

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktorin: Univ. Prof. Dr. med. Marianne Dieterich, FANA, FEAN



**Pathophysiologische Veränderungen beim M. Parkinson  
in der dreidimensionalen  
transkraniellen Sonographie sowie der Bewegungsanalyse**

**Kumulative Habilitationsschrift**

zur Erlangung der *venia legendi*  
für das Fach Neurologie  
der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

**Vorgelegt von**

**Dr. med. Annika Eißner (geb. Plate)**

**2022**

---

# Inhaltsverzeichnis

<b>A. Kumulative Habilitationsschrift zum Thema</b>	<b>3</b>
<b>„Pathophysiologische Veränderungen beim M. Parkinson in der drei-dimensionalen transkraniellen Sonographie sowie der Bewegungsanalyse“</b>	
<b>A.1. Zusammenfassung</b>	<b>3</b>
<b>A.2. Einleitung zur Habilitationsschrift</b>	<b>6</b>
<b>A.3. Pathophysiologische Veränderungen beim M. Parkinson in der dreidimensionalen transkraniellen Sonographie</b>	<b>7</b>
A.3.1. Einleitung	7
A.3.2. Zielsetzung der habilitationsrelevanten Arbeiten	9
A.3.3. Zusammenfassung der habilitationsrelevanten Arbeiten	10
A.3.3.1. Technische Entwicklung und Herangehensweise	10
A.3.3.2. Studien zur Eignung von 3D-TCS für die Diagnostik	12
A.3.3.3. Ansätze und Weiterentwicklung zur multimodalen (weiteren) Bildgebung	19
<b>A.4. Pathophysiologische Veränderungen beim M. Parkinson in der Bewegungsanalyse</b>	<b>25</b>
A.4.1. Einleitung	25
A.4.2. Zielsetzung der habilitationsrelevanten Arbeiten	27
A.4.3. Studienaufbau und -ergebnisse	28
A.4.3.1. Armschwungasymmetrie	28
A.4.3.2. Schrittinizierung und Drehung	31
<b>A.5. Literatur</b>	<b>37</b>
<b>B. Auflistung der relevanten Originalarbeiten</b>	<b>46</b>

## **A. Kumulative Habilitationsschrift zum Thema**

### **„Pathophysiologische Veränderungen beim M. Parkinson in der dreidimensionalen transkraniellen Sonographie sowie der Bewegungsanalyse“**

#### **A.1. Zusammenfassung**

Die Diagnose der M. Parkinson-Erkrankung beruht bis heute weitgehend auf einer klinischen Einschätzung der behandelnden Kollegen. In der Regel werden nuklearmedizinische Untersuchungen sowie der Ultraschall der Mittelhirnregion nur bei unklaren Fällen angewendet. Die Heterogenität der Erkrankung, auch in ihren verschiedenen Stadien, erschwert die Diagnostik und führt weiterhin zu verzögerten Diagnosen wie auch zu verzögerten Therapien. Insbesondere im Hinblick auf zunehmende Fortschritte einer möglichen kausalen Therapie bzw. Krankheits-modifizierenden Therapie ist eine frühe Diagnose umso mehr anzustreben.

Die bisher eingesetzte 2D-transkranielle-Sonographie hat sich in den vergangenen Jahren international etabliert und hat ihren Einsatz in der Diagnose zunehmend gefestigt.

Im Rahmen der von uns weiterentwickelten dreidimensionalen transkraniellen Sonographie (3D-TCS) ist es gelungen, eine weitere apparative Untersuchungsmöglichkeit zu generieren, bei der dreidimensionale Strukturen wie das Mittelhirn und Echogenitäten/ Hyperechogenitäten im Bereich der Substantia nigra valide dargestellt und analysiert werden können. Anhand unserer Ergebnisse konnte bewiesen werden, dass mithilfe dieser neuen Methode eine vergleichbare Klassifizierung (im Vergleich zur 2D-Methode) von gesunden Probanden und an M. Parkinson-Erkrankten erzielt werden kann. Die erzielten Ergebnisse deuten auf eine gewisse Unabhängigkeit von der Erfahrung des Untersuchers hin, was einen Einsatz in der Routine erleichtern würde.

Mithilfe weiterer technischer Entwicklungen war es zudem möglich, detailliertere multimodale Erkenntnisse (TCS und MRT) zu erhalten. Da Eisen bzw. spezifische Eisenkonfigurationen in der Pathogenese des M. Parkinson eine Rolle spielen, untersuchten wir spezifische MRT-Eisensequenzen.

Anhand einer Eisen-spezifischen MRT (QSM)-Sequenz konnten wir *in vitro* Unterschiede von verschiedenen Eisenionen ( $\text{Fe}^{2+}$  oder  $\text{Fe}^{3+}$ ) in wässrigen Eisenchlorid-Lösungen vor allem in Bezug auf ihre Relaxationseigenschaften ermitteln; die mittels QSM gemessene magnetische Suszeptibilität war dagegen für beide Ionen ähnlich. Eine direkte Übertragung

dieser Ergebnisse auf Messungen *in vivo* ist jedoch nicht möglich, da Eisenionen im Gewebe eine andere Relaxationseigenschaft haben als freie Eisenionen in Lösung.

Des Weiteren war es möglich, erstmalig eine Co-Registrierung der generierten 3D-TCS mit MRT-Bildern durchzuführen. Insbesondere auch Eisen-spezifische Sequenzen erbrachten weitere Informationen über die Ätiologie der TCS-Hyperechogenitäten im Bereich der Substantia nigra sowie über deren genaue Lokalisation aufgrund der besseren räumlichen Auflösung der MRT-Daten.

Zusammenfassend war es möglich, im Rahmen der oben erwähnten Erkenntnisse eine neue Methode zur (frühzeitigen) Detektion einer Parkinsonerkrankung zu entwickeln. Weiterhin konnten wir anhand der auch ergänzenden Erkenntnisse aus MRT-Untersuchungen weitere pathophysiologische und neurotopographische Erkenntnisse gewinnen. Die Übertragung unserer Methode auf kommerziell erhältliche Ultraschallgeräte ist somit durch unsere Vorarbeiten möglich geworden.

Ein weiterer Schwerpunkt unserer Forschungen war, Erkenntnisse über Auffälligkeiten beim Gang bei M. Parkinson zu erhalten. Hierzu untersuchten wir klinische Frühzeichen, die bekanntermaßen beim M. Parkinson bestehen können (Armschwing-Asymmetrie, 360°-Drehung und Schrittiniiierung).

In der Untersuchung des Armschwungs konnten wir feststellen, dass dieser bei Parkinsonpatienten geringer und asymmetrischer ist, eine Asymmetrie aber erst ab einem Asymmetrie-Index ab mind. 50 % als pathologisch zu werten ist. Eine gleichzeitige mentale Beanspruchung führte dabei zu einem deutlicheren Ergebnis.

Wir untersuchten zudem antizipatorische posturale Adjustierungen (APA; Gleichgewichtsreaktionen) vor einer Schrittiniiierung. Diese zeigten sich unbeeinflusst durch Alter und relativ unverändert bei Patienten mit Freezing. Stimuli führten allgemein zu kleineren, schnelleren und kürzeren APA. Anhand unserer Ergebnisse sehen wir die Pathogenese des Freezing-Phänomens nicht ausschließlich in veränderten Gleichgewichtsreaktionen.

Des Weiteren untersuchten wir Drehungen auf der Stelle bei gesunden Probanden und Parkinsonpatienten. Dabei zeigten sich die pathologischen Veränderungen in räumlicher Enge deutlicher, insbesondere bei Patienten mit Freezing, was in der Untersuchung berücksichtigt werden kann und sollte.

Mit den geschilderten Erkenntnissen konnten wir Bewegungspathologien der Parkinsonerkrankung hinsichtlich ihrer Sensitivität und ihrer Inzidenz in unterschiedlichen Parkinson-Patienten-Gruppen (Alter, Patienten ohne und mit Freezing) besser charakterisieren. Diese Erkenntnisse können helfen, insbesondere in der Frühdiagnostik spezifischer untersuchen zu können, um so frühzeitiger Bewegungsauffälligkeiten entdecken zu können.

## A.2. Einleitung zur Habilitationsschrift

Morbus Parkinson ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung weltweit und die Prävalenz hat sich innerhalb von 25 Jahren (1990 – 2015) auf über sechs Millionen Erkrankte auf der ganzen Welt verdoppelt. Im Hinblick auf die stetig älter werdende Bevölkerung wird in den nächsten Jahren ein weiterer deutlicher Anstieg der Erkrankung erwartet mit einer erneuten Verdopplung der Anzahl oder mehr bis 2040<sup>35</sup>. Bis heute sind die detaillierten pathophysiologischen Zusammenhänge in der Entstehung, auch der teilweise sehr heterogenen Symptome, nicht vollständig bekannt. Dies erschwert sowohl die Diagnose als auch die Therapie des M. Parkinson erheblich.

Die Diagnose des M. Parkinson im Frühstadium ist nicht immer eindeutig zu stellen, nicht zuletzt, da sich die Erkrankung sehr heterogen und facettenreich zeigt<sup>15,21,57,105</sup>.

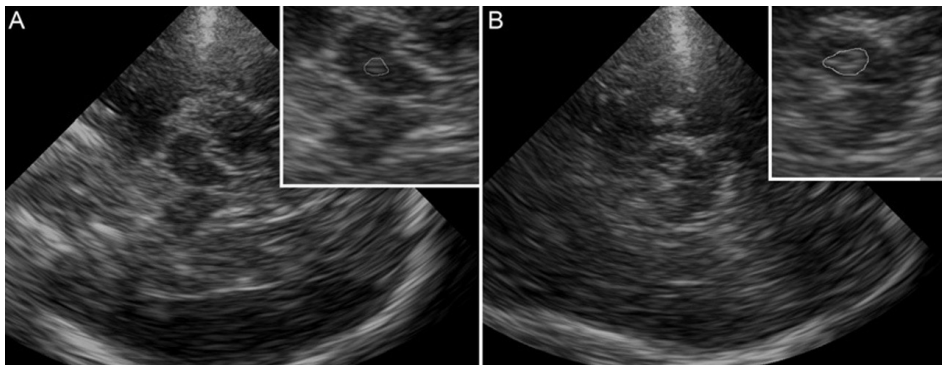
Bisher wird die klinische Diagnose anhand einer Bradykinesie mit entweder einem Ruhetremor und/oder einem Rigor gestellt<sup>88</sup>. Die Forschung hat zudem diverse nicht motorische Symptome (z. B. Hyposmie, Obstipation, Depression) untersucht, da diese teilweise schon Jahre vor der motorischen Manifestation (prodromale Phase) auftreten<sup>16,87,104</sup>.

Wenn zum Zeitpunkt der Diagnosestellung motorische Symptome vorliegen, ist bereits eine längerfristige Erkrankung zugrunde liegend. Es ist bekannt, dass eine motorische Manifestation der Erkrankung mit einem deutlichen Verlust dopaminerger Zellen in der Substantia nigra einhergeht<sup>38</sup>. Gangauffälligkeiten sind dabei oft die ersten motorischen Symptome und sind im Hinblick auf eine pharmakologische Therapie schwer zu behandeln<sup>76</sup>. Aufgrund zunehmend therapeutischer Forschungsansätze zur Krankheitsmodifikation und Neuroprotektion ist eine möglichst frühe Diagnose eine wichtige Zielsetzung der aktuellen Forschung<sup>86</sup>. Neben dem Aspekt der bestmöglichen Betreuung und Behandlung von Parkinsonpatienten wurde auch ein sozioökonomischer Benefit durch eine frühe Diagnostik und Therapie festgestellt<sup>34</sup>.

