kalkhelle Echogenität hatte einer von 15 (6,6%) Patienten. Im Bereich des NC wurde nur bei einem der 15 (6,7%) Patienten eine einseitig leicht vermehrte Echogenität gesehen. Im Bereich des Thalamus wurde für diese Patientengruppe keine vermehrte Echogenität beschrieben (siehe Tabelle 5).

3. Ergebnisse

	NL (%)		NC (%)		TH (%)		NL, NC, TH (%)
	RW 2 und 3	RW 3	RW 2 und 3	RW 3	RW 2 und 3	RW 3	RW 2 und 3
alle Dystonien	42/73 (57,5)	13/73 (17,8)	16/74 (21,6)	3/74 (4,1)	3/74 (4,1)	1/74 (1,4)	46/74 (62,1)
- zervikale Dystonie	33/50 (66,0)	10/50 (20,0)	11/51 (21,6)	3/51 (5,9)	3/51 (5,9)	1/51 (2,0)	34/51 (66,6)
- Blepharospasmus	4/15 (26,7)	1/15 (6,7)	1/15 (6,7)	0/15 (0,0)	0/15 (0,0)	0/15 (0,0)	5/15 (33,3)
- andere Dystonien	5/8 (62,5)	2/8 (25,0)	4/8 (50,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	7/8 (87,5)
Kontrollgruppe	19/38 (50,0)	3/38 (7,9)	15/38 (39,5)	0/39 (0,0)	0/40 (0,0)	0/40 (0,0)	26/40 (65,0)

Tabelle 5.: Häufigkeit vermehrter Echogenitäten des Nucleus lentiformis (NL), Nucleus caudatus (NC) und Thalamus (TH) bei Patienten mit primärer Dystonie und gesunden Kontrollen

Bei den Patienten mit **anderen Formen der Dystonie** hatten fünf von acht (62,5%) eine vermehrte Echogenität des NL, davon drei einseitig und zwei beidseitig. Die kalkhelle Echogenität kam bei zwei von acht (25%) Patienten vor. Im Bereich des NC hatten vier von acht (50%) dieser Patienten eine leicht vermehrte Echogenität, einer davon beidseitig. Vermehrte Echogenitäten im Bereich des Thalamus fanden wir bei diesen Patienten nicht.

3.2.5.1. Echogenität der Basalganglien in der Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe hatten 26 von 40 (65%) vermehrte Echogenitäten im Bereich der Basalganglien der diencephalen Ebene. Im Einzelnen hatten 19 von 38 (50%) Kontrollpersonen vermehrte Echogenitäten im Bereich des NL, davon zehn einseitig und neun beidseitig. Eine kalkhelle Echogenität in diesem Bereich kam bei drei von 38 (7,9%) Kontrollpersonen vor. Im Bereich des NC hatten 15 von 38 (39,5%) Kontrollpersonen eine leicht vermehrte Echogenität, davon 12 einseitig und drei beidseitig. Im Bereich des Thalamus stellte sich in der gesamten Kontrollgruppe keine vermehrte Echogenität dar (siehe Tabelle 5).

3.2.6. Globaler Vergleich Dystoniepatienten vs. Kontrollgruppe

Der Vergleich beider Gruppen unter Berücksichtigung aller untersuchten Kerngebiete des Diencephalons (NL, NC und Thalamus) ergab hinsichtlich der Echogenität keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Patientengruppe und der Kontrollgruppe. Sowohl für die rechte Seite ($p=1,00$) als auch für die linke Seite ($p=1,00$) war die Häufigkeit vermehrter Echogenitäten im Bereich der Basalganglien vergleichbar. Dies war auch der Fall, wenn nur die kalkhelle Echogenität (Rangwert „3“) und der Normalbefund (Rangwert „1“) verglichen wurden ($p=0,228$).

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch beim Vergleich zwischen Patienten mit zervikaler Dystonie (größte Untergruppe) und der Kontrollgruppe (rechte Seite $p=1,00$; linke Seite $p=0,680$). Es zeigte sich auch kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer NL- oder NC-Hyperechogenität und der dominanten Seite der zervikalen Dystonie ($p=0,439$ vs. $p=0,305$).

Die Familienanamnese hinsichtlich Dystonieerkrankungen oder anderer extrapyramidaler Bewegungsstörungen zeigte keinen Einfluss auf die Häufigkeit einer vermehrten Echogenität in den untersuchten Kerngebieten (NL: $p=0,058$, NC: $p=0,321$, Thalamus: $p=0,621$, SN: $p=0,515$; siehe Tabelle 6).

	n	negativ (%)	positiv für Dystonie (%)	positiv für BS (%)	unbekannt (%)
alle Dystonien	84	58 (69)	15 (17,9)	5 (6,0)	6 (7,1)
- zervikale Dystonie	56	36 (64,3)	11 (19,6)	5 (8,9)	4 (7,2)
- Blepharospasmus	18	15 (83,3)	3 (16,7)	0 (0)	0 (0)
- andere Dystonien	10	7 (70)	1 (10)	0 (0)	2 (20)
Kontrollgruppe	43	38 (88,4)	1 (2,3)	4 (9,3)	0 (0)

Tabelle 6.: Familienanamnese hinsichtlich Dystonieerkrankungen oder anderer Bewegungsstörungen (BS)

3.3. Ventrikelweite bei Dystoniepatienten

Dystoniepatienten hatten im Vergleich zur Kontrollgruppe in dieser Studie etwas weitere Ventrikel ($Z=-3,397$; $p<0,001$). Die durchschnittliche Weite des dritten Ventrikels der Dystoniepatienten betrug $0,42 \pm 0,19$ cm im Gegensatz zu $0,34 \pm 0,28$ cm bei den Kontrollpersonen (siehe Tabelle 7).

Es bestand eine positive Korrelation zwischen **Alter** und Ventrikelweite (dritter Ventrikel: $\rho=0,511$, $p=0,000$; Seitenventrikel: $\rho=0,345$, $p=0,002$). Die Weite des dritten

3. Ergebnisse

Diagnose	mittlere Weite des 3. Ventrikels
alle Dystonien	0,42 ± 0,19 cm
- zervikale Dystonie	0,40 ± 0,18 cm
- Blepharospasmus	0,44 ± 0,22 cm
- andere Dystonien	0,48 ± 0,19 cm
Kontrollgruppe	0,34 ± 0,28 cm
gesamt	0,39 ± 0,22 cm

Tabelle 7.: Mittlere Weite des dritten Ventrikels bei den Untergruppen der Dystonie

Ventrikels korreliert außerdem positiv mit der **Erkrankungsdauer** (dritter Ventrikel: $\rho=0,244$, $p=0,034$) und mit dem **Schweregrad** der zervikalen Dystonie (höhere Punktwerte im TWSTRS; $\rho=0,281$; $p=0,038$; siehe Abbildung 10).

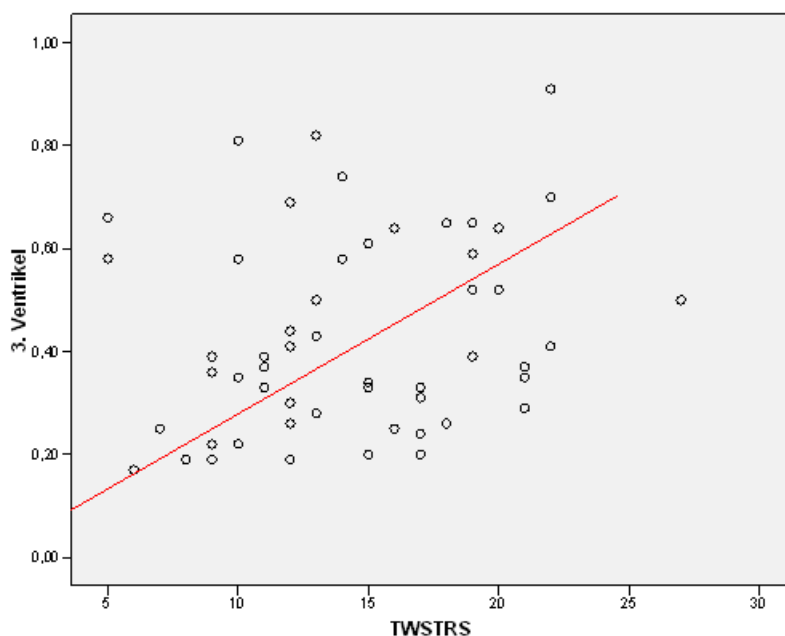


Abbildung 10.: Zusammenhang zwischen Ausprägungsgrad der zervikalen Dystonie und Ventrikelweite

3.4. Die Interraterreliabilität

Die Übereinstimmung der beiden unabhängig voneinander durchgeführten Auswertungen wurde anhand von Kreuztabellen, in denen die Ergebnisse zu den jeweiligen Arealen (NL, NC, Thalamus) gegenübergestellt wurden, geprüft. Der Kappa-Koeffizient drückt dabei den Grad der Übereinstimmung aus. Bei optimaler Übereinstimmung liegt er bei eins. In diesem Fall lag er bei der Unterscheidung zwischen auffälligem Befund und

3. Ergebnisse

Normalbefund (Rangwert „2“ und „3“ vs. Rangwert „1“) unter 0,25. Dies drückt ein geringes Maß an Übereinstimmung aus, d.h. die beiden Auswertungen wichen erheblich voneinander ab. Wenn nur die kalkhelle Echogenität (Rangwert „3“) berücksichtigt wurde, war der Koeffizient 0,69, d.h. hier stimmten die Ergebnisse beider Auswertungen stärker überein.