### A.3. Pathophysiologische Veränderungen beim M. Parkinson in der dreidimensionalen transkraniellen Sonographie

#### A.3.1. Einleitung

Sonographische Veränderungen beim M. Parkinson konnten Mitte der 90er-Jahre erstmalig in der üblichen zweidimensionalen transkraniellen Sonographie (*transcranial sonography* = TCS) im Bereich der Substantia nigra detektiert werden<sup>9</sup>. Hierbei stellte sich heraus, wie im Rahmen von vielen Folgestudien bestätigt wurde, dass bei bis zu 90 % der an M. Parkinson-Erkrankten eine sog. Hyperechogenität der Substantia nigra im Ultraschallbild zu erkennen war (siehe Abbildung 1)<sup>111</sup>.



**Abbildung 1** aus Yilmaz & Berg, 2018, International Review of Neurobiology<sup>111</sup>:

Darstellung der Mittelhirnebene in der 2D-TCS-Methode; vergrößert dargestellt ist das Mittelhirn (echoarm) mit umrandeter Substantia nigra-Echogenität (A: gesunde Kontrollperson), bzw. -Hyperechogenität (B: Parkinsonpatient)

Die zweidimensionale Methode analysiert eine (Hyper-)Echogenität im Bereich der Substantia nigra aufgrund eines echoreichen TCS-Signals, die anhand der Fläche planimetrisch eingeordnet wird. Ein entsprechender Cut-off-Wert wird je nach verwendetem Gerät und anhand der 90. Perzentile individuell festgelegt. Ist die gemessene Fläche größer als der Cut-off-Wert, spricht man von einer Hyperechogenität<sup>111</sup>. In bisherigen Studien wurden Flächen von  $> 0,25\text{cm}^2$  typischerweise als hyperechogen definiert. Flächen, die kleiner sind, werden als echogen bezeichnet. Im Folgenden werden in dieser Arbeit die Hyperechogenitäten im Bereich der Substantia nigra mit „SnHy“, Echogenitäten mit „SnE“ abgekürzt.

Wenn derartige Hyperechogenitäten bei asymptomatischen Probanden ( $> 50$  Jahre alt) gefunden werden, zeigten diese in longitudinalen Studien ein 17-fach erhöhtes Risiko nach drei Jahren<sup>12</sup>, nach 5 Jahren sogar ein 20-fach erhöhtes Risiko, an M. Parkinson zu erkranken<sup>14</sup>. In den letzten 20 Jahren hat sich die Methode der zweidimensionalen

Ultraschalluntersuchung bei v.a. M. Parkinson zunehmend etabliert und ist inzwischen in den europäischen Richtlinien zur Diagnose der Parkinsonerkrankung als Level-A-Empfehlung integriert<sup>10</sup>. Da gesunde Probanden auch gelegentlich Hyperechogenitäten aufweisen, ist mit der Ultraschallmethode niemals eine 100 %-ige Sensitivität bzw. Spezifität bei der Diagnostik zu erreichen, was bei den im Folgenden berichteten Studien zu berücksichtigen ist.

Da es sich um eine zweidimensionale Analyse handelt, ist die TCS-Methode abhängig von der Ebene, in der der Untersucher misst. Eine valide Messung ist somit nicht nur von den anatomischen Gegebenheiten abhängig (ggf. Abschwächung des Ultraschallsignals durch die knöchernen Gegebenheiten des transtemporalen Schallfensters), sondern auch von der Erfahrung des Untersuchers. Dies betrifft insbesondere die Wahl der optimalen axialen Ebene (in dreidimensionalen Strukturen), die analysiert werden soll, sowie auch die genaue Umrandung der hyperechogenen Substantia nigra. Dies ist besonders problematisch bei Untersuchungen, bei denen die Qualität des Ultraschallsignals nicht gut ist.

Eine Metaanalyse von TCS-Studien von 2001 bis 2015 zeigte eine Sensitivität von 83 % und eine Spezifität von 87 % im Hinblick auf eine Differenzierung zwischen M. Parkinson-Patienten und gesunden Kontrollpersonen<sup>63</sup>. Andere Studien beschrieben wesentlich schlechtere Differenzierungsraten, die teilweise sehr stark variierten<sup>23,100,107,108</sup>. Diese divergenten Ergebnisse führten immer wieder zu kritischen Einwänden in der Neurologen-Gemeinschaft im Hinblick auf die Validität der TCS-Methode zur Diagnosesicherung bei M. Parkinson und anderen Bewegungsstörungen. In Studien, aber auch in den europäischen Richtlinien wird im Hinblick auf die TCS-Diagnostik empfohlen, dass eine ausreichende sonographische Expertise vorliegen muss, um die Technik anwenden zu können<sup>10,89</sup>.

Diese sonographisch detektierten Veränderungen sind mit anderen bildgebenden Verfahren nicht darstellbar. Bei den in der transkraniellen Sonographie detektierten Hyperechogenitäten handelt es sich nach *Post-Mortem*-Analysen und Tierstudien um Areale mit einem erhöhten Eisengehalt<sup>18,19</sup>, wobei die genaue Pathogenese bisher nicht gänzlich geklärt ist. Im Rahmen eines erhöhten Eisengehaltes können vermehrt Sauerstoffradikale und oxidativer Stress entstehen und so zum Untergang von dopaminergen Zellen führen<sup>47</sup>. Eisen in bestimmter Formation ist in der Pathogenese des M. Parkinson im Verdacht, eine pathologische Aggregation von alpha-Synukleinen zu beschleunigen<sup>61</sup>, die wiederum an der Pathogenese des M. Parkinson beteiligt sind<sup>28</sup>.

In der MRT-Bildgebung zeigten bestimmte Eisen-sensitive Sequenzen (u. a. QSM = *Quantitative Susceptibility Mapping*) ebenfalls einen erhöhten Eisengehalt im Bereich der Substantia nigra<sup>4,20,91</sup>. Es gab viele MRT-Bildgebungsstudien, die sich mit der Diagnostik



beim M. Parkinson beschäftigt haben, wobei sich von den verschiedenen Ansätzen bisher in der Routine keine durchsetzen konnte<sup>39</sup>, da es keine Methode bis jetzt schaffte, die Unterschiede zwischen Parkinsonpatienten und gesunden Kontrollpersonen *in vivo* signifikant detektieren zu können<sup>73</sup>.

### **A.3.2. Zielsetzung der habilitationsrelevanten Arbeiten**

Der in diesem Abschnitt beschriebene Schwerpunkt der hier skizzierten kumulativen Habilitation ist die Etablierung einer neuen Methodik zur Detektion von pathophysiologischen sonographischen Veränderungen im Bereich der Substantia nigra. Des Weiteren wollten wir in Kooperation mit der Klinik und Poliklinik für Radiologie Eisen-spezifische Veränderungen in der MRT bzw. fusionierten Bildgebung TCS/MRT untersuchen.

Dazu wurde die bisherige zweidimensionale Sonographie durch spezielle Verrechnungen auf drei Dimensionen erweitert. Die Zielsetzung dieser neu entwickelten Methode

(dreidimensionale transkraniale Sonographie) war zum einen die Entwicklung einer Untersucher- und Ebenen-unabhängigeren Methode sowie die Generierung neuer Hinweise auf die genaue Lokalisation und Formation der pathologischen Hyperechogenitäten.

In Kooperation mit dem Lehrstuhl für Informatikanwendungen in der Medizin (*Computer Aided Medical Procedures, CAMP*) der Technischen Universität München konnten wir auf der Grundlage erster Resultate eine Förderung der Deutschen Forschungsgesellschaft (DFG) für unser Projekt erhalten.

### **A.3.3. Zusammenfassung der habilitationsrelevanten Arbeiten**

#### **A.3.3.1. Technische Entwicklung und Herangehensweise**

##### **Midbrain segmentation in transcranial 3D ultrasound for Parkinson diagnosis.**

Ahmadi SA, Baust M, Karamalis A, **Plate A**, Boetzel K, Klein T, Navab N. Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention. 2011;14(Pt 3):362-9.

##### **Detection of Substantia Nigra Echogenicities in 3D Transcranial Ultrasound for Early Diagnosis of Parkinson Disease.**

Pauly O, Ahmadi S-A, **Plate A**, Boetzel K, Navab N. Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention. 2012;15(Pt 3):443-50.

##### **Learning from multiple experts with random forests: application to the segmentation of the midbrain in 3D ultrasound.**

Chatelain P, Pauly O, Peter L, Ahmadi SA, **Plate A**, Bötzel K, Navab N. Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention. 2013;16(Pt 2):230-7.

##### **Hough-CNN: Deep Learning for Segmentation of Deep Brain Regions in MRI and Ultrasound.**

Milletari F, Ahmadi SA, Kroll C, **Plate A**, Rozanski V, Maiostre J, Levin J, Dietrich O, Ertl-Wagner B, Bötzel K, Navab N. Computer Vision and Image Understanding. Volume 164, November 2017, Pages 92-102.

#### Einleitung

Die Beweggründe einer Weiterentwicklung der zweidimensionalen zu einer neuen dreidimensionalen TCS-Technik beruhte, wie im oberen Abschnitt bereits ausführlich erläutert, auf der Grundlage, eine Untersucher- und Ebenen-unabhängigere Methode zu entwickeln sowie detailliertere Informationen über die hyperechogenen Auffälligkeiten im TCS zu generieren.

Grundlagen waren zunächst, aber auch im Verlauf, diverse technische Forschungsarbeiten und Innovationen, die in Kooperation mit dem Lehrstuhl für Informatikanwendungen in der Medizin (Computer Aided Medical Procedures, CAMP) der Technischen Universität München erfolgten. Diese werden im Folgenden zusammenfassend erläutert.

## Methodik

In einer ersten technisch-fokussierten Studie konnten wir die Daten von 22 Probanden auswerten (Ausschluss eines Probanden aufgrund eines zu schlechten transtemporalen Schallfensters und somit insuffizientem Ultraschallsignal). Elf Probanden waren an M. Parkinson erkrankt, elf Probanden waren gesunde Personen.

Mithilfe einer eigens entwickelten Methode führten wir mit den akquirierten Daten eine semiautomatische Segmentation von ersten dreidimensionalen transkraniellen Ultraschalldaten durch.

Die Ultraschalldaten wurden bilateral aufgenommen und mit einer *Backward-warping compounding*-Technik in ein 3D-Freihand-Volumen rekonstruiert<sup>110</sup>. Zudem führten wir eine Mittelhirnsegmentierung mittels eines aktiven Oberflächenmodells durch<sup>1</sup>.

Es konnten erstmalig dreidimensionale transkranielle Ultraschallvolumen generiert und semiautomatisch segmentiert werden. Segmentiert wurden die Strukturen Mittelhirn und die echogene/hyperechogene Substantia nigra rechts und links. Es wurden dabei jeweils nur die Ebenen segmentiert, die ausreichend beurteilbar waren. Diese Ansätze beruhten darauf, dass die Datensätze verblindet zunächst von Hand segmentiert wurden, was sehr aufwendig und zeitintensiv ist. Es wurden im Verlauf die manuellen Segmentierungen der Zielstrukturen als Goldstandard und Trainingsmaterial für maschinelle Lernalgorithmen verwendet.

Auf der Grundlage der Einbeziehung von Methoden verschiedener maschineller Lern-Algorithmen konnten wir mittels eines „*Random Hough Forests*“-Ansatzes eine robuste volumetrische Mittelhirnsegmentierung<sup>30,74</sup> sowie eine Segmentierung der Substantia nigra-Hyperechogenitäten<sup>80</sup> entwickeln. Für die Klassifikation wurde ein probabilistisches mathematisches Modell implementiert, das Hyperechogenitäten aufgrund ihrer visuellen und räumlichen Verteilung von regulärem Hirnparenchym separiert. Hierzu wurde eine Kombination der Intensität und Position jedes Voxels innerhalb einer Mittelhirn-Maske für die Klassifikation berücksichtigt.

Technisch gesehen wurden die Daten zudem mittels eines *Statistical Shape Models* (SSM) analysiert, welches in einem zweiten Schritt mit einem aktiven Surface-Framework kombiniert und zuletzt mit einem aktiven Polyhedron-Framework bearbeitet wurde. Zur Auswertung wurde die Überlappungsrate zwischen der manuellen Goldstandard-Segmentierung und der semiautomatischen Segmentierung in Form des Dice-Koeffizienten berechnet.

## Ergebnisse

Diese Studie bestätigte eine gute technische Machbarkeit mit einer robusten Segmentierung bei 19 von 22 Volumina. Anhand der ersten generierten Daten und Ergebnisse konnten auch erste Eckdaten erhoben werden für z. B. eine prospektive Fallzahlschätzung. Es zeigte sich

eine gute Sensitivität und Spezifität im Hinblick auf eine Klassifizierung zwischen gesunden Probanden und an M. Parkinson-Erkrankten von ca. 83 %. Die Überlappungsrate unserer semiautomatischen Auswertung im Vergleich zur (manuellen) Goldstandard- Segmentierung zeigte eine deutlich bessere Quote (Dice-Koeffizient: 0.83 vs. 0.55).

### Diskussion

Zusammenfassend konnten wir mit unserer semiautomatischen Analyse eine robuste Segmentierung durchführen und mit dieser ersten technischen Herangehensweise erstmalig transkranielle volumetrische Segmentationsdaten akquirieren und analysieren.

### **A.3.3.2. Studien zur Eignung von 3D-TCS für die Diagnostik**

#### **Three-Dimensional Sonographic Examination of the Midbrain for Computer-Aided Diagnosis of Movement Disorders.**

**Plate A**, Ahmadi S-A, Pauly O, Klein T, Navab N, Bötzel K. Ultrasound in Medicine & Biology 2012;38(12).

### Einleitung

In einer ersten Pilotstudie war es das Ziel, die neu entwickelte 3D-TCS-Methode und die im vorherigen Abschnitt beschriebenen technischen Innovationen klinisch in einem Kollektiv erstmalig anzuwenden, um zwischen gesunden Probanden und an M. Parkinson-Erkrankten zu unterscheiden.

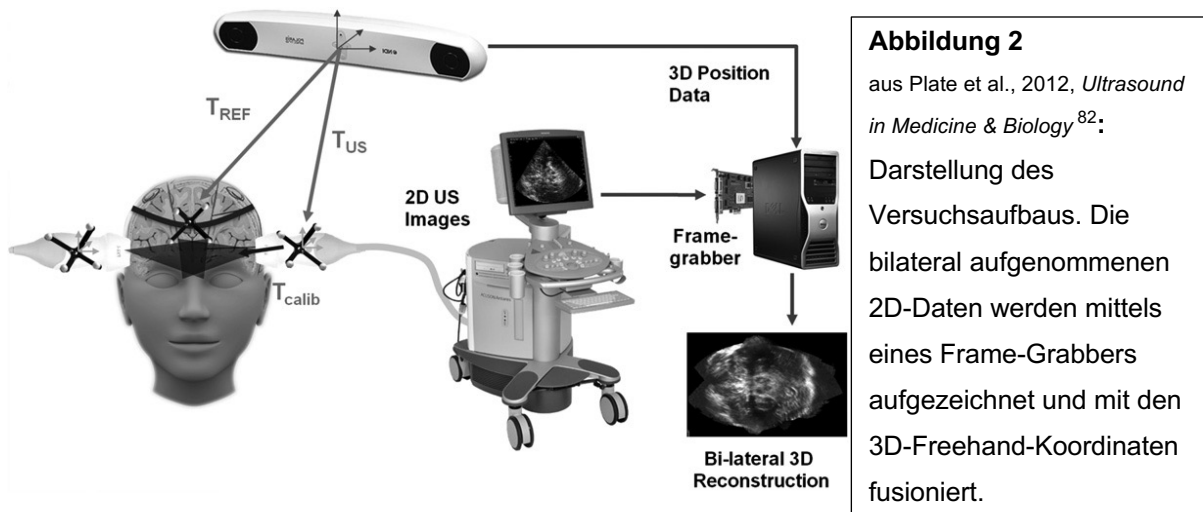
Zu den detaillierten Hintergründen von bisherigen Studien und Erkenntnissen im Hinblick auf die bisher verwendete 2D-TCS-Methode verweise ich an dieser Stelle auf die generelle Einleitung im Abschnitt A 1.1..

### Methodik

In der folgenden Studie wurden die 3D-Volumina der Hyperechogenitäten der Substantia nigra und das Volumen des Mittelhirns von 23 Probanden <sup>82</sup> analysiert und rekonstruiert. Hierbei wurden optische Tracking-Marker sowohl am Kopf der Probanden als auch am Ultraschallkopf befestigt. Aufgenommen wurden die Sequenzen durch einen Untersucher, der jeweils auf beiden Seiten durch das transtemporale Schallfenster das Mittelhirn und umgebende Strukturen in allen Ebenen langsam sonographisch darstellte. Die Einstellungen des Ultraschallgerätes orientierten sich dabei an veröffentlichten Empfehlungen <sup>17</sup>. Diese

Koordinaten sowohl des Probandenkopfes als auch des Ultraschallkopfes wurden durch ein optisches Tracking-Gerät im Raum detektiert.

Die Koordinaten des Kopfes und der Sonde wurden zusammen mit den aufgenommenen bilateralen Ultraschalldaten (2D-Bilder) mithilfe eines Frame-Grabbers aufgezeichnet und anschließend zu einem 3D-Datensatz fusioniert. Auf diesem Weg konnten bilaterale 3D-Rekonstruktionen generiert werden (siehe Abbildung 2). Zu den technischen Details verweise ich auf A 1.3.1.



Ein Volumen bestand aus zwölf Schichten mit einer Höhe von jeweils 0.45 mm. Dies führte zu einem Volumen von insgesamt 5.4 mm in der kranio-kaudalen Ebene. Die am weitesten kranial liegende Schicht wurde 1.35 mm (kumulativ also drei Schichten) unterhalb des 3. Ventrikels definiert und die weiteren elf Schichten befanden sich kaudal davon. Diese Volumina wurden durch zwei unterschiedlich erfahrene Untersucher verblindet manuell segmentiert (Mittelhirn und Substantia nigra bds.), wobei ein Untersucher deutlich mehr Ultraschallerfahrung, insbesondere in der TCS-Methode, hatte.

In dieser Studie haben wir die ersten Werte für *Cut-offs* von SnHy in 3D für die transkranielle Sonographie etabliert. Damit in diesen Werten keine eventuellen Fehler aus automatischen Segmentierungs-Algorithmen beinhaltet sind, basierte diese Studie vollständig auf manuellen Goldstandard-Segmentierungen des Mittelhirns und der SnHy/SnE-Regionen bei allen Probanden. Eine manuelle Segmentierung dauerte pro Volumen ca. 20 Minuten. Diese manuelle Segmentierung wurde für die folgenden automatischen Algorithmen als Goldstandard gebraucht.

Anhand von uni- bzw. multidimensionalen Klassifikationsmerkmalen erfolgte eine Analyse der Ergebnisse.

Merkmale, die wir analysierten, waren bei den einzelnen (uni-dimensionalen)

Klassifikationsmerkmalen:

- a) das größte einseitige 3D Substantia nigra-Volumen (SnHy, SnE; absolut),
- b) das größte einseitige Substantia nigra 3D-Volumen (SnHy, SnE) im Vergleich zum Mittelhirn-Volumen (relativ),
- c) Summe der 3D Substantia nigra-Volumina (SnHy, SnE) beider Seiten (absolut),
- d) Summe der 3D Substantia nigra-Volumina (SnHy, SnE) beider Seiten im Vergleich zum Mittelhirn-Volumen (relativ),
- e) größte 2D Substantia nigra-Fläche (SnHy, SnE; hierbei ist zu erwähnen, dass dieses Klassifikationsmerkmal am ehesten der bisher üblich genutzten 2D-TCS-Methode ähnelt).

Bei den multidimensionalen Merkmalen untersuchten wir:

- f) absolutes Volumen der rechten und linken Substantia nigra (SnHy, SnE; absolut),
- g) relatives Volumen der rechten und linken Substantia nigra (SnHy, SnE), d. h. dividiert durch das Mittelhirn-Volumen,
- h) absolute Volumina der rechten und linken Substantia nigra (SnHy, SnE) sowie des Mittelhirns insgesamt.

Zur Differenzierung nutzten wir zum einen eine ROC-Analyse bei den genannten Merkmalen, zum anderen einen maschinellen Lernalgorithmus (*Support Vector Machine, SVM*).

### Ergebnisse

Eine Datenauswertung konnte bei 22 Probanden durchgeführt werden. Ein gesunder Proband musste aufgrund eines insuffizienten transtemporalen Schallfensters ausgeschlossen werden, sodass die Daten von elf Parkinsonpatienten und elf gesunden Probanden ausgewertet werden konnten.

Die besten uni-variater Klassifikationen zwischen gesunden Probanden und M. Parkinson-Erkrankten erzielten wir mit dem Merkmal „größtes einseitiges 3D Substantia nigra-Volumen“, bei dem sich eine recht hohe Sensitivität (90,9 %/100 %) und eine mittelgradige Spezifität zeigte (63,6 %/54,6 %), wobei jeweils die Ergebnisse beider Untersucher beachtet werden (erfahrener Untersucher/unerfahrener Untersucher). Ähnlich gute Ergebnisse konnten mit dem Klassifizierungsmerkmal „Summe der 3D Substantia nigra-Volumina“ erzielt werden. Der *Cut-off*-Wert zur Differenzierung Parkinsonpatient versus gesunder Kontrollperson lag bei 89,4 bzw. 76,4 mm<sup>3</sup>.

Im Rahmen der multidimensionalen SVM-Analyse erzielte das Merkmal „Summe der Volumina von Substantia nigra und Mittelhirn“ die beste Klassifikation (Sensitivität: 90,9 %/72,7 % und Spezifität: 72,7 %/81,8 %).

In Anlehnung an die 2D-TCS-Methode zeigten sich die Ergebnisse des Klassifikationsmerkmals „größte 2D Substantia nigra-Fläche“ sowohl in der unidimensionalen

als auch der SVM-Analyse generell schlechter, wenn auch der unerfahrene Untersucher eine bessere Sensitivität (90,9 %) in der SVM-Analyse erzielte.

Die Interrater-Korrelation war bei der dreidimensionalen Analyse gut und deutlich besser als in der zweidimensionalen (Pearson-Korrelation: 0,77 – 0,82 3D-Volumen versus 0,54).

### Diskussion

Mit diesen vielversprechenden ersten dreidimensionalen transkraniellen Sonographiedaten konnten wir im Vergleich zur zweidimensionalen Methode etwa gleich gute Klassifizierungsergebnisse erzielen. Die Ergebnisse der Sensitivität der 3D-Methode lagen ähnlich bzw. etwas höher als die der 2D-Methode, wobei sich die Spezifität etwas geringer darstellte<sup>42,90</sup>. Es ist an dieser Stelle zu erwähnen, dass eine aktuellere Metaanalyse ähnliche 2D-Ergebnisse erzielte<sup>63</sup>.