4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit sollte überprüfen, ob Patienten mit primärer Dystonie in der transkraniellen Sonographie eine vermehrte Echogenität im Bereich der Basalganglien aufweisen. Es wurde besonders auf veränderte Echogenitäten des Thalamus, des Nucleus lentiformis (NL), des Nucleus caudatus (NC) und der Substantia nigra (SN) geachtet. Neben einer verbesserten Diagnostik dieser Erkrankung bzw. Abgrenzung zu anderen Bewegungsstörungen könnten die Ergebnisse auch pathophysiologische Rückschlüsse ermöglichen.

4.1. Ergebnisse und Kontext

4.1.1. Echogenität der Basalganglien der mesencephalen Ebene bei Dystoniepatienten

4.1.1.1. Ergebnisse

In der von uns durchgeführten Studie konnte sonographisch ein gehäuftes Auftreten einer Hyperechogenität im Bereich der Basalganglien bei Dystoniepatienten nachgewiesen werden (NL: 57,5%; NC: 21,6%; Thalamus: 4,1 %). Der Unterschied zur Kontrollgruppe war statistisch jedoch nicht signifikant (NL: 50,0%; NC: 39,5%; Thalamus: 0,0%), so dass wir nicht von einer für die primäre Dystonie spezifischen Veränderung ausgehen.

4.1.1.2. Kontext

1996 wurden erstmals 86 Dystoniepatienten mit Hilfe der transkraniellen Sonographie untersucht (Naumann u. a., 1996). Darunter waren primäre Dystonien (zervikale, faciale, generalisierte Dystonien und Dystonien der oberen Extremität), medikamentös induzierte tardive Dystonien und L-Dopa-responsive Dystonien vertreten. Die Kontrollgruppe bestand aus 50 Patienten mit radikulären Syndromen, die keine Hinweise auf andere Erkrankungen des zentralen Nervensystems hatten. Die Untersuchungen wurden von einer Person durchgeführt und anschließend ausgewertet. Zur Prüfung der

4. Diskussion

Interraterreliabilität wurden die Ultraschallbilder von einer zweiten Person aus der gleichen Arbeitsgruppe verblindet ausgewertet. Die Stufen der Echogenität der untersuchten Hirnregionen (NL, Thalamus, Raphe-Kerne) wurden in Form einer Rangskala unterteilt, und hyperechogen bewertete Flächen wurden anschließend ausgemessen. Im Rahmen dieser Studie ergaben sich Hinweise darauf, dass sich bei Patienten mit primärer Dystonie bestimmte Regionen in den Basalganglien sonographisch vermehrt echogen darstellen. Auf Einzelheiten der Ergebnisse wird im Folgenden eingegangen. Kurz nach den Ergebnissen von 1996 wurde von derselben Arbeitsgruppe eine Studie mit ähnlichen Ergebnissen veröffentlicht. Die in dieser Studie zusätzlich eingesetzten bildgebenden Verfahren SPECT und MRT zeigten keine spezifischen Signalveränderungen in den betreffenden Hirnregionen bei Dystoniepatienten (Becker u. a., 1997). Bis zum Beginn unserer Studie erfolgten keine weiteren Untersuchungen von Dystoniepatienten mittels transkranieller Sonographie.

Unsere Ergebnisse decken sich nicht mit den Ergebnissen der Studien aus 1996, in denen die vermehrte Echogenität des NL bei Patienten mit primärer Dystonie im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich häufiger war (Becker u. a., 1997; Naumann u. a., 1996). Bei Patienten mit zervikaler Dystonie und Blepharospasmus war die Häufigkeit der vermehrten Echogenität des NL in den Studien vergleichbar (zervikale Dystonie: 75% (Naumann u. a., 1996) vs. 66,0% in unserer Studie, Blepharospasmus: 31,2% (Naumann u. a., 1996) vs. 26,7% in unserer Studie), hinsichtlich der Kontrollgruppe zeigten sich jedoch erhebliche Unterschiede (14% (Naumann u. a., 1996) vs. 50,0% in unserer Studie). Als Gegenüberstellung der Studienergebnisse dient Abbildung 11. Der Übersicht halber wurde die Gruppe anderer Dystonien hier nicht aufgeführt.

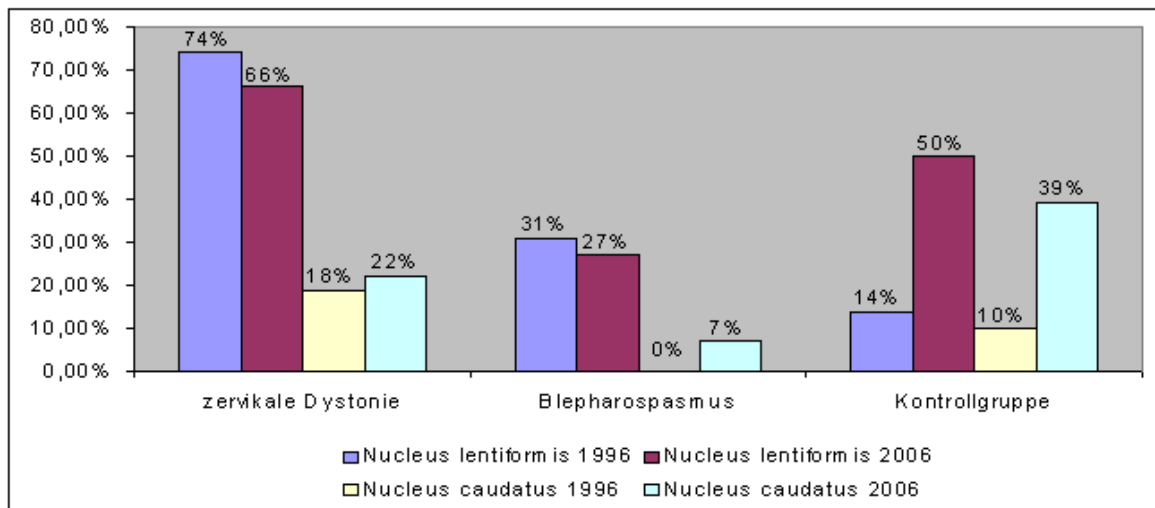


Abbildung 11.: Studien 1996 und 2006 im Vergleich

Wenn man die Ergebnisse von Studien an anderen Bewegungsstörungen, in denen die Basalganglien mit transkranieller Sonographie untersucht wurden, hinsichtlich der

4. Diskussion

Kontrollgruppen vergleicht, fällt auf, dass auch hier Unterschiede bestehen. In der Studie an Patienten mit Spinocerebellärer Ataxie Typ 3 (SCA3) wurde bei keiner der 15 Kontrollpersonen eine vermehrte Echogenität des Putamens und des Pallidums (entspricht NL) beschrieben (Schöls u. a., 2004). In einer Studie, in der Patienten mit Chorea Huntington sonographisch untersucht wurden, fand man bei vier von 39 Kontrollpersonen (10,2%) vermehrt echogene Areale in Projektion auf die Basalganglien (Postert u. a., 1999). In einer aktuellen Studie an Patienten mit Multipler Sklerose (MS) hatten sieben von 55 (13%) untersuchten Kontrollpersonen eine vermehrte Echogenität der SN und des NL, drei von 55 (5%) einen vermehrt echogenen NC und keine der 55 Kontrollpersonen (0%) einen auffälligen Thalamus (Walter u. a., 2009). Es fällt auf, dass bei allen Studien verhältnismäßig kleine Stichproben untersucht wurden (größte Stichprobe mit 50 Kontrollpersonen) (Naumann u. a., 1996).

Ein wesentlicher Grund für die unterschiedlichen Befunde könnte in der letztendlich nur sehr unscharfen bzw. semiquantitativen Einteilung und Definition der Hyperechogenität in den Basalganglien (außer der SN) liegen. So fehlt ein quantitativer Beurteilungsparameter wie eine Flächenmessung, was die Einteilung untersucherabhängig macht. In beiden Studien erfolgte die Beschreibung bzw. Einteilung der Echogenität in Form einer Rangskala (in dieser Studie: 1. keine Veränderung erkennbar, 2. leicht verstärkte Echogenität, 3. kalkhelle Echogenität). Bei subjektiver Bewertung durch die Auswerter liegt hier eine mögliche Ursache für die Unterschiede. Eine weitere Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse könnte auch in der mittlerweile besseren Hardware und damit verbundenen sensitiveren Detektion von z.B. Schwermetallablagerungen liegen. So wurde in mehreren Studien an gesunden Probanden ein erhöhter Eisengehalt des NL im Vergleich zum umliegenden Hirngewebe festgestellt (Absorptionsspektroskopie an Hirngewebe (Goldberg und Allen, 1981) und MRT-Untersuchungen (Steffens u. a., 1996; Martin u. a., 1998; Xu u. a., 2008; Aquino u. a., 2009)). Zudem zeigte sich eine Zunahme des Eisengehalts im Putamen in Abhängigkeit vom Alter (Steffens u. a., 1996; Aquino u. a., 2009). Der physiologisch erhöhte Eisengehalt der Basalganglien könnte eine Erklärung für die sonographisch leicht gesteigerte Echogenität sein. Im Rahmen unserer Studie wurde zwar kein Zusammenhang zwischen Alter der Probanden und Echogenität des NL beschrieben, es könnte sich allerdings auch um Abstufungen handeln, die sonographisch nicht detektierbar sind. Zudem wurde in dieser Studie eine eingeschränkte Altersspanne untersucht (22 bis 85 Jahre mit einem Durchschnittsalter von 57 ± 13 Jahren), so dass die altersabhängige Zunahme des Eisengehalts möglicherweise nicht sichtbar gemacht werden konnte. Eine wesentliche Ursache liegt sicher auch in der hohen Artefaktanfälligkeit dieser Region. So können sich andere Gewebestrukturen wie z.B. Mikroverkalkungen, Gliosen oder auch Zisternen vermehrt echogen darstellen. Während der dynamischen Untersuchung sind diese Artefakte u.a. auch durch Darstellung aus

verschiedenen Winkeln relativ leicht zu identifizieren. Bei der Einzelbildanalyse ist dieses aber deutlich erschwert.