Zudem waren die Ergebnisse des unerfahreneren Untersuchers ähnlich zu dem erfahrenen Untersucher. Die Ergebnisse weisen auf eine gute Reproduzierbarkeit und Interrater-Korrelation hin. Studien mit weniger erfahrenen Untersuchern erzielten geringere inter- und intrapersonelle Korrelationen und empfehlen eine umfangreiche Ausbildung des Untersuchers<sup>107</sup>. Unsere Studie liefert erste quantitative 3D-TCS-Ergebnisse, die vielversprechende Resultate im Hinblick auf eine Klassifikation zwischen Patienten mit M. Parkinson und gesunden Probanden gezeigt hat, sowie im Hinblick auf eine objektivere und Untersucher-unabhängigere Methode.

### **A baseline study for detection of Parkinson's disease with 3D-transcranial sonography and uni-lateral reconstruction.**

**Plate A**, Maiostre J, Levin J, Bötzel K, Ahmadi S-A. Journal of the Neurological Sciences 2019;397.

### Einleitung

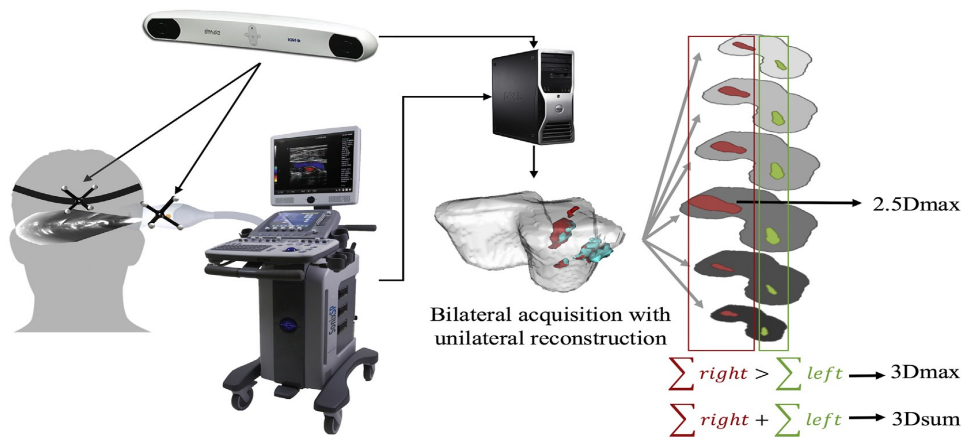
Die 2D-TCS-Methode hatte durch zahlreiche Studien ihre ergänzende diagnostische Bedeutung bei der Diagnostik des M. Parkinson und anderen Bewegungsstörungen belegen können<sup>63,72</sup>. So zeigten sich u. a. Hinweise auf einen möglichen Einsatz der TCS im Bereich der Frühdiagnostik<sup>12,14</sup>. An dieser Stelle sei für detaillierte Inhalte und Ergebnisse der Studien auf die generelle Einleitung dieses Abschnitts A 1.1. verwiesen. Beruhend auf unseren bisherigen Daten, untersuchten wir im Folgenden ein größeres Patientenkollektiv mit innovativer Technik.

## Methodik

In der folgenden Studie <sup>84</sup> untersuchten wir mithilfe der zuvor genannten technischen Erkenntnisse und Innovationen (siehe auch A 1.3.1.) 52 Probanden (27 Parkinsonpatienten, 25 gesunde Probanden) mittels 3D-Sonographie.

Der Ablauf der Studie orientiert sich an der vorherigen Studie <sup>82</sup>. Erneut wurden optische Tracking-Marker am Kopf der Probanden und am Ultraschallkopf befestigt und die Koordinaten im Raum durch ein optisches Tracking-Gerät detektiert.

Die sonographischen Aufzeichnungen erfolgten bilateral transtemporal. Aufgenommen wurden die Sequenzen durch einen Untersucher, der jeweils auf einer Seite in allen Ebenen durch das transtemporale Schallfenster das Mittelhirn und umgebende Strukturen langsam sonographisch darstellte. Diese Untersuchung wurde dann auf der anderen Seite wiederholt.



**Abbildung 3** aus Plate et al., 2019, Journal of the Neurological Sciences <sup>84</sup>:

Darstellung des Versuchsaufbaus aus Plate et al., 2019: Kontinuierliche Aufnahme der räumlichen Daten von Probanden und Ultraschallsonde. Die bilateral aufgenommenen 2D-Daten werden dreidimensional rekonstruiert, segmentiert und analysiert: 2.5Dmax: größte Hyperechogenitäts-Fläche; 3Dmax: größtes einseitiges Hyperechogenitäts-Volumen; 3D-Summe: Summe des bds. Hyperechogenitäts-Volumens

Die Rekonstruktion des Mittelhirns und der SnHy/SnE erfolgte nun unilateral für jede Seite mittels der ipsilateralen Ultraschallaufzeichnungen, welche sich im Vergleich zu den bilateralen Rekonstruktionen weniger fehleranfällig zeigten und eine deutlich einfachere Kalibration des Messaufbaus ermöglichten (Versuchsaufbau siehe Abbildung 3).

Zwei verschiedenen erfahrene Ultraschalluntersucher (Untersucher eins: erfahren; Untersucher zwei: weniger erfahren) einigten sich pro Proband zunächst verblindet auf eine Aufzeichnung pro Seite (bei initial zwei bis fünf Aufzeichnungen pro Proband und Seite), um im nächsten Schritt die SnHy/SnE sowie das Mittelhirn ebenfalls verblindet manuell zu definieren. Alle Segmentierungen in dieser Studie wurden manuell durchgeführt, um *Cut-off*-Werte und klinische Kohorten-Vergleiche auf Goldstandard-Daten zu basieren und



um eventuelle Segmentierungsfehler aufgrund von vollautomatischen Segmentierungen zu vermeiden.

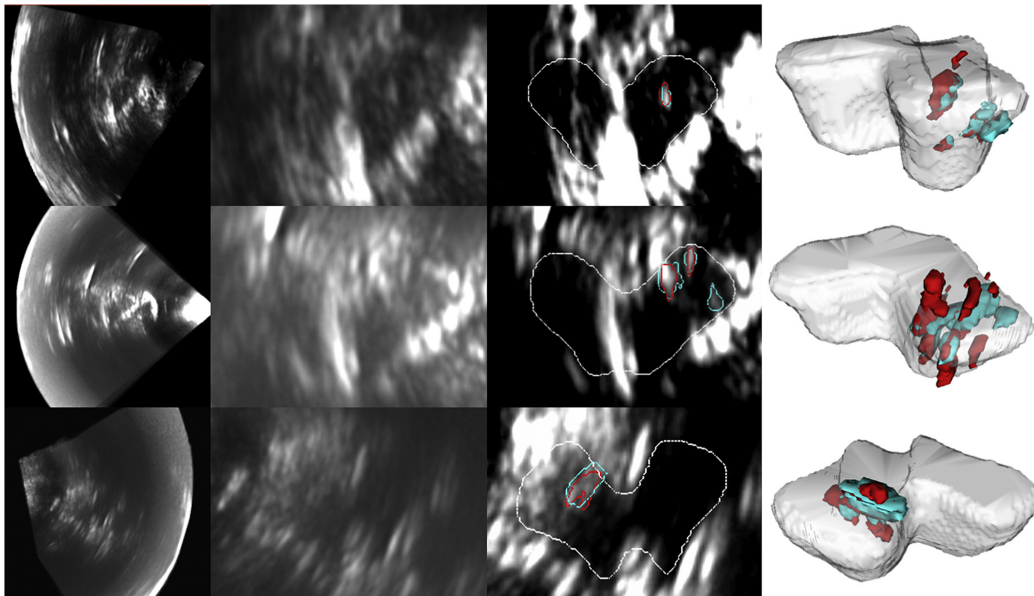
Die Ergebnisse beider Seiten wurden analysiert und die Resultate beider Untersucher getrennt voneinander ausgewertet. Es wurden bei einer Schichtdicke von 0,5 mm insgesamt elf Schichten (kumulative Volumenhöhe 5,5 mm) ausgewertet. Der kraniale Punkt lag dabei eine Schicht unterhalb des 3. Ventrikels. Die Auswertungsdauer betrug ca. 20 min.

Es erfolgte eine ROC-Analyse von uni-dimensionalen Messparametern. Diese waren (siehe auch Abbildung 3):

- a) 2.5D-max: größte Hyperechogenität der Substantia nigra-Fläche aus dem 3D-Volumen
- b) 3D-max: größtes einseitiges Hyperechogenität-Substantia nigra-Volumen
- c) 3D-Summe: Substantia nigra-Hyperechogenitäten beider Seiten addiert.

### Ergebnisse

Zwei Probanden (3,9 %) mussten aufgrund eines zu schlechten temporalen Schallfensters ausgeschlossen werden. Ausgewertet werden konnten die Volumina von 50 Probanden (23 gesunde Probanden, 27 Parkinsonpatienten).



**Abbildung 4** aus Plate et al., 2019, Journal of the Neurological Sciences <sup>84</sup>:  
3 Beispiele mit guter (oben) bis zu schlechter Signalqualität (unten).  
Von links nach rechts: axialer Schnitt (wie in der üblichen TCS-Methode zu sehen),  
vergrößertes Mittelhirnareal, Segmentierungsansicht (weiße Linie: Mittelhirn; rot/grüne Linie:  
Substantia nigra-Hyperechogenität umrandet von je einem Untersucher) sowie eine  
3D-Visualisierung

Die Daten von fünf Probanden konnten aufgrund eines ebenfalls schlechten transtemporalen Schallfensters nur anhand einer unilateralen Segmentierung ausgewertet werden, bei den

restlichen Probanden konnten die Volumina von beiden Seiten analysiert werden. Beispiele einer Visualisierung der rekonstruierten Volumina sind in Abbildung 4 zu sehen.

Die besten Klassifizierungsergebnisse waren mittels der 2.5D-Methode bzw. 3D max. vorzuweisen. Für die detaillierten Ergebnisse verweise ich an dieser Stelle auf Tabelle 1 bzw. die Publikation. Die gesunden Kontrollpersonen zeigten im Durchschnitt eine Fläche mit einem erhöhten Ultraschallsignal von 20,3 mm<sup>2</sup> im Bereich der Substantia nigra, während die der Parkinsonpatienten im Durchschnitt mehr als doppelt so groß war (45,3 mm<sup>2</sup>). Mittels einer Volumenauswertung zeigte sich ebenfalls ein deutlicher Unterschied zwischen gesunden Kontrollpersonen und Parkinsonpatienten (55,9 mm<sup>3</sup> versus 150,9 mm<sup>3</sup>). Beides zeigte eine hohe statistische Signifikanz (Wilcoxon-Test:  $p < 0,00001$ ).

Die 2.5D-Analyse erzielte die besten Ergebnisse bei Untersucher eins mit einer Sensitivität von 84,6 % (Untersucher zwei: 77,8 %) und einer Spezifität von 88,9 % (Untersucher zwei: 85,2 %). Der *Cut-off*-Wert lag bei 25,0 mm<sup>2</sup>.

Die 3Dmax-Analyse konnte eine Sensitivität von 77,8 % (Untersucher eins: 84,6 %) und eine Spezifität von 88,9 % (Untersucher eins: 85,2 %) erzielen. Der *Cut-off*-Wert lag bei 95,9 mm<sup>3</sup>. Eine Post-hoc-Analyse zeigte eine hohe statistische Signifikanz der Resultate.

Die Ergebnisse zeigten, wie auch in unseren vorherigen Ergebnissen, eine hohe Interrater-Reliabilität (Pearson-Korrelation: 0,798,  $p < 10^{-3}$ ) und hohe Intraklassen-Korrelation (ICC: 0,777,  $p < 10^{-3}$ ).

Single-dimensional Feature (AP)	Single Threshold with ROC			
	Sensitivity (CI) (%)	Specificity (CI) (%)	AUC (CI)	Threshold
2.5D max: max. of both largest areas	84.6 (80.0–88.7)	88.9 (84.6–92.5)	0.87 (0.73–0.95)	25.0mm <sup>2</sup>
3D max: larger volume side (11 slices)	84.6 (80.0–88.7)	85.2 (80.6–89.2)	0.82 (0.71–0.94)	76.9 mm <sup>3</sup>
3D sum: volume of both sides (11slices)	80.8 (75.9–85.2)	85.2 (80.6–89.2)	0.83 (0.71–0.94)	116.9 mm <sup>3</sup>
2.5D max: max. of both largest areas	77.8 (72.8–82.3)	85.2 (80.6–89.2)	0.85 (0.74–0.95)	27.3 mm <sup>2</sup>
3D max: larger volume side (11 slices)	77.8 (72.8–82.3)	88.9 (84.7–92.5)	0.85 (0.74–0.96)	95.9 mm <sup>3</sup>
3D sum: volume of both sides (11slices)	77.8 (72.8–82.3)	92.6 (88.7–95.7)	0.83 (0.71–0.94)	154.5mm <sup>3</sup>

**Tabelle 1** aus Plate et al., 2019, Journal of the Neurological Sciences <sup>84</sup>:

Detaillierte Ergebnisse beider Untersucher (oben Untersucher eins: erfahren; unten Untersucher zwei: weniger erfahren) von Sensitivität, Spezifität, *Cut-off*-Wert, AUC-Wert und Konfidenzintervall (*AUC*: Area under the curve; CI: Konfidenzintervall)

## Diskussion

Die Ergebnisse präsentieren die ersten quantitativen Werte von bilateral aufgenommenen und unilateral rekonstruierten 3D-TCS-Daten. Im Gegensatz zur bilateralen Rekonstruktion aus unserer ersten Studie <sup>82</sup> stellt sich eine unilaterale Herangehensweise technisch einfacher und technisch erfolgreicher dar. Die ROC-Klassifikation erzielte eine hohe Genauigkeit (sämtliche AUC-Werte  $\geq 0,82$ ) und war ähnlich zu bisherigen 2D-Ergebnissen <sup>63</sup>. Die absoluten Werte der *Cut-offs* variierten, die relativen Werte waren vergleichbar und auch

die Auswahl der am weitesten kranial liegenden Schichten variierte nur gering zwischen beiden Untersuchern.

Zusammenfassend bestätigten die Ergebnisse unsere vorherigen Resultate und zeigen, dass es sich bei der 3D-TCS-Methode um eine robuste und objektive Methode handelt. Es war uns möglich, erste grundlegende Werte für eine 3D-TCS-Analyse zu generieren. Wir konnten anhand der hier erhobenen 3D-Daten zeigen, dass es sich um einen neuen diagnostischen Ansatz mit viel Potenzial im Hinblick auf die Detektion von sonographischen Auffälligkeiten bei M. Parkinson handelt.

### **A.3.3.3. Ansätze und Weiterentwicklung zur multimodalen (weiteren) Bildgebung**

#### **MR imaging differentiation of Fe<sup>2+</sup> and Fe<sup>3+</sup> based on relaxation and magnetic susceptibility properties.**

Dietrich O, Levin J, Ahmadi SA, **Plate A**, Reiser MF, Bötzel K, Giese A, Ertl-Wagner B. *Neuroradiology*. 2017 Apr; 59(4): 403-409.

#### Einleitung

Bei den zugrunde liegenden pathophysiologischen Veränderungen beim M. Parkinson hat man eine Beteiligung von Eisenionen und einen veränderten Eisenstoffwechsel nachweisen können, wobei sich bisher sowohl ein erhöhter Eisengehalt als auch eine Veränderung der Eisenionenladung nachweisen ließ. Es fand sich u. a. eine Anhäufung von Eisenionen (Fe<sup>3+</sup>), welche zur Bildung von freien Radikalen führen können und wahrscheinlich durch Neuromelanin, welches ebenfalls vermehrt in der Substantia nigra gefunden wird, neutralisiert werden kann. Es ist weiterhin nicht eindeutig und es wird bis heute diskutiert, ob es sich dabei um einen initialen Mechanismus oder ein Abbauprodukt der neurodegenerativen Veränderungen handelt<sup>5,36,45,46</sup>.

Für weitere Erkenntnisse im Hinblick auf verschiedene Eisenkonzentrationen und deren MRT-Signal-Verhalten initiierten wir eine Studie in Kooperation mit der Klinik und Poliklinik für Radiologie (insb. Prof. Dr. Olaf Dietrich).

#### Methodik

Zur Validierung/Kalibrierung der MRT-Aufnahmetechnik untersuchten wir 21 Proben mit verschiedenen bekannten Eisenkonzentrationen (u. a. Fe<sup>2+</sup> und Fe<sup>3+</sup> in wässrigen

Eisenchlorid-Lösungen; Röhrchen eingebettet in Gel; in Kooperation mit Prof. Dr. Armin Giese, Institut für Neuropathologie der LMU) *in vitro* mittels einer MRT-Multi-Echo-Gradientenecho-Sequenz mit acht Echos. Diese wurden jeweils mit einer T2\*-Quantifizierung als auch einer quantitativen Suszeptibilitätsmessung (QSM) evaluiert <sup>33</sup>.

### Ergebnisse

Das Verhalten der verschiedenen Eisenionen ( $\text{Fe}^{2+}$  und  $\text{Fe}^{3+}$ ) zeigte einen signifikanten und deutlichen Unterschied in der konzentrationsabhängigen Beeinflussung des MRT-Signals im Hinblick auf das Relaxationsverhalten (während die mittels QSM bestimmte Suszeptibilität nur eine geringe Abhängigkeit von der Oxidationszahl der Eisenionen ( $\text{Fe}^{2+}$  oder  $\text{Fe}^{3+}$ ) aufwies).

### Diskussion

Darauf basierend konnte gezeigt werden, dass verschiedene Eisenkonzentrationen mittels bestimmter MRT (QSM)-Sequenzen und insbesondere anhand eines Relaxations-/Suszeptibilitäts-Quotienten charakterisiert und in  $\text{Fe}^{2+}$ - sowie  $\text{Fe}^{3+}$ -haltige Proben unterteilt werden können. Dies beruht vor allem auf den Unterschieden in der Relaxivität, während die mit QSM-Verfahren gemessene magnetische Suszeptibilität dagegen für beide Ionenarten recht ähnlich ist und alleine keine sichere Differenzierung von  $\text{Fe}^{2+}$  und  $\text{Fe}^{3+}$  ermöglichte. Diese Ergebnisse sind bisher auf *in vitro*-Untersuchungen mit wässrigen Eisenchlorid-Lösungen beschränkt. Eine Übertragung auf Eisenablagerungen *in vivo* muss zunächst berücksichtigen, dass Eisenionen im Gewebe eine andere Relaxationseigenschaft haben als freie Eisenionen in Lösung. Erst weitere Untersuchungen *in vivo* werden zeigen, ob auch hier eine Unterscheidung von  $\text{Fe}^{2+}$  und  $\text{Fe}^{3+}$  möglich ist.

## **Analyzing the co-localization of substantia nigra hyper-echogenicities and iron accumulation in Parkinson's disease: A multi-modal atlas study with transcranial ultrasound and MRI.**

Ahmadi SA, Bötzel K, Levin J, Maiostre J, Klein T, Wein W, Rozanski V, Dietrich O, Ertl-Wagner B, Navab N, **Plate A**. *Neuroimage Clin.* 2020 Feb 1;26:102185.

### Einleitung

Ein erhöhter Eisengehalt korrelierte in Tierstudien sowie *Post-Mortem*-Studien mit einem erhöhten TCS-Signal<sup>18,19</sup>. Eisen generell ist immer wieder im Verdacht, an der Pathogenese des M. Parkinson beteiligt zu sein<sup>47</sup>. In einer weiteren Studie nahmen wir uns der Fragestellung an, ob eine Übereinstimmung zwischen pathologischen (hyperechogenen) Ultraschallveränderungen in der TCS-Methode und dem Nachweis von Eisenablagerungen mittels (Eisen-sensitiven) MRT-Sequenzen zu detektieren ist. Dies hatte auch zum Ziel, die Lokalisation der Hyperechogenitäten in der TCS-Methode besser einordnen zu können, da die räumliche Auflösung der MRT-Untersuchung besser ist als die der Sonographie. Zum detaillierten Hintergrund verweise ich auf die Einleitung (A 1.1.). Es handelt sich weltweit um die erste Bildgebungsstudie mit einer komplexen Bildgebungsanalyse der Substantia nigra-Pathologie auf der Basis von zwei Bildgebungs-Modalitäten (3D-TCS/MRT).

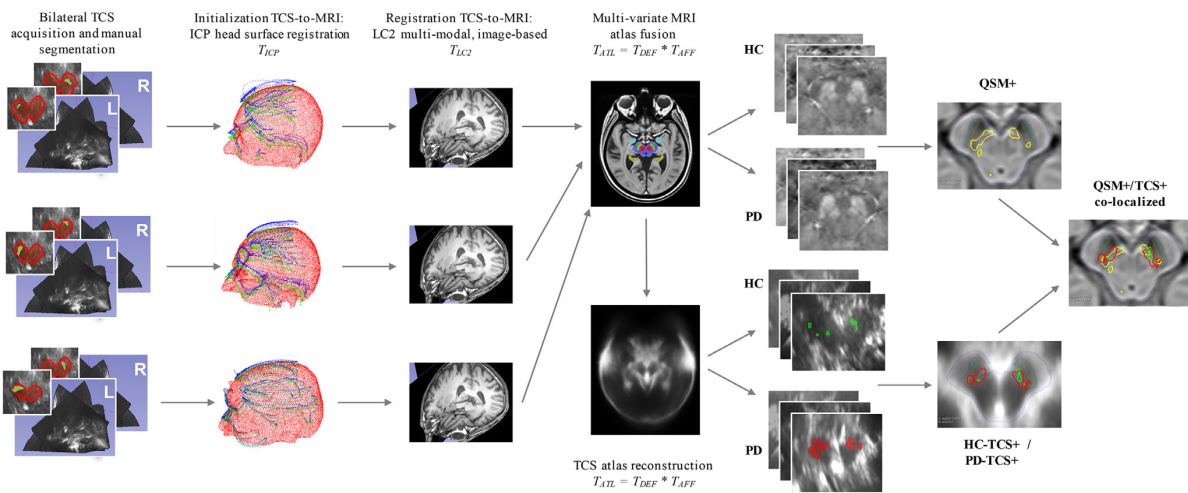
### Methodik

Bei insgesamt 50 Probanden (23 M. Parkinson-Patienten, 27 gesunde Kontrollpersonen) untersuchten wir in einem multimodalen Ansatz beide Methoden (3D-TCS und MRT). Zunächst wurden die TCS-Daten der Patienten wie zuvor beschrieben aufgenommen (siehe Abbildung 2 und Abschnitt A 1.3.2.). In einem weiteren Schritt erfolgte für die Fusion mit den MRT-Bildern eine Kopf-Oberflächenregistrierung bei jedem Probanden.

Die SnHy/SnE in den TCS-Daten wurden in Anlehnung an unsere Vorarbeiten<sup>82</sup> manuell verblindet segmentiert.

Des Weiteren führten wir eine MRT-Untersuchung mit einer 3D-Multi-Echo-Gradientenecho-Sequenz durch, um QSM-Daten generieren zu können.