Die Unterschiede in den Ergebnissen zwischen den bisher durchgeführten Studien und den beiden Auswertern innerhalb dieser Studie (geringe Interraterreliabilität; siehe Abschnitt 3.4) veranlassen uns dazu, die in dieser Studie gefundenen vermehrten Echogenitäten kritisch zu bewerten.

4.1.2. Sonographisches Signalverhalten der Substantia nigra bei Dystoniepatienten

4.1.2.1. Ergebnisse

Prinzipiell fanden sich vergleichbare Ergebnisse für das sonographische Signalverhalten der SN bei Dystoniepatienten und bei der Kontrollpopulation. Auffällig war lediglich, dass bei Dystoniepatienten bei längerer Krankheitsdauer eine kleinere Fläche der SN sichtbar wurde, wobei kein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter des Probanden und Fläche der SN nachweisbar war.

4.1.2.2. Kontext

Eine histopathologische Untersuchung des Hirnstamms von zwei Patienten mit idiopathischer spasmodischer Dysphonie zeigte eine diskrete Degeneration und Depigmentierung der SN und des Locus coeruleus, sowie geringe Entzündungszeichen des retikulären Systems (Simonyan u. a., 2009). Dies könnte ein Hinweis für eine Beteiligung der SN bei der Pathophysiologie der Dystonie sein. Bei Patienten mit generalisierter DYT1-Dystonie wurden tau/ubiquitin-immunreaktive Abschnitte in pigmentierten Neuronen der SN (pars compacta) und im Locus coeruleus (McNaught u. a., 2004) nachgewiesen, was ebenfalls für eine Beteiligung der SN bei diesem Formenkreis der Erkrankung spricht. Wie bereits in der Einleitung dieser Arbeit erwähnt, existieren jedoch auch einige histopathologische Untersuchungen an Dystoniepatienten, bei denen keine Auffälligkeiten in diesem Bereich nachweisbar waren (Hornykiewicz u. a., 1986; Bhatia u. a., 1993). Um zu klären, ob bei Dystoniepatienten tatsächlich sonographisch eine Veränderung der SN-Fläche in Zusammenhang mit der Krankheitsdauer nachweisbar ist, wäre eine longitudinale Studie mit einer größeren Fallzahl erforderlich.

4.1.3. Veränderung der Ventrikelweite bei Dystoniepatienten

4.1.3.1. Ergebnisse

Im Rahmen dieser Studie wurde eine statistisch signifikant erhöhte Weite des 3. Ventrikels bei Patienten mit primärer Dystonie im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet. Zu berücksichtigen ist hierbei allerdings das Durchschnittsalter, welches in der Patientengruppe 57 Jahre und bei der Kontrollgruppe 40 Jahre betrug.

4.1.3.2. Kontext

Es wurde bereits nachgewiesen, dass die Ventrikelweite im Alter zunimmt (Seidel u. a., 1995a), so dass die erhöhte Ventrikelweite bei Dystoniepatienten in dieser Studie durch das höhere Durchschnittsalter im Vergleich zur Kontrollgruppe erklärt werden kann. Die Ventrikelweite ist individuell sehr unterschiedlich. Generell gelten aber erweiterte Ventrikel als mögliches Zeichen für eine Hirnatrophie. Sollte sich unser Befund in einer altersgematchten Studie bestätigen, könnte die Zunahme der Ventrikelweite ein Hinweis darauf sein, dass Zelluntergang, bzw. Atrophie bestimmter Hirnregionen eine Rolle bei der Pathogenese der primären Dystonie spielt. Zwar handelt es sich in der Regel nicht um eine klinisch voranschreitende Erkrankung, doch fanden sich in einer Studie an Dystoniepatienten Hinweise auf Beeinträchtigungen der Kognition und Psyche, welche deutlich über die Basalganglien hinausgehen (Lencer u. a., 2009).

Im Zusammenhang mit dem Schweregrad der zervikalen Dystonie zeigen sich ebenfalls zunehmende Weiten des dritten Ventrikels bei steigenden Punktwerten im TWSTRS. Auch hier wäre zu überlegen, ob eine zunehmende Ventrikelweite Ausdruck einer stärkeren Neurodegeneration, korrelierend mit dem klinischen Schweregrad ist. Gegen diese Hypothese spricht allerdings, dass ein Zelluntergang histologisch nur in einzelnen Fällen nachgewiesen werden konnte (Zweig u. a., 1988; Gibb u. a., 1992; Hornykiewicz u. a., 1986; Bhatia u. a., 1993).

4.1.4. Transkranielle Sonographie bei anderen Bewegungsstörungen

Eine vermehrte Echogenität im Bereich der Basalganglien wurde für einige Bewegungsstörungen ganz unterschiedlicher Genese beschrieben (Morbus Parkinson (MP), Chorea Huntington, SCA3, Morbus Wilson).

4. Diskussion

1995 wurde erstmals eine sonographisch verstärkte Echogenität der SN bei Patienten mit **Morbus Parkinson** entdeckt (Becker u. a., 1995). Einige darauf folgende Studien bestätigten, dass ca. 90% aller Patienten mit MP eine hyperechogene SN aufweisen (Berg u. a., 2001; Walter u. a., 2002). Histologisch wurden im Bereich der SN bei Parkinsonpatienten ein deutlich erhöhter Gehalt an Eisen und Ferritin sowie ein verminderter Gehalt an Neuromelanin nachgewiesen. Im Vergleich mit der Fläche der echogenen SN ergab sich eine Korrelation, wobei vermutet wird, dass das überschüssige Eisen an andere Proteine als das Ferritin gebunden wird und so zur gesteigerten Echogenität in der Sonographie beiträgt (Zecca u. a., 2005; Berg, 2006). Die gesteigerte Echogenität der SN scheint eine für den MP spezifische Veränderung zu sein. Bei 9% der untersuchten gesunden Probanden wurde ebenfalls eine hyperechogene SN beschrieben. Inwieweit dies als Risikofaktor für den MP gewertet werden kann und ob anhand der transkraniellen Sonographie eine Aussage über die Prognose bzw. den Krankheitsverlauf möglich ist, wird aktuell in longitudinalen Studien überprüft (Walter, 2009).

1999 wurden Patienten mit **Chorea Huntington** mit transkranieller Sonographie untersucht (Postert u. a., 1999). Diese autosomal-dominant erbliche Erkrankung geht mit einer progressiven Atrophie von bestimmten Hirnregionen einher. Klinisch äußert sie sich durch initial ballistische und choreatiforme und im späteren Krankheitsverlauf überwiegend durch dystone unwillkürliche Bewegungen. Die Atrophie stellt sich histologisch unter anderem als Gliose und Zelluntergang im Striatum, Pallidum, Thalamus, im Hirnstamm und in der SN dar. In vereinzelt Fällen konnten Veränderungen anhand von MRT und CT dargestellt werden; häufig waren diese Bildgebungen aber auch unauffällig. Es wurden 49 Patienten mit Chorea Huntington und 39 Kontrollpersonen (Personen ohne Anamnese für Bewegungsstörungen) mit transkranieller Sonographie untersucht. Eine sonographisch verstärkte Echogenität im Bereich der Basalganglien kam insgesamt bei 18 von 45 (40%) Patienten und vier der 39 (10,2%) Kontrollpersonen vor. Sonographisch zeigten sich Veränderungen im Bereich des NC und der SN, die direkt mit dem Schweregrad der Erkrankung und der Ausdehnung der CAG-Triplet-Wiederholungen in der DNA in Zusammenhang standen. Zudem bestand ein direkter Zusammenhang zwischen hyperechogenen Läsionen des NC und einer gesteigerten Intensität im MRT (Postert u. a., 1999). Eine gesteigerte Intensität in der T2-gewichteten MRT kann Ausdruck von Zelluntergang bzw. Gliose sein (Grafton u. a., 1991; Page u. a., 2004). Für eine Gliose als Ursache der Hyperechogenität sprachen auch Ergebnisse einer histopathologischen Studie, in der ein direkter Zusammenhang zwischen Schweregrad der Erkrankung und neuronalem Zelluntergang beschrieben wurde (Myers u. a., 1988). Dennoch kommen hier auch andere bisher nicht bekannte Strukturen als Erklärung für die gesteigerte Echogenität in Betracht. Im Rahmen der Studie wurden erweiterte Ventrikel bei Patienten mit Chorea Huntington gemessen. Dies wurde auch computerto-

4. Diskussion

mographisch bestätigt und als indirektes Zeichen für Hirnatrophie gedeutet (Postert u. a., 1999). Bis heute sind keine weiteren Studien über das sonographische Signalverhalten der Basalganglien von Patienten mit Chorea Huntington veröffentlicht worden, so dass die Ergebnisse zurückhaltend beurteilt werden müssen.