In einem nächsten Schritt korrelierten wir die Ergebnisse unserer dreidimensionalen transkraniellen Sonographie-Methode mit Eisen-spezifischen MRT-QSM-Sequenzen bei M. Parkinson-Patienten und gesunden Kontrollpersonen<sup>2</sup>. Hierzu erfolgte zunächst eine multimodale Bild-basierte TCS-MRT-Registrierung bei jedem Probanden.



**Abbildung 5** aus Ahmadi, [...] und Plate, 2020, NeuroImage: Clinical <sup>2</sup>:

Darstellung des multimodalen TCS-MRT-Versuchsaufbaus: Rekonstruktionen eines 3D-TCS-Volumens aus 2-dimensionaler TCS. Zur Fusion eines 3D-TCS-Volumens mit dem MRT ist eine Kopfoberflächen-Registrierung notwendig. Im Anschluss wurden alle Bildmodalitäten normalisiert und in einer räumlichen Gruppen-Schablone fusioniert. Die detektierten Auffälligkeiten (QSM+ und TCS+) wurden im Rahmen eines Gruppenvergleiches (Parkinsonerkrankte versus gesunde Kontrollpersonen) in beiden Modalitäten einzeln oder fusioniert analysiert.

Zudem wurden die MRT-Volumina aller Probanden in einen MRT-Atlas fusioniert. Die MRT-Transformationen jedes Individuums auf dem Atlas konnten so auf die (bereits co-fusionierten) Ultraschall-Volumina angewandt werden. Zur technischen Herangehensweise verweise ich auf Abbildung 5.

Die manuelle Segmentierung der Strukturen im MRT erfolgte multi-variat, d. h. auf Grundlage der Sichtbarkeit der Strukturen in einer oder mehreren der MRT-Sequenzen, sowie auf Grundlage der beschriebenen Strukturen in der Literatur <sup>27,75</sup>. Eine manuelle Segmentierung war für einen Goldstandard-Atlas für die 3D-Verteilung von SnE/SnHy in der QSM/TCS-Darstellung notwendig.

### Ergebnisse

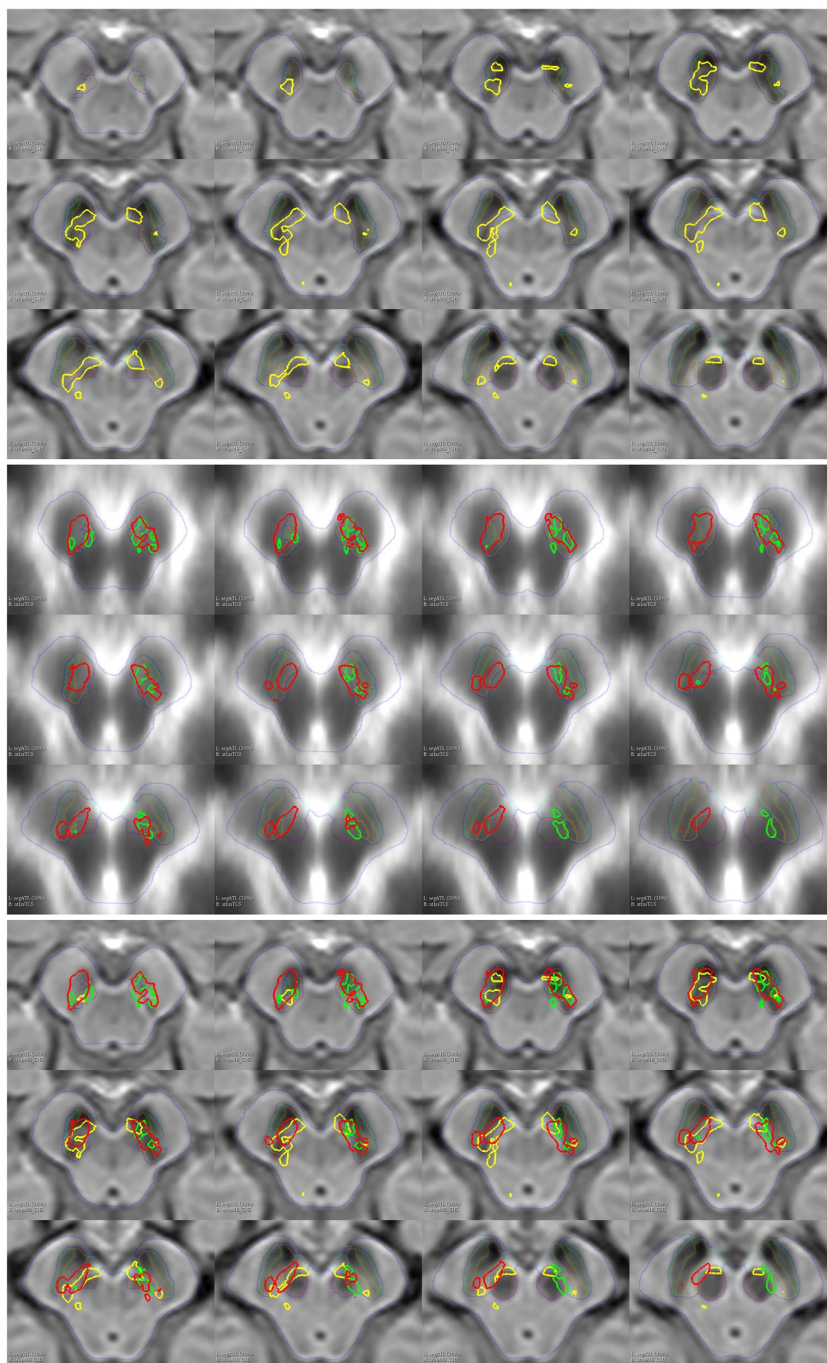
Die Daten aller 50 Probanden konnten ausgewertet werden. Eine Transformierung der manuell segmentierten SN-Hyperechogenitäten in den multimodalen MRT-TCS-Gruppenatlas konnte bei allen Probanden durchgeführt werden.

In den QSM-Analysen zeigte sich ein erhöhtes Signal bei Parkinsonpatienten im Bereich des kaudalen Bereichs der Substantia nigra, wobei sie kranial eher medialer vorzufinden waren. Diese Areale werden der Area tegmentalis ventralis (VTA) zugeordnet, im Speziellen dem Plexus parabrachialis pigmentosus (PBP) und rostralem Anteil des VTA (rVTA) <sup>27</sup>.

In der TCS-Methode waren die detektierten SnHy/SnE-Volumina bei beiden Gruppen hauptsächlich in der pars compacta der Substantia nigra lokalisiert. Die TCS-Volumina der Parkinsonpatienten waren deutlich größer als bei den gesunden Kontrollpersonen (nahezu 3 x größer, 333,7 mm<sup>3</sup> versus 109,9 mm<sup>3</sup>).

Wie auch in der QSM-Analyse zeigte sich das TCS-Volumen in den gleichen Arealen im Mittelhirn (Substantia nigra, insb. pars compacta sowie VTA mit rVTA und PBP).

Insbesondere bei Parkinsonpatienten zeigte sich eine große Überlappung zwischen beiden Modalitäten.



**Abbildung 6** aus Ahmadi, [...] und Plate, 2020, NeuroImage: Clinical <sup>2</sup>:

Darstellung der multimodalen TCS-MRT-Lokalisierungen:

in matten/abgeschwächten Farben sind die Experten-segmentierten Strukturen (dunkelblau: Mittelhirn, grün: Substantia nigra pars reticulata; braun: Substantia nigra pars compacta; rot: Nucleus ruber; gelb: Nucleus parabrachialis pigmentosus; hellblau: Areas tegmentalis ventralis).

Obere Reihe: in leuchtendem Gelb sind die in Parkinsonpat. auffälligen QSM-Areale dargestellt.

Mittlere Reihe: die Segmentierung im TCS bei Parkinsonpat. (leuchtendes Rot) und bei gesunden Probanden (leuchtendes Grün)

Untere Reihe: Co-Lokalisation von QSM- und TCS-Ergebnissen in der Gruppen-Schablone (QSM PD: gelb; TCS gesunde Kontrollpersonen: grün; TCS PD: rot)



## Diskussion

In unserer Studie konnten wir einen multimodalen Atlas des Gehirns mit fusionierten Daten von TCS und MRT erstellen. Im Gegensatz zu unseren vorherigen Studien konzentrierten wir uns in dieser Studie auf die Lokalisation der detektierten Hyperechogenitäten in der 3D-TCS-Methode.

Wir konnten im Hinblick auf die Visualisierung, aber auch im Hinblick auf eine quantitative Messung eine große Überlappung der signalstarken Areale beider Bildmodalitäten bei M. Parkinson-Erkrankten und gesunden Kontrollpersonen in den QSM-Sequenzen und den TCS-Arealen detektieren. Wir konnten somit *in vivo* nachweisen, dass es sich bei dem TCS-Signal bzw. Hyperechogenitäten tatsächlich um Areale mit einer erhöhten magnetischen Suszeptibilität handelt, wie sie bei einem erhöhten Eisengehalt zu erwarten ist, und konnten diese anhand eines multimodalen Atlas räumlich exakter zuordnen. Wie zuvor beschrieben, ermöglicht die QSM-Messung allerdings keine sichere Differenzierung in  $\text{Fe}^{2+}$ - oder  $\text{Fe}^{3+}$ -Ionen.

Es fand sich ein erhöhtes Signal in beiden Modalitäten im Bereich der Substantia nigra pars compacta, sodass davon auszugehen ist, dass das TCS-SnHy/SnE-Signal auf Eisenablagerungen basiert, was bisher angenommen worden war<sup>8,18,19</sup>, bislang jedoch noch nicht mit einem multimodalen Bildgebungsansatz mittels 3D-TCS und MRT *in vivo* bestätigt werden konnte. Als wichtigstes Ergebnis unserer Studie fanden sich zudem mittels beider Methoden bei Parkinsonpatienten im Bereich der Area tegmentalis ventralis (VTA) ebenfalls Auffälligkeiten, insbesondere in den rostralen Anteilen der VTA (rVTA) und dem Nucleus parabrachialis pigmentosus (PBP). Diese Areale werden u. a. dem mesolimbischen System zugeordnet und haben in Studien wiederholt pathologische Veränderungen bei M. Parkinson gezeigt<sup>3,71</sup>. Eine mesolimbische Symptomatik (z. B. Depression) zeigt sich oft bereits in Frühstadien der Erkrankung, was als Folge der pathologischen Signale und der daher naheliegenden Neurodegeneration in diesen Bereichen angenommen werden kann. Bildmorphologische Veränderungen beim M. Parkinson, die wir mittels 3D-TCS und MRT detektieren konnten, sind somit nicht nur isoliert im Bereich der Substantia nigra zu finden, sondern spiegeln auch eine Beteiligung der anderen genannten Netzwerkstrukturen wider. Die von uns etablierte volumetrische Vermessung einer 3D-Struktur (Hyperechogenität) kann eine objektive und detailliertere Analyse ermöglichen. Zudem ist erstmalig eine genaue Lokalisation der TCS-Hyperechogenitäten mittels eines neu entwickelten multimodalen TCS-MRT-Atlas erfolgt.



## **A.4. Pathophysiologische Veränderungen beim M. Parkinson in der Bewegungsanalyse**

### **A.4.1. Einleitung**

Motorische Symptome beim M. Parkinson sind oft der Anlass für eine erste ärztliche Kontaktaufnahme, wenn sie durch die Erkrankten selbst bzw. deren Umfeld wahrgenommen werden.