2004 erfolgte eine Studie an Patienten mit einer **Spinocerebellären Ataxie Typ 3** (SCA3). Dies ist eine autosomal dominant erbliche neurodegenerative Erkrankung, bei der vor allem das Kleinhirn, pontine Kerngebiete, die SN, das Pallidum, das Putamen, der NC und die langen spinalen Bahnen betroffen sind. Klinisch steht eine progrediente Störung der Koordination mit Ataxie, Dysarthrie und Nystagmus im Vordergrund (Schöls u. a., 2004). Man untersuchte eine Gruppe von 15 Patienten mit genetisch gesicherter SCA3 und verglich diese mit einer gesunden Kontrollgruppe von 15 Personen. Sonographisch wurde eine vermehrte Echogenität des Kleinhirns (SCA3 vs. Kontrollen: 57% vs. 20%), der SN (40% vs. 13%), des Nucleus dentatus (54% vs. 9%), des Putamens (40% vs. 0%) und des Pallidums (40% vs. 0%) beobachtet. Zudem zeigten sich bei SCA3-Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe erweiterte Ventrikel. Auch hier wurde der Zelluntergang als mögliche Ursache für die vermehrte Echogenität und die erhöhte Ventrikelweite interpretiert (Postert u. a., 2004).

2008 wurde eine Studie über Patienten mit einer Spinocerebellären Ataxie Typ 2, bei der ein anderer Genlocus betroffen ist, veröffentlicht. Man untersuchte sechs Patienten mit Hilfe der transkraniellen Sonographie. Zwei der Patienten wiesen eine leicht verstärkte Echogenität, weitere zwei eine deutlich verstärkte Echogenität der SN auf.

Die Ergebnisse beider Studien zu Spinocerebellärer Ataxie haben eine eingeschränkte Aussagekraft, da nur sehr kleine Stichproben untersucht wurden und weitere Studien, die die Ergebnisse bestätigen könnten, bisher nicht veröffentlicht wurden. Allerdings sprechen sie dafür, dass Veränderungen des echogenen Musters der SN nicht spezifisch für den MP bzw. für dessen Pathophysiologie ist.

Der **Morbus Wilson**, eine andere Bewegungsstörung, spielt im Zusammenhang mit der transkraniellen Sonographie eine besondere Rolle. Bisher ist dies die einzige Erkrankung, bei der die Ursache für die sonographisch vermehrte Echogenität der Basalganglien klar zugeordnet werden kann. Diese autosomal-rezessiv erbliche Erkrankung geht mit einer Störung des Kupferstoffwechsels einher. Dies hat toxische Kupferablagerungen in der Leber, Kornea und im Gehirn (insbesondere in den Basalganglien) zur Folge. Sonographisch zeigte sich bei 95% der Patienten mit Morbus Wilson eine deutliche Anhebung der Echogenität des NL, bei 45% eine gesteigerte Echogenität des Thalamus und bei 25% eine auffällige SN. Die Ausprägung der Echogenität des NL und des Thalamus zeigten einen direkten Zusammenhang mit dem Schweregrad der Erkrankung

(Walter u. a., 2005). In der T2-gewichteten MRT stellten sich sowohl hyperintense, als auch hypointense Läsionen dar. Die verminderte Intensität soll Ausdruck für eine Anreicherung von Metallionen und die gesteigerte Intensität für Gliose oder Ödem sein (Page u. a., 2004; Thomas u. a., 1993). Der Zusammenhang von Kupfergehalt und Schweregrad der Erkrankung (Horoupian u. a., 1988) und die Korrelation zwischen in der T2-gewichteten MRT hypointensen Läsionen und vermehrt echogenen Läsionen in der transkranialen Sonographie lassen darauf schließen, dass beim Morbus Wilson die Kupferablagerungen in den Basalganglien für die sonographisch gesteigerte Echogenität verantwortlich sind.

4.1.5. Pathophysiologische Erklärungsmodelle vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse

Trotz einer Vielzahl von Studien über die primäre Dystonie ist die genaue Pathogenese weiterhin unbekannt. Wie bereits in der Einleitung dieser Arbeit erwähnt, gibt es Hinweise dafür, dass der Ursprung der Bewegungsstörung im Bereich der Basalganglien liegt. Am ehesten handelt es sich um eine funktionelle Störung mit abnormen Regelkreisen zwischen den Basalganglien und dem Kortex. Strukturelle Veränderungen konnten bisher nicht nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 1.1.3.1). Auch in unserer Studie gab es keinen Hinweis darauf, dass die primäre Dystonie mit einer spezifischen strukturellen Veränderung einhergeht.

Die Hypothese, dass diese Erkrankung eine rein funktionelle und nicht strukturelle Störung ist, wird von neueren Studien mit bildgebenden Verfahren in Frage gestellt. Studien mit Voxel-basierter Morphometrie, einem Verfahren, das auf die traditionelle MRT aufbaut, zeigten Veränderungen der grauen Substanz bestimmter Hirnregionen. Bei Patienten mit primärer Dystonie fand man eine bilaterale Volumenzunahme der grauen Substanz, des Globus pallidus internus, des Nucleus accumbens und des präfrontalen Kortex sowie unilateral des linken inferioren Parietallappens (Egger u. a., 2007). In einer weiteren Studie zeigten Patienten mit zervikaler Dystonie eine bilaterale Volumenzunahme der grauen Substanz des Thalamus, des NC, des superioren Temporallappens und des Kleinhirns links sowie eine bilaterale Volumenabnahme des Putamens. Patienten mit Blepharospasmus hatten eine bilaterale Volumenzunahme der grauen Substanz des NC und des Kleinhirns sowie eine bilaterale Volumenabnahme des Putamens und des Thalamus (Obermann u. a., 2007). In anderen Studien wurden anhand der Diffusions-Tensor-Bildgebung, einer Variante der diffusionsgewichteten MRT, die fraktionelle Anisotropie und die Diffusion bestimmter Hirnareale bei Dystonieklienten untersucht. Auch hier gab es im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen Veränderungen in Thalamus, Putamen und Pallidum (Bonilha u. a., 2007; Fabbrini u. a., 2008). Es zeigten

sich bei Patienten mit primärer Dystonie höhere Werte der fraktionellen Anisotropie für den Thalamus und die umgebene weiße Substanz sowie für die weiße Substanz des mittleren frontalen Gyri. Ausserdem fand sich eine gesteigerte Diffusion bestimmter Hirnregionen (weiße Substanz in Umgebung des Putames, des Pallidums und des linken NC) (Bonilha u. a., 2007). Diese neueren Ergebnisse sind ein Hinweis darauf, dass die primäre Dystonie zwar mit strukturellen Veränderungen einhergehen könnte, die transkraniale Sonographie jedoch möglicherweise keine geeignete Untersuchungsmethode zu deren Nachweis darstellt.

4.2. Stärken und Schwächen dieser Studie

In dieser Arbeit bestätigte sich, dass die transkraniale Sonographie eine wenig aufwändige, kostengünstige, beliebig oft wiederholbare und für den Patienten wenig belastende Methode ist. Allerdings ist die Bildqualität sehr vom transtemporalen Schallfenster und der Erfahrung des Untersuchers abhängig. Ein eingeschränktes Schallfenster führt zu einem erheblichen Informationsverlust. Zudem entstehen durch ein eingeschränktes Schallfenster Artefakte (Schallschatten durch die Schädelkalotte). Häufig ist die Abgrenzung von Artefakten, anderen Gewebestrukturen (z.B Gefäßanschnitten) und der zu untersuchenden Hirnregion schwierig. Die schwankende Bildqualität führte auch in dieser Studie zu Schwierigkeiten bei der Beurteilung der Bilder.

Eine Verblindung des Untersuchers hinsichtlich der in der Regel auf den ersten Blick sichtbaren Diagnose der Dystonie ist aktuell nicht möglich, was einen Einfluss auf die Auswahl der Ultraschallbilder haben könnte. Die Auswertung der Daten durch unterschiedliche, voneinander unabhängige Arbeitsgruppen ermöglichte die Verblindung zum Teil. Nachteil hiervon war, dass auf diese Weise nur statische Bilder ausgewertet werden konnten. Bei der Sonographie entsteht ein aussagekräftiges Bild jedoch vor allem durch die bewegte Aufnahme in Echtzeit, was dem Untersucher die Vorstellung eines dreidimensionalen Bildes ermöglicht. Eine Lösung hierfür könnte die Aufnahme von Bildschleifen sein, so dass auch bei der Auswertung bewegte Bilder beurteilt werden könnten.

Zur Überprüfung der Interraterreliabilität dieser Studie wurden die Daten parallel nach dem gleichen Prinzip ausgewertet, d.h. die in der Studie bisher nicht involvierte Auswerterin erhielt von jedem Probanden eine Anzahl von Bildern und ausschließlich Informationen zur Auswertungsmethodik. Die zur Auswertung bereitgestellten Bilder wurden vorab nicht selektiert, was einerseits die Verblindung optimierte, andererseits aber auch eine höhere Fehlerquote mit sich brachte. Es zeigte sich hinsichtlich der

diencephalen Ebene (NL, NC, Thalamus) eine sehr geringe Übereinstimmung der Ergebnisse. Für die mesencephale Ebene, d.h. für die SN war die Übereinstimmung deutlich höher. Dies könnte Ausdruck dafür sein, dass die Beurteilung der diencephalen Ebene an sich sehr schwierig ist. In dieser Ebene befinden sich andere Strukturen, wie die basalen Inselzysternen, welche sonographisch ebenfalls vermehrt echogen erscheinen. Dies erschwert die Abgrenzung der einzelnen Strukturen. Eine weitere mögliche Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse könnte das Prinzip der Auswertung, bzw. der Eingruppierung sein. Die unterschiedlichen Abstufungen der Echogenitäten wurden in Form einer einfachen Rangskala beschrieben, weitere Parameter fehlten. Um eine objektive Quantifizierung der Echogenität zu erlangen, wären automatisierte und standardisierte Softwareprogramme notwendig.