Ein isoliertes Auftreten von milden motorischen Symptomen, z. B. ein asymmetrischer Armschwung, kann nicht als ein sicher pathognomisches Symptom einer M. Parkinson-Erkrankung eingeordnet werden. Dennoch gibt es Hinweise, dass dies bereits auf eine Beeinträchtigung des nigrostriatalen Systems hinweist und somit als präklinisches Symptom, neben auch nicht motorischen Symptomen, einzuordnen ist <sup>11,41</sup>. So konnte gezeigt werden, dass eine Kombination dieser präklinischen Symptome bei gesunden Probanden auf ein erhöhtes Risiko deutet, im Verlauf einen M. Parkinson zu entwickeln <sup>13</sup>.

In einer prospektiven Studie zeigten z. B. auch subjektive Beschwerden von Probanden wie Steifigkeit, Tremor, aber auch Gleichgewichtsprobleme, eine Assoziation mit einem erhöhten Risiko, im Verlauf einen M. Parkinson zu entwickeln <sup>60</sup>.

Unabhängig von den Symptomen war die Latenz in einer retrospektiven Studie zwischen erstem Auftreten eines Symptoms bis hin zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 10,2 Jahre <sup>41</sup>.

Eine Veränderung des Armschwungs bei Parkinsonpatienten ist ein häufiges und frühes Symptom und beinhaltet eine reduzierte Armschwungamplitude, insbesondere auf der Seite, die zuerst bzw. stärker betroffen ist, und beruht u. a. auf einer gestörten Koordination der Arme <sup>62,95,99</sup>. Im Hinblick auf einen reduzierten Armschwung zeigten sich Auffälligkeiten bei Probanden 2,2 bis 4,7 Jahre, bevor eine Parkinson-Diagnose überhaupt gestellt wurde <sup>41</sup>. Eine Reduktion der Armschwungamplitude bringt eine reduzierte Stabilität mit sich und hat Auswirkungen auf die physiologischen Bewegungen des Körperschwerpunktes <sup>78</sup>.

Neben motorischen Veränderungen des Armschwungs zeigen sich bei Parkinsonpatienten, wie zuvor bereits erwähnt, Gang- und Gleichgewichtsstörungen. Hierzu gehört u. a. eine verzögerte oder nicht mögliche Schrittiniziation.

Bei einer Schrittiniziation finden unmittelbar vor dem Schritt unwillkürliche vorbereitende Muskelaktivitäten und komplexe Bewegungsabläufe statt. Hierbei handelt es sich um antizipatorische posturale Adjustierungen (*anticipatory postural adjustments, APA*), die Gewichtsverlagerungen vor einer Schrittiniziation beschreiben. Diese Gewichtsverlagerung ermöglicht die für die Ganginitiation notwendige Entlastung des Schwungbeins und die

Vorwärts-Gewichtsverlagerung des Körperschwerpunktes, die wiederum ein „Vorwärtsfallen“ des Körpers ermöglicht. <sup>22,25,29,70,102</sup>

In verschiedenen Studien sind bei Parkinsonpatienten veränderte APA beschrieben <sup>64,68,69,94</sup>. Aber auch andere Erkrankungen aus dem Kreis der Bewegungsstörung, wie die Dystonie, wurden wiederholt in Zusammenhang mit veränderten APA gebracht <sup>7,32,79</sup>. Im Rahmen von berichtetem Auftreten von Gangstörungen bei Patienten mit Dystonie nach tiefer Hirnstimulation (DBS) im globus pallidus internus (GPI) untersuchten wir in einer Studie den Effekt der Stimulation auf APA <sup>24</sup>. Hierbei zeigte sich bei Änderung der Stimulatoreinstellung (on/off) kein direkter Effekt auf die APA und der klinischen Angaben der Patienten im Hinblick auf eine subjektive Einschätzung von möglichen Sturz- und Freezing-assoziierten Alltagssituationen. Diese Studie wird hier nicht ausführlich vorgestellt.

Insbesondere wurde der Effekt von veränderten APA als Ursache bei Gang-Freezing (Bewegungsblockade, z. B. Unfähigkeit, einen Schritt zu initiieren) diskutiert <sup>81,98</sup>. Freezing ist ein Phänomen, welches im Rahmen der Parkinsonerkrankung auftreten kann und ungefähr die Hälfte der Parkinsonerkrankten betrifft, insbesondere mit zunehmender Erkrankungsdauer, und ein sehr belastendes Syndrom für die Betroffenen ist <sup>66</sup>. Die Prävalenz von Freezing differiert in den Studien sehr (5 bis 85,9 %) <sup>112</sup>. In dieser aktuelleren Studie zeigte sich eine Prävalenz von knapp 38 % bei Erkrankten, die 5 Jahre oder mehr an M. Parkinson erkrankt waren. Länger erkrankte ( $\geq$  neun Jahre) Parkinsonpatienten zeigten eine Prävalenz von knapp 65 %.

Diese Zahlen zeigten deutlich, dass Freezing ein häufiges Symptom im Rahmen der Parkinsonerkrankung ist.

Bei der Parkinsonerkrankung geht man zudem von einem Verlust des inneren Taktsystems aus <sup>37,109</sup>, wobei genau dieses bei Ganginitiierung gebraucht wird. Sogenanntes „Cueing“ als Taktgeber zur Initiierung einer Bewegung hat bereits bei gesunden Probanden einen Effekt auf APA bei einer Ganginitiierung gezeigt <sup>50</sup>. Dieser Effekt von Cueing auf APA konnte bei Parkinsonpatienten, insbesondere auch Patienten mit Freezing, auch eindeutig nachgewiesen werden <sup>31,65,97</sup>. Cueing bei Parkinsonpatienten mit z. B. Freezing hat sich als effektiv gezeigt und wird vielfach therapeutisch eingesetzt <sup>103</sup>.

Eine weitere motorische Auffälligkeit sind ein verändertes Drehverhalten von Parkinsonpatienten. Pathologische Drehungen bei Patienten mit Parkinson im Alltag stellen die Patienten oft vor Schwierigkeiten und führen teilweise auch zu Stürzen <sup>52,68</sup>. Es gibt nur wenige Studien, die sich direkt mit Drehungen bei Parkinsonpatienten beschäftigt haben, obwohl Drehungen im Alltag oft notwendig und genutzt werden. In diesen Studien zeigte sich

ein sogenanntes „en bloc“-Drehen, bei dem es bei Parkinsonpatienten zu einer simultanen Rotation von Kopf, Rumpf und Becken kommt<sup>52</sup>. Im Gegensatz dazu ist ein physiologischer Bewegungsablauf bei gesunden Probanden kranio-kaudal initiiert (z. B. Einleitung durch den Kopf mit segmentaler Fortführung). Leider zeigte sich auch hier ein nur unzureichender Effekt einer medikamentösen Therapie<sup>51</sup>.

#### **A.4.2. Zielsetzung der habilitationsrelevanten Arbeiten**

Im Rahmen des Habilitationsprojekts wurden pathologische/pathognomische Veränderungen im Bewegungsablauf bei Patienten mit M. Parkinson untersucht.

Das zugrunde liegende Interesse dieser Forschungsarbeiten war es, zum einen weitere diagnostische Zeichen für die Diagnose der Parkinsonerkrankung zu identifizieren, zum anderen ein Verständnis über die Pathophysiologie der Gang- und Gleichgewichtsstörung bei der Erkrankung zu generieren.

Hierzu führten wir eine Analyse des Armschwungs durch und nahmen uns der Fragestellung an, ab wann ein asymmetrischer Armschwung als pathologisch zu werten ist und somit als möglicher Hinweis für einen M. Parkinson einzuschätzen ist.

Außerdem untersuchten wir komplexe Gleichgewichtsreaktionen, die vor der Ganginitiierung stattfinden, sowie die Drehung von Parkinsonpatienten (mit und ohne Freezing).

### A.4.3. Studienaufbau und -ergebnisse

#### A.4.3.1. Armschwungasymmetrie

##### Normative data for arm swing asymmetry: how (a)symmetrical are we?

**Plate A**, Sedunko D, Pelykh O, Schlick C, Ilmberger JR, Bötzel K. Gait Posture. 2015 Jan;41(1):13-8.

##### Einleitung

Der Armschwung während des aufrechten Ganges ist bei M. Parkinson-Patienten bereits im Frühstadium der Erkrankung oft asymmetrisch<sup>53,62,95</sup>. Zudem hat der Einfluss von verschiedenen kognitiven Aufgaben („Dual-Tasking“) sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Parkinsonpatienten einen Effekt auf das generelle Gangbild gezeigt<sup>6,49</sup>.

Ab wann eine Armschwungasymmetrie während des Gehens objektiv als pathologisch zu werten ist, wurde bisher nicht untersucht. Hierzu untersuchten wir den Armschwung in verschiedenen Altersgruppen in einem gesunden Probandenkollektiv unter verschiedenen Bedingungen (u. a. „Dual-Tasking“) sowie bei Parkinsonpatienten.

##### Methodik

Als Normkollektiv untersuchten wir eine größere Kohorte (60 Probanden) gesunder Personen unterschiedlichen Alters (40 – 70 Jahre), wobei wir diese in drei verschiedene Subgruppen einteilten (40 – 49 J., 50 – 59 J. und 60 – 75 J.). Zudem wurde eine kleinere Parkinson-Vergleichsgruppe (n = sieben) im frühen Stadium (Hoehn und Yahr 1 – 1,5, Erkrankungsdauer bis zu drei Jahren) untersucht. Die Untersuchung fand auf einem Laufband (HP/Cosmos) statt. Die Winkelamplituden des Gang-assoziierten Armschwungs wurden mittels sechs Ultraschallsensoren (bilateral jeweils an Schulter-, Ellenbogen- und Handgelenk) mit einer Abtastrate von 20 Hz für eine Dauer von 31 s aufgezeichnet. Es wurden verschiedene Parameter (z. B. Amplitude, Asymmetrie-Index nach Kuhtz-Buschbeck et al.<sup>58</sup>, absoluter Asymmetrie-Index ohne Berücksichtigung der Seitendominanz) jeweils während der individuell gewählten Geschwindigkeit sowie bei

$$ASI = \left( \frac{L - R}{\max(L, R)} \right) \times 100,$$

**Formel** aus Kuhtz-Buschbeck et al., 2008, Gait & Posture<sup>58</sup>: Asymmetrie-Index (ASI), der mittels dem gemittelten Armwinkel von links (L) und rechts (R) einer 30 s-Messung errechnet wird. 0 bedeutet eine komplette Symmetrie, positive Werte ein Überwiegen des Armschwungs links, negative ein Überwiegen rechts.

3,0 km/h und 4,0 km/h, beim Rückwärtszählen sowie beim Stroop-Test (somit auch unter „Dual-Tasking-Aufgaben“) während der individuell gewählten Geschwindigkeit untersucht.

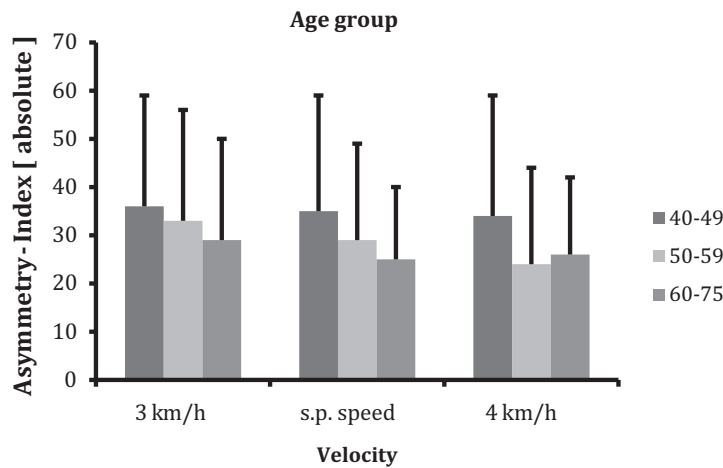
**Ergebnisse**

Es zeigten sich unter den gesunden Probanden in allen Altersgruppen variable Amplituden und auch Seitenasymmetrien, wobei Parameter wie z. B. Größe, Gewicht keinen Einfluss hatten.