4.3. Implikationen für die Forschung

In unserer Studie bestand eine geringe Interraterreliabilität hinsichtlich der Beurteilung der Echogenität der Basalganglien der diencephalen Ebene. Dies und die zum Teil stark voneinander abweichenden Ergebnisse der Kontrollgruppenuntersuchungen verschiedener Studien weisen darauf hin, dass die transkranielle Sonographie als Untersuchungsmethode noch nicht hinreichend ausgereift ist. Sowohl hinsichtlich der Untersuchungsmethode als auch der Beurteilung der Bilder besteht weiterer Forschungsbedarf. Ideal wäre eine automatisierte, standardisierte, softwaregestützte Methodik und die Auswertung von Bildschleifen anstatt statischer Bilder (siehe Abschnitt 4.2).

Im Rahmen dieser Studie zeigte sich, dass auch bei gesunden Kontrollpersonen vermehrte Echogenitäten im Bereich der Basalganglien vorkommen. In früheren Studien gab es unterschiedliche Ergebnisse zur Häufigkeit vermehrter Echogenitäten bei Gesunden (siehe Abschnitt 4.1.1.2). Um diese Häufigkeit in der Allgemeinbevölkerung abschätzen zu können, sind Studien mit größeren Fallzahlen nötig. Weiterhin sind longitudinale Studien zur Abschätzung des prognostischen Wertes von Veränderungen der Echogenität bei asymptomatischen Personen erforderlich.

Die in unserer Studie erstmals beobachtete negative Korrelation zwischen der Größe der SN-Hyperechogenität und der Krankheitsdauer der primären Dystonie muss in zukünftigen, größeren Studien bestätigt werden. Um einen kausalen Zusammenhang zu belegen, wären auch hier longitudinale Studien notwendig.

Der in dieser Studie beobachtete Zusammenhang zwischen Krankheitsdauer einer Dystonie bzw. dem Schweregrad der Erkrankung und der Weite des Ventrikels (siehe Abschnitt

4. Diskussion

4.1.3.1) muss ebenfalls in größeren Studien bestätigt werden. Eine Bestätigung dieses Befundes wäre ein Hinweis auf eine neurodegenerative Komponente in der Pathophysiologie der primären Dystonie.

4.4. Implikationen für die Praxis

Nach dem aktuellen Stand der Erkenntnisse ist die transkranielle Sonographie momentan für die Diagnostik der primären Dystonie wenig geeignet. Zusammenfassend lässt sich jedoch sagen, dass sie sich unter optimierten Bedingungen zu einer guten und vielversprechenden Untersuchungsmethode entwickeln könnte.

5. Zusammenfassung

Die primäre Dystonie ist eine Bewegungsstörung, die mit abnormen Körperhaltungen einhergeht. Die beiden häufigsten Formen sind die zervikale Dystonie und der Blepharospasmus. Die Pathogenese der primären Dystonie ist trotz einer Vielzahl von Studien bis heute nicht sicher geklärt. Man geht von einer funktionellen Störung mit abnormen Regelkreisen zwischen den Basalganglien und dem Kortex aus.

Die transkranielle Sonographie gewinnt seit 1995 in der neurologischen Diagnostik zunehmend an Bedeutung. Eine vermehrte Echogenität im Bereich der Basalganglien wurde für einige Bewegungsstörungen ganz unterschiedlicher Genese beschrieben. Vor über zehn Jahren wurde in den bisher einzigen Studien zu diesem Thema sonographisch eine vermehrte Echogenität des Nucleus lentiformis bei Patienten mit primärer Dystonie beschrieben (Becker u. a., 1997; Naumann u. a., 1996).

Ziel dieser Studie war es, zu klären, ob Patienten mit primärer Dystonie sonographisch Auffälligkeiten im Bereich der Basalganglien aufweisen und ob sich die transkranielle Sonographie als diagnostisches Mittel für diese Erkrankung eignet. Wir untersuchten dazu die Echogenität der Basalganglien des Mesencephalons (Substantia nigra) und des Diencephalons (Nucleus lentiformis, Nucleus caudatus und Thalamus) sowie die Weite des dritten Ventrikels bei insgesamt 84 Patienten und 43 Kontrollpersonen. Hierzu verwendeten wir einen niederfrequenten Sektorschallkopf (2,0-2,5 MHz) und machten uns das temporale Schallfenster zu Nutze. Die Auswertung der Bilder erfolgte nach Abschluss der praktischen Untersuchung unter Verblindung. Die Echogenität der Basalganglien im Diencephalon wurde anhand einer dreistufigen Rangskala beschrieben. Mittels einer Graphiksoftware wurde die Fläche der Substantia nigra und die Weite des dritten Ventrikels manuell ausgemessen. Zur Überprüfung der Interraterreliabilität wurden die Ultraschallbilder durch eine bisher in die Studie nicht involvierte Expertin verblindet erneut ausgewertet.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen oben genannter Studien fanden wir bei ca 57,5% der Dystoniekpatienten eine vermehrte Echogenität im Bereich des Nucleus lentiformis, im Gegensatz zu der Studie von 1996 aber auch bei 50% der Kontrollpersonen. Eine kalkhelle Echogenität des Nucleus lentiformis war bei den Patienten statistisch nicht signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe (17,8% vs. 7,9%; $p=0,227$). In den Gruppen fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der

5. Zusammenfassung

Häufigkeit einer Echogenität des Nucleus caudatus (21,6% vs. 39,5%; $p=0,122$) und des Thalamus (4,1% vs. 0%; $p=0,199$). Es bestand kein Zusammenhang zwischen der Richtung der Kopfdrehung einer zervikalen Dystonie und der Seite der Hyperechogenität. Die Krankheitsdauer korrelierte negativ mit der Fläche der Substantia nigra und positiv mit der Weite des dritten Ventrikels.

Unsere Ergebnisse lassen vermuten, dass eine vermehrte Echogenität im Bereich der Basalganglien bei einem Teil der Bevölkerung vorkommt. Die Ursache hierfür könnte eine Eisenanreicherung im Nucleus lentiformis sein. Insgesamt sind die Ergebnisse verschiedener Studien mit transkranieller Sonographie hinsichtlich der Basalganglien der Kontrollpersonen jedoch unterschiedlich. Auch die schlechte Interraterreliabilität in dieser Studie lässt vermuten, dass die Beurteilung der Basalganglien der diencephalen Ebene in der transkraniellen Sonographie sehr schwierig ist. Es sind größere Studien notwendig, um zu klären, ob die transkranielle Sonographie zur Beurteilung dieser Strukturen eine geeignete Methode ist. Ein Zusammenhang zwischen der Krankheitsdauer und der Fläche der Substantia nigra wurde in dieser Studie erstmals beobachtet. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um dies zu bestätigen und Ursachen zu ergründen.

Literaturverzeichnis

- [Albin u. a. 2003] ALBIN, R L. ; CROSS, D ; CORNBATH, W T. ; WALD, J A. ; WERNETTE, K ; FREY, K A. ; MINOSHIMA, S: Diminished striatal [123I]iodobenzovesamicol binding in idiopathic cervical dystonia. In: *Ann Neurol* 53 (2003), Apr, Nr. 4, S. 528–532
- [Aquino u. a. 2009] AQUINO, D ; BIZZI, A ; GRISOLI, M ; GARAVAGLIA, B ; BRUZZONE, M G. ; NARDOCCI, N ; SAVOIARDO, M ; CHIAPPARINI, L: Age-related iron deposition in the basal ganglia: quantitative analysis in healthy subjects. In: *Radiology* 252 (2009), Jul, Nr. 1, S. 165–172
- [Asanuma u. a. 2005] ASANUMA, K ; MA, Y ; OKULSKI, J ; DHAWAN, V ; CHALY, T ; CARBON, M ; BRESSMAN, S B. ; EIDELBERG, D: Decreased striatal D2 receptor binding in non-manifesting carriers of the DYT1 dystonia mutation. In: *Neurology* 64 (2005), Jan, Nr. 2, S. 347–349
- [Baumgartner 1999] BAUMGARTNER, R W.: Transcranial color-coded duplex sonography. In: *J Neurol* 246 (1999), Aug, Nr. 8, S. 637–647
- [Baumgartner u. a. 1997] BAUMGARTNER, R W. ; ARNOLD, M ; GÖNNER, F ; STAIKOW, I ; HERRMANN, C ; RIVOIR, A ; MÜRI, R M.: Contrast-enhanced transcranial color-coded duplex sonography in ischemic cerebrovascular disease. In: *Stroke* 28 (1997), Dec, Nr. 12, S. 2473–2478
- [Becker u. a. 1999] BECKER, G ; BERG, D ; RAUSCH, W D. ; LANGE, H K. ; RIEDERER, P ; REINERS, K: Increased tissue copper and manganese content in the lentiform nucleus in primary adult-onset dystonia. In: *Ann Neurol* 46 (1999), Aug, Nr. 2, S. 260–263
- [Becker u. a. 1997] BECKER, G ; NAUMANN, M ; SCHEUBECK, M ; HOFMANN, E ; DEIMLING, M ; LINDNER, A ; GAHN, G ; REINERS, C ; TOYKA, K V. ; REINERS, K: Comparison of transcranial sonography, magnetic resonance imaging, and single photon emission computed tomography findings in idiopathic spasmodic torticollis. In: *Mov Disord* 12 (1997), Jan, Nr. 1, S. 79–88
- [Becker u. a. 1995] BECKER, G ; SEUFERT, J ; BOGDAHN, U ; REICHMANN, H ; REINERS, K: Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized

- by transcranial color-coded real-time sonography. In: *Neurology* 45 (1995), Jan, Nr. 1, S. 182–184
- [Becker u. a. 1991] BECKER, G ; WINKLER, J ; BOGDAHN, U: [Transcranial color-coded real time sonography in adults. Part 2: Cerebral hemorrhage and tumors]. In: *Ultraschall Med* 12 (1991), Oct, Nr. 5, S. 211–217
- [Behnke u. a. 2005] BEHNKE, S ; BERG, D ; NAUMANN, M ; BECKER, G: Differentiation of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes by transcranial ultrasound. In: *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76 (2005), Mar, Nr. 3, S. 423–425
- [Berg 2006] BERG, D: In vivo detection of iron and neuromelanin by transcranial sonography—a new approach for early detection of substantia nigra damage. In: *J Neural Transm* 113 (2006), Jun, Nr. 6, S. 775–780
- [Berg u. a. 2001] BERG, D ; SIEFKER, C ; BECKER, G: Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. In: *J Neurol* 248 (2001), Aug, Nr. 8, S. 684–689
- [Berg u. a. 2000] BERG, D ; WEISHAUPT, A ; FRANCIS, M J. ; MIURA, N ; YANG, X L. ; GOODYER, I D. ; NAUMANN, M ; KOLTZENBURG, M ; REINERS, K ; BECKER, G: Changes of copper-transporting proteins and ceruloplasmin in the lentiform nuclei in primary adult-onset dystonia. In: *Ann Neurol* 47 (2000), Jun, Nr. 6, S. 827–830
- [Bhatia u. a. 1993] BHATIA, K ; DANIEL, S E. ; MARSDEN, C D.: Orofacial dystonia and rest tremor in a patient with normal brain pathology. In: *Mov Disord* 8 (1993), Jul, Nr. 3, S. 361–362
- [Bogdahn u. a. 1990] BOGDAHN, U ; BECKER, G ; WINKLER, J ; GREINER, K ; PEREZ, J ; MEURERS, B: Transcranial color-coded real-time sonography in adults. In: *Stroke* 21 (1990), Dec, Nr. 12, S. 1680–1688
- [Bohnen und Frey 2003] BOHNEN, N I. ; FREY, K A.: The role of positron emission tomography imaging in movement disorders. In: *Neuroimaging Clin N Am* 13 (2003), Nov, Nr. 4, S. 791–803
- [Bonilha u. a. 2007] BONILHA, L ; VRIES, P M. de ; VINCENT, D J. ; RORDEN, C ; MORGAN, P S. ; HURD, M W. ; BESENSKI, N ; BERGMANN, K J. ; HINSON, V K.: Structural white matter abnormalities in patients with idiopathic dystonia. In: *Mov Disord* 22 (2007), Jun, Nr. 8, S. 1110–1116
- [Castelon Konkiewitz u. a. 2002] CASTELON KONKIEWITZ, E ; TRENDER-GERHARD, I ; KAMM, C ; WARNER, T ; BEN-SHLOMO, Y ; GASSER, T ; CONRAD, B ; CEBALLOS-BAUMANN, A O.: Service-based survey of dystonia in munich. In: *Neuroepidemiology* 21 (2002), Jul-Aug, Nr. 4, S. 202–206

- [Egger u. a. 2007] EGGER, K ; MUELLER, J ; SCHOCKE, M ; BRENNEIS, C ; RIN-
NERTHALER, M ; SEPPI, K ; TRIEB, T ; WENNING, G K. ; HALLETT, M ; POEWE, W:
Voxel based morphometry reveals specific gray matter changes in primary dystonia.
In: *Mov Disord* 22 (2007), Aug, Nr. 11, S. 1538–1542
- [Fabbrini u. a. 2008] FABBRINI, G ; PANTANO, P ; TOTARO, P ; CALISTRI, V ;
COLOSIMO, C ; CARMELLINI, M ; DEFAZIO, G ; BERARDELLI, A: Diffusion tensor
imaging in patients with primary cervical dystonia and in patients with blepharospasm.
In: *Eur J Neurol* 15 (2008), Feb, Nr. 2, S. 185–189
- [Galardi u. a. 1996] GALARDI, G ; PERANI, D ; GRASSI, F ; BRESSI, S ; AMADIO, S ;
ANTONI, M ; COMI, G C. ; CANAL, N ; FAZIO, F: Basal ganglia and thalamo-cortical
hypermetabolism in patients with spasmodic torticollis. In: *Acta Neurol Scand* 94
(1996), Sep, Nr. 3, S. 172–176
- [Gibb u. a. 1992] GIBB, W R. ; KILFORD, L ; MARSDEN, C D.: Severe generalised
dystonia associated with a mosaic pattern of striatal gliosis. In: *Mov Disord* 7 (1992),
Nr. 3, S. 217–223
- [Goldberg und Allen 1981] GOLDBERG, W J. ; ALLEN, N: Determination of Cu, Mn,
Fe, and Ca in six regions of normal human brain, by atomic absorption spectroscopy.
In: *Clin Chem* 27 (1981), Apr, Nr. 4, S. 562–564
- [Grafton u. a. 1991] GRAFTON, S T. ; SUMI, S M. ; STIMAC, G K. ; ALVORD, E C. ;
SHAW, C M. ; NOCHLIN, D: Comparison of postmortem magnetic resonance imaging
and neuropathologic findings in the cerebral white matter. In: *Arch Neurol* 48 (1991),
Mar, Nr. 3, S. 293–298
- [Hanko u. a. 1992] HANKO, J ; HINDFELT, B ; MATILAINEN, T ; SJÖBERG, S: CT-
scanning and magnetic resonance imaging in idiopathic spasmodic torticollis. In:
Acta Neurol Scand 86 (1992), Sep, Nr. 3, S. 267–270
- [Hierholzer u. a. 1994] HIERHOLZER, J ; CORDES, M ; SCHELOSKY, L ; RICHTER, W ;
KESKE, U ; VENZ, S ; SEMMLER, W ; POEWE, W ; FELIX, R: Dopamine D2 receptor
imaging with iodine-123-iodobenzamide SPECT in idiopathic rotational torticollis.
In: *J Nucl Med* 35 (1994), Dec, Nr. 12, S. 1921–1927
- [Hornykiewicz u. a. 1986] HORNYKIEWICZ, O ; KISH, S J. ; BECKER, L E. ; FARLEY,
I ; SHANNAK, K: Brain neurotransmitters in dystonia musculorum deformans. In: *N
Engl J Med* 315 (1986), Aug, Nr. 6, S. 347–353
- [Horoupian u. a. 1988] HOROUPIAN, D S. ; STERNLIEB, I ; SCHEINBERG, I H.:
Neuropathological findings in penicillamine-treated patients with Wilson’s disease.
In: *Clin Neuropathol* 7 (1988), Mar-Apr, Nr. 2, S. 62–67

- [Hutchinson u. a. 2000] HUTCHINSON, M ; NAKAMURA, T ; MOELLER, J R. ; ANTONINI, A ; BELAKHLEF, A ; DHAWAN, V ; EIDELBERG, D: The metabolic topography of essential blepharospasm: a focal dystonia with general implications. In: *Neurology* 55 (2000), Sep, Nr. 5, S. 673–677
- [Klein 2008] KLEIN, C: DYT16: a new twist to familial dystonia. In: *Lancet Neurol* 7 (2008), Mar, Nr. 3, S. 192–193
- [Klein 2002] KLEIN, L J.: Dystonia: clinical features, genetics, and treatment. In: *Curr Opin Neurol* 15 (2002), Aug, Nr. 4, S. 491–497
- [Klötzsch und Diehl 1999] KLÖTZSCH, C ; DIEHL, R R.: *Neurosonologische Diagnostik*. S. 125–147. In: BERLIT, P (Hrsg.): *Klinische Neurologie*, Springer-Verlag, 1999
- [Laskawi und Roggenkämper 1999] LASKAWI, Rainer (Hrsg.) ; ROGGENKÄMPER, Peter (Hrsg.): *Botulinumtoxin-Therapie im Kopf-Hals-Bereich (Medizin und Wissen)*. 1. Urban & Vogel, 1 1999. – ISBN 3860940988
- [Lencer u. a. 2009] LENCER, R ; STEINLECHNER, S ; STAHLBERG, J ; REHLING, H ; ORTH, M ; BAEUMER, T ; RUMPF, H J. ; MEYER, C ; KLEIN, C ; MUENCHAU, A ; HAGENAH, J: Primary focal dystonia: evidence for distinct neuropsychiatric and personality profiles. In: *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80 (2009), Oct, Nr. 10, S. 1176–1179
- [Maeurer u. a. 1998] MAEURER, M ; SHAMBAL, S ; BERG, D ; WOYDT, M ; HOFMANN, E ; GEORGIADIS, D ; LINDNER, A ; BECKER, G: Differentiation between intracerebral hemorrhage and ischemic stroke by transcranial color-coded duplex-sonography. In: *Stroke* 29 (1998), Dec, Nr. 12, S. 2563–2567
- [Martin u. a. 1998] MARTIN, W R. ; YE, F Q. ; ALLEN, P S.: Increasing striatal iron content associated with normal aging. In: *Mov Disord* 13 (1998), Mar, Nr. 2, S. 281–286
- [McNaught u. a. 2004] MCNAUGHT, K S. ; KAPUSTIN, A ; JACKSON, T ; JENGELLEY, T A. ; JNOBAPTISTE, R ; SHASHIDHARAN, P ; PERL, D P. ; PASIK, P ; OLANOW, C W.: Brainstem pathology in DYT1 primary torsion dystonia. In: *Ann Neurol* 56 (2004), Oct, Nr. 4, S. 540–547
- [Myers u. a. 1988] MYERS, R H. ; VONSATTEL, J P. ; STEVENS, T J. ; CUPPLES, L A. ; RICHARDSON, E P. ; MARTIN, J B. ; BIRD, E D.: Clinical and neuropathologic assessment of severity in Huntington's disease. In: *Neurology* 38 (1988), Mar, Nr. 3, S. 341–347

Literaturverzeichnis

- [Naumann u. a. 1996] NAUMANN, M ; BECKER, G ; TOYKA, K V. ; SUPPRIAN, T ; REINERS, K: Lenticular nucleus lesion in idiopathic dystonia detected by transcranial sonography. In: *Neurology* 47 (1996), Nov, Nr. 5, S. 1284–1290
- [Naumann u. a. 1998] NAUMANN, M ; PIRKER, W ; REINERS, K ; LANGE, KW ; BECKER, G ; BRÜCKE, T: Imaging the pre- and postsynaptic side of striatal dopaminergic synapses in idiopathic cervical dystonia: a SPECT study using [123I] epidepride and [123I] beta-CIT. In: *Mov Disord.* 13 (1998), Mar, Nr. 3, S. 319–23
- [Nutt u. a. 1988] NUTT, J G. ; MUENTER, M D. ; MELTON, L J. ; ARONSON, A ; KURLAND, L T.: Epidemiology of dystonia in Rochester, Minnesota. In: *Adv Neurol* 50 (1988), S. 361–365
- [Obermann u. a. 2007] OBERMANN, M ; YALDIZLI, O ; DE GREIFF, A ; LACHENMAYER, M L. ; BUHL, A R. ; TUMCZAK, F ; GIZEWSKI, E R. ; DIENER, H C. ; MASCHKE, M: Morphometric changes of sensorimotor structures in focal dystonia. In: *Mov Disord* 22 (2007), Jun, Nr. 8, S. 1117–1123
- [Page u. a. 2004] PAGE, R A. ; DAVIE, C A. ; MACMANUS, D ; MISZKIEL, K A. ; WALSH, J M. ; MILLER, D H. ; LEES, A J. ; SCHAPIRA, A H.: Clinical correlation of brain MRI and MRS abnormalities in patients with Wilson disease. In: *Neurology* 63 (2004), Aug, Nr. 4, S. 638–643
- [Perlmutter u. a. 1997] PERLMUTTER, J S. ; STAMBUK, M K. ; MARKHAM, J ; BLACK, K J. ; MCGEE-MINNICH, L ; JANKOVIC, J ; MOERLEIN, S M.: Decreased [18F]spiperone binding in putamen in idiopathic focal dystonia. In: *J Neurosci* 17 (1997), Jan, Nr. 2, S. 843–850
- [Postert u. a. 2004] POSTERT, T ; EYDING, J ; BERG, D ; PRZUNTEK, H ; BECKER, G ; FINGER, M ; SCHÖLS, L: Transcranial sonography in spinocerebellar ataxia type 3. In: *J Neural Transm Suppl* 1 (2004), Nr. 68, S. 123–133
- [Postert u. a. 1999] POSTERT, T ; LACK, B ; KUHN, W ; JERGAS, M ; ANDRICH, J ; BRAUN, B ; PRZUNTEK, H ; SPRENGELMEYER, R ; AGELINK, M ; BÜTTNER, T: Basal ganglia alterations and brain atrophy in Huntington's disease depicted by transcranial real time sonography. In: *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67 (1999), Oct, Nr. 4, S. 457–462
- [Sandyk und Bamford 1988] SANDYK, R ; BAMFORD, C R.: The hypothalamus in dystonic movement disorders. In: *Int J Neurosci* 40 (1988), May, Nr. 1-2, S. 41–44
- [Schneider u. a. 1994] SCHNEIDER, S ; FEIFEL, E ; OTT, D ; SCHUMACHER, M ; LUECKING, C H. ; DEUSCHL, G: Prolonged MRI T2 times of the lentiform nucleus in idiopathic spasmodic torticollis. In: *Neurology* 44 (1994), May, Nr. 5, S. 846–850

- [Schöls u. a. 2004] SCHÖLS, L ; BAUER, P ; SCHMIDT, T ; SCHULTE, T ; RIESS, O: Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. In: *Lancet Neurol* 3 (2004), May, Nr. 5, S. 291–304
- [Seidel u. a. 1993] SEIDEL, G ; KAPS, M ; DORNDORF, W: Transcranial color-coded duplex sonography of intracerebral hematomas in adults. In: *Stroke* 24 (1993), Oct, Nr. 10, S. 1519–1527
- [Seidel u. a. 1995a] SEIDEL, G ; KAPS, M ; GERRIETS, T: Potential and limitations of transcranial color-coded sonography in stroke patients. In: *Stroke* 26 (1995), Nov, Nr. 11, S. 2061–2066
- [Seidel u. a. 1995b] SEIDEL, G ; KAPS, M ; GERRIETS, T ; HUTZELMANN, A: Evaluation of the ventricular system in adults by transcranial duplex sonography. In: *J Neuroimaging* 5 (1995), Apr, Nr. 2, S. 105–108
- [Simonyan u. a. 2009] SIMONYAN, K ; LUDLOW, C L. ; VORTMEYER, A O.: Brainstem pathology in spasmodic dysphonia. In: *Laryngoscope* 120 (2009), Jan, Nr. 1, S. 121–124
- [Steffens u. a. 1996] STEFFENS, D C. ; McDONALD, W M. ; TUPLER, L A. ; BOYKO, O B. ; KRISHNAN, K R.: Magnetic resonance imaging changes in putamen nuclei iron content and distribution in normal subjects. In: *Psychiatry Res* 68 (1996), Nov, Nr. 1, S. 55–61
- [Thomas u. a. 1993] THOMAS, L O. ; BOYKO, O B. ; ANTHONY, D C. ; BURGER, P C.: MR detection of brain iron. In: *AJNR Am J Neuroradiol* 14 (1993), Sep-Oct, Nr. 5, S. 1043–1048
- [Walter 2009] WALTER, U: Transcranial brain sonography findings in Parkinson's disease: implications for pathogenesis, early diagnosis and therapy. In: *Expert Rev Neurother* 9 (2009), Jun, Nr. 6, S. 835–846
- [Walter u. a. 2007] WALTER, U ; DRESSLER, D ; PROBST, T ; WOLTERS, A ; ABUMUGHEISIB, M ; WITTSTOCK, M ; BENECKE, R: Transcranial brain sonography findings in discriminating between parkinsonism and idiopathic Parkinson disease. In: *Arch Neurol* 64 (2007), Nov, Nr. 11, S. 1635–1640
- [Walter u. a. 2005] WALTER, U ; KROLIKOWSKI, K ; TARNACKA, B ; BENECKE, R ; CZLONKOWSKA, A ; DRESSLER, D: Sonographic detection of basal ganglia lesions in asymptomatic and symptomatic Wilson disease. In: *Neurology* 64 (2005), May, Nr. 10, S. 1726–1732
- [Walter u. a. 2009] WALTER, U ; WAGNER, S ; HOROWSKI, S ; BENECKE, R ; ZETTL, U K.: Transcranial brain sonography findings predict disease progression in multiple sclerosis. In: *Neurology* 73 (2009), Sep, Nr. 13, S. 1010–1017

Literaturverzeichnis

- [Walter u. a. 2002] WALTER, U ; WITTSTOCK, M ; BENECKE, R ; DRESSLER, D:
Substantia nigra echogenicity is normal in non-extrapyramidal cerebral disorders
but increased in Parkinson's disease. In: *J Neural Transm* 109 (2002), Feb, Nr. 2,
S. 191–196
- [Xu u. a. 2008] XU, X ; WANG, Q ; ZHANG, M: Age, gender, and hemispheric differences
in iron deposition in the human brain: an in vivo MRI study. In: *Neuroimage* 40
(2008), Mar, Nr. 1, S. 35–42
- [Zecca u. a. 2005] ZECCA, L ; BERG, D ; ARZBERGER, T ; RUPRECHT, P ; RAUSCH,
W D. ; MUSICCO, M ; TAMPELLINI, D ; RIEDERER, P ; GERLACH, M ; BECKER,
G: In vivo detection of iron and neuromelanin by transcranial sonography: a new
approach for early detection of substantia nigra damage. In: *Mov Disord* 20 (2005),
Oct, Nr. 10, S. 1278–1285
- [Zweig u. a. 1988] ZWEIG, R M. ; HEDREEN, J C. ; JANKEL, W R. ; CASANOVA, M F. ;
WHITEHOUSE, P J. ; PRICE, D L.: Pathology in brainstem regions of individuals
with primary dystonia. In: *Neurology* 38 (1988), May, Nr. 5, S. 702–706

Anhang A.

Abkürzungsverzeichnis

AWMF Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen Fachgesellschaften

BS Bewegungsstörungen

BSG Blutsenkungsgeschwindigkeit

CCT cranielle Computertomographie

CT Computertomographie

DNA Deoxyribonucleic acid

IMBS Institut für Medizinische Biometrie und Statistik

MOD Magneto Optical Disc

MP Morbus Parkinson

MRT Magnetresonanztomographie

MS Multiple Sklerose

NC Nucleus caudatus

NL Nucleus lentiformis

PET Positronenemissionstomographie

RW Rangwert

SCA3 Spinozerebelläre Ataxie Typ 3

SN Substantia nigra

SPECT Single Photon Emission Computed Tomography

SPSS Superior Performing Software System

UK S-H Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

USA United States of America

Anhang A. Abkürzungsverzeichnis

TCCS transkranielle farbkodierte Duplexsonographie

TH Thalamus

TWSTRS Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale

Anhang B.

Einverständniserklärung

Patienteneinverständniserklärung

Studie „Transkranielle Sonographie bei Patienten mit Dystonie“

Ich,, habe die beigefügte Erklärung gelesen und verstanden und bin bereit, freiwillig an dieser Studie teilzunehmen ohne meine gesetzlichen und ethischen Rechte zu verlieren.

Tag

Monat

Jahr

Unterschrift des Patienten

Ich versichere, daß ich der betreffenden Person die Art und den Zweck der Studie erklärt habe.

Unterschrift der
klinischen Prüfers

Name

Bezeichnung

Tag

Monat

Jahr

Anhang C.

Aufklärungsbogen

Aufklärungsbogen zur Teilnahme an der klinischen Studie: “Transkranielle Sonographie bei Patienten mit Dystonien“

Bitte lesen Sie dieses Informationsblatt aufmerksam und bewahren Sie es für die Zeitdauer der Studie auf!

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Bei Ihnen ist eine Dystonie diagnostiziert worden oder Sie sind eine gesunde Kontrollperson. Mit der herkömmlichen Bildgebung (Röntgen, Computertomographie, Kernspintomographie) sind in der Regel keine Auffälligkeiten im Bereich des Gehirnes zu finden, obwohl man eine zentrale Ursache für diese Krankheit vermutet. In kleineren Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass durch die transkranielle Sonographie des Hirngewebes Signalauffälligkeiten in bestimmtem Hirnkernen (Basalganglien) bestehen. Dieses soll in dieser Studie überprüft werden, um dadurch möglicherweise ein neues diagnostisches Werkzeug zu gewinnen und weitere Einblicke in die Krankheitsursache zu erlangen.

Die Darstellung des Hirngewebes mittels Ultraschall (Sonographie) durch den intakten Schädelknochen (transkraniell), basiert auf dem Prinzip des Echolots. Von einem sogenannten Schallkopf, der auf Ihr Schläfenbein aufgesetzt wird, werden hochfrequente Schallwellen ausgesendet und von den verschiedenen Strukturen im Hirn zurückgeworfen. Diese reflektierten Schallwellen erzeugen die Bilder des Hirns und erlauben die Darstellung und eine Messung der Geschwindigkeit des fließenden Blutes (siehe Abb.).

Diese Methode ist, bis auf eine mögliche, sehr geringe Gewebserwärmung ohne Risiko für Sie und wird, außerhalb der Neurologie, in vielen Bereichen der Medizin eingesetzt (z.B.: Ultraschalluntersuchungen während der Schwangerschaft).

Anhang C. Aufklärungsbogen

Aufklärungsbogen: Transkranielle Sonographie bei Patienten mit Dystonie

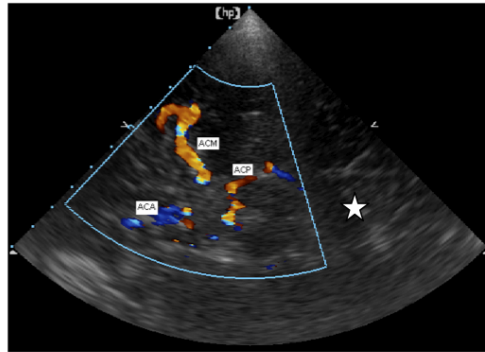


Abb.: Ultraschalluntersuchung der Hirnbasisarterien und des Mittelhirns (Stern)

Der zeitliche Aufwand für eine Untersuchung beträgt ca. eine halbe Stunde.

Wir bitten Sie also hiermit um Ihre Zustimmung zu dieser freiwilligen, außerhalb der klinischen Routineuntersuchungen angesiedelten Studie. Ihre Zustimmung zu den Untersuchungen im Rahmen der Studie kann von Ihnen jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen widerrufen werden.

Die Studie wird durchgeführt von:
Universitätsklinikum Lübeck, Klinik für Neurologie,

Bei Fragen wenden Sie sich bitte jederzeit an:

Prof. Dr. med. Günter Seidel
Dr. med. Johann Hagenah
Universitätsklinikum Lübeck
Klinik für Neurologie
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
Tel.: 0451- 500-3334/-2928

Anhang D.

Studienprotokoll

US_Dystonie

Pat.-Initialen:

Pat.-Nr.

Studienprotokoll

Transkranielle Sonographie bei Patienten mit Dystonie (US_Dystonie-Studie)

Der/die in diesem Prüfbogen beschriebene Patient(in) mit den o.a. Initialen wurde von mir eingehend über Sinn, Durchführung und Risiken der Studie aufgeklärt und hat freiwillig sein/ihr Einverständnis zur Teilnahme an der klinischen Studie erteilt. Ihm/ihr wurde die o.a. Patientenummer zugeteilt.

Die Einwilligung wurden durch die Unterschrift des Patienten und Prüfarztes bestätigt.

Tag

Monat

Jahr

Unterschrift des Prüfarztes

US_Dystonie

Pat.-Initialen:

Pat.-Nr.

Patientengeschichte

Geburtsdatum

Tag Monat Jahr

Größe

 cm Gewicht: kg

Geschlecht

 männlich weiblich

Diagnose

- Torticollis
 Blepharospasmus
 Schreibkrampf
 Andere: _____

Charakterisierung der Dystonie

Untersucher: _____

Tsui _____ Punkte

TWSTRS _____ Punkte

Dystonieskala: _____ Punkte

Erkrankungsbeginn _____ Jahre

Begleiterkrankungen

.....
.....

Paraphe Prüfarzt _____

Seite 2

Anhang D. Studienprotokoll

US_Dystonie

Pat.-Initialen:

Pat.-Nr.

Ultraschalluntersuchung

Datum:

Tag

Monat

Jahr

Uhrzeit:

Stunde

Minute

Untersucher: _____

Rechts

Gerätetyp:

Siemens

Philips

Untersuchungstiefe: _____ cm

Befund

Auswerter: _____

Hyperechogenität :

Lokalisation	Ja/Fläche (Inch ²)	Nein
Substantia nigra		
Nucleus caudatus		
Pallidum		
Putamen		
Thalamus		

Ventrikelsystem:

Ventrikel	Durchmesser / Fläche
SV (links)	
3. Ventrikel	
4. Ventrikel	

Besonderheiten:

Paraphe Prüfarzt _____

Seite 3

Anhang D. Studienprotokoll

US_Dystonie

Pat.-Initialen:

--	--

Pat.-Nr.

--	--	--	--

Links

Untersuchungstiefe: _____ cm

Hyperechogenität :

Lokalisation	Ja: Fläche (Inch ²)	Nein
Substantia nigra		
Nucleus caudatus		
Pallidum		
Putamen		
Thalamus		

Ventrikelsystem:

Ventrikel	Durchmesser / Fläche
SV (links)	
3. Ventrikel	
4. Ventrikel	

Besonderheiten:

Paraphe Prüfarzt _____

Seite 4

Anhang E.

Danksagung

Zum Schluss möchte ich mich noch bei allen Personen bedanken, die mich bei meiner Arbeit unterstützt haben.

Ich bedanke mich bei Prof. Dr. Detlef Kömpf sowie seinem Nachfolger Prof. Dr. Thomas Münte für die Möglichkeit, meine Untersuchungen in der von ihnen geleiteten Klinik für Neurologie durchführen zu dürfen, und für die vertrauensvolle Überlassung des von mir verwendeten Materials.

Ganz ausdrücklich möchte ich mich bei PD Dr. Johann Hagenah für die Überlassung des Themas, die wertvollen Anregungen sowie die hervorragende Betreuung und Förderung meiner Arbeit bedanken. In diesem Zusammenhang gilt mein Dank auch Herrn Prof. Dr. Günter Seidel, der an der Planung und Ausführung der Studie sowie der Auswertung der Ergebnisse entscheidend beteiligt war.

Herzlichen Dank an Dr. Norbert Brüggemann für die gute Zusammenarbeit bei der Erstellung der Manuskripte.

Frau Prof. Dr. Inke R. König danke ich für die unentbehrliche Hilfe bei der statistischen Auswertung und die gute Erreichbarkeit bei Fragen zu derselben.

Zu guter letzt bedanke ich mich bei meinem Mann und bei meiner Familie für die liebevolle und geduldige Unterstützung.

Anhang F.

Publikationsliste

Die Ergebnisse dieser Studie wurden in folgender Originalarbeit veröffentlicht:

Hagenah J, König IR, **Kötter C**, Klein C, Seidel G und Brüggemann N: **Basal ganglia hyperechogenicity does not distinguish between patients with primary dystonia and healthy individuals.** *Journal of Neurology*, in press

Weiterhin wurden sie auf dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie in Mannheim 2010 vorgestellt:

Brüggemann N, König IR, **Kötter C**, Graf J, Seidel G, Klein C, und Hagenah J: **Hyperchogenität der Basalganglien: ein unspezifischer Befund bei primären Dystonie?**