Group	Velocity 3 km/h				Velocity 4 km/h				Stroop test (s.p. velocity)				Counting backwards (s.p. velocity)				
	L arm	R arm	ASI	ASI abs	L arm	R arm	ASI	ASI abs	L arm	R arm	ASI	ASI abs	L arm	R arm	ASI	ASI abs	
Healthy	Mean	22.6	19.8	16.4	32.7	26.2	25.0	9.3	27.9	26.1	20.0	24.2	36.6	28.2	26.0	11.5	30.1
	Std dev	7.5	11.4	36.0	22.0	7.9	12.3	33.7	20.8	9.4	11.2	36.2	23.4	7.3	12.4	35.7	22.0
	Confid interv of mean (95%)	27.6–39.1				22.9–33.8				30.5–42.7				24.8–36.3			
Patients	Mean	20.9	20.0	-3.2	57.4	24.6	24.7	-0.7	53.5	15.4	14.1	9.7	76.5	21.0	19.4	4.5	64.7
	Std dev	16.6	9.8	69.7	32.1	16.4	11.2	64.4	28.5	12.1	14.0	84.1	19.1	14.4	14.0	75.4	28.8

**Tabelle 2** aus Plate et al., 2015, Gait & Posture <sup>85</sup>:  
 Armschwingdaten (Amplitude, Asymmetrie-Index relativ und absolut) der gesunden Probanden wie auch der Parkinsonpatienten unter 4 verschiedenen Bedingungen (s.p.: self-preferred)

Es zeigte sich eine signifikant größere Armschwingamplitude bei den Älteren sowie beim schnellen Gehen. Tendenziell ( $p = 0,082$ ) zeigte sich eine Asymmetrie bei der langsamen Geschwindigkeit (3,0 km/h) (siehe Abbildung 7) deutlicher und der linke Arm zeigte meist eine Armschwing-Dominanz.

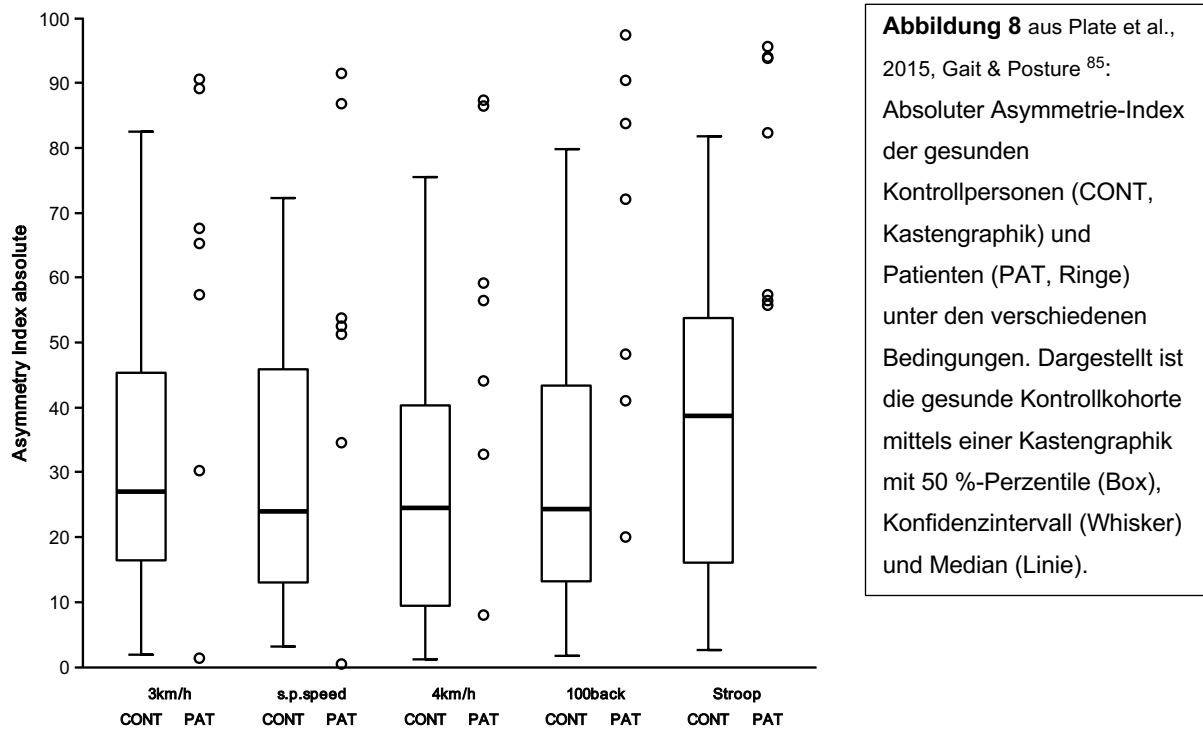


**Abbildung 7** aus Plate et al., 2015, Gait & Posture <sup>85</sup>:  
 Dargestellt ist der absolute Asymmetrie-Index der verschiedenen Altersgruppen bei verschiedenen Geschwindigkeiten mit Standard-Abweichung (s.p.: self-preferred)

Während des „Dual-Taskings“ konnte ein signifikanter Anstieg des Asymmetrie-Index bei der gesunden Kohorte beobachtet werden, insbesondere während des Stroop-Tests, wobei die Armschwing-Amplituden-Dominanz des linken Arms deutlicher wurde.

Im Hinblick auf die Parkinsonkohorte zeigte sich die Amplitude im Vergleich zu den gesunden Probanden nicht wesentlich unterschiedlich. Die Armschwing-Asymmetrie war bei den Parkinsonpatienten allerdings deutlicher, insbesondere während des „Dual-Taskings“. Der absolute Asymmetrie-Index lag ohne zusätzliche kognitive Aufgaben zumeist > 50, mit zusätzlichen kognitiven Aufgaben war er bei allen Parkinsonpatienten über 50 (siehe

Abbildung 8). Ein absoluter Asymmetrie-Index von 50 zeigte eine Spezifität von 0.79 und eine Sensitivität von 0.666.



### Diskussion

Ein Einfluss der Ganggeschwindigkeit auf die Amplitude konnte bestätigt werden <sup>62</sup>.

Interessanterweise war die Armschwung-Amplitude bei den Älteren größer als bei den Jüngeren, was möglicherweise im Rahmen von vermehrten Gang- und

Gleichgewichtsreaktionen einzuordnen ist. Der physiologische Asymmetrie-Index (AI) der individuellen Geschwindigkeit zeigte sich ähnlich zu vorherigen Studien <sup>58</sup>. Eine gleichzeitig mentale Beanspruchung führte zu einer signifikanten Asymmetrie.

Wie bereits beschrieben <sup>62,95</sup>, war die Amplitude von Parkinsonpatienten geringer, wobei sich insbesondere die Asymmetrie in frühen Stadien auffällig zeigte. Auch hier potenzierte „Dual-Tasking“ die Ergebnisse.

Unsere Daten weisen darauf hin, dass erst ein Asymmetrie-Index ab mind. 50 als pathologisch einzuordnen ist. Diese Erkenntnisse unterstützen <sup>67</sup> eine Einbeziehung des Armschwungs in die Frühdiagnose einer Parkinson-Erkrankung.

#### **A.4.3.2. Schrittnitiierung und Drehung**

**Anticipatory postural adjustments are unaffected by age and are not absent in patients with the freezing of gait phenomenon.**

**Plate A**, Klein K, Pelykh O, Singh A, Bötzel K. Exp Brain Res. 2016 Sep;234(9): 2609-18.

##### Einleitung

Im Hinblick auf physiologisch veränderte antizipatorische posturale Adjustierungen (*anticipatory postural adjustments*, APA) im Laufe des Alterungsprozesses gibt es nur wenige Studien, die die vorbereitenden posturalen Abläufe bei Gang- und Schrittnitiierung und deren Veränderungen bei gesunden Probanden untersucht haben. Diese sind teilweise inkongruent<sup>48,59,106</sup>.

Veränderte APA werden verdächtigt, an der Gangstörung beim M. Parkinson, insbesondere auch beim Phänomen des Freezings, beteiligt zu sein<sup>54,77,93</sup>.

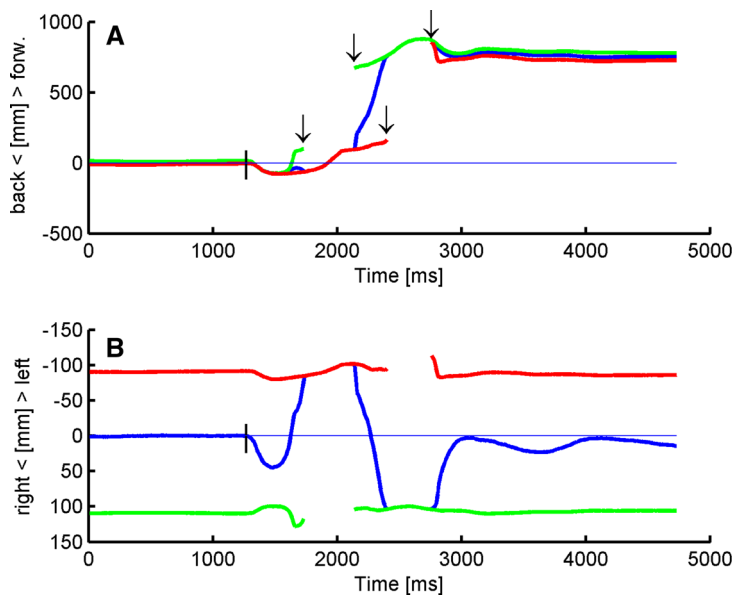
Ein Faktor, der anscheinend Einfluss auf die Gangnitiierung bzw. APA bei Parkinsonpatienten hat, sind Stimuli, wobei die Studienergebnisse auch hier nicht einheitlich sind<sup>26,31,56</sup>.

Wir haben im Rahmen der hier vorgestellten Studie mögliche Veränderungen der APA in verschiedenen Altersgruppen sowie bei Parkinsonpatienten mit und ohne Freezing untersucht sowie den Einfluss von Stimuli auf die APA.

##### Methodik

Wir untersuchten eine Gruppe von 60 gesunden Probanden (40 – 73 J.) und 26 Parkinsonerkrankte (16 Patienten mit Freezing, zehn Patienten ohne Freezing) auf einem stehenden Laufband mit Drucksensoren. Die Probanden wurden aufgefordert loszugehen, zum einen selbst-initiiert, zum anderen nach einem visuellen Signal (Initialisierungsstimuli: intrinsisch versus extrinsisch).

Aufgezeichnet wurde der *Center of pressure (CoP)* während der Gangnitiierung. Der APA wird definiert als Auslenkung des *CoP* zum Schwungbein (APA 1) und Auslenkung des *CoP* zum Standbein (APA 2) (siehe hierzu auch Abbildung 9).



**Abbildung 9** aus Plate et al., 2016, Experimental Brain Research <sup>83</sup>:  
 Beispiel einer Aufzeichnung mit 2 Schritten mit antero-retrograder (A) sowie medio-lateraler (B) Auslenkung des COPs (grün: rechter Fuß; rot: linker Fuß; blau: beide Füße; vertikale Linie: Beginn des APAs; Pfeile: kennzeichnen Schrittbeginn und -ende).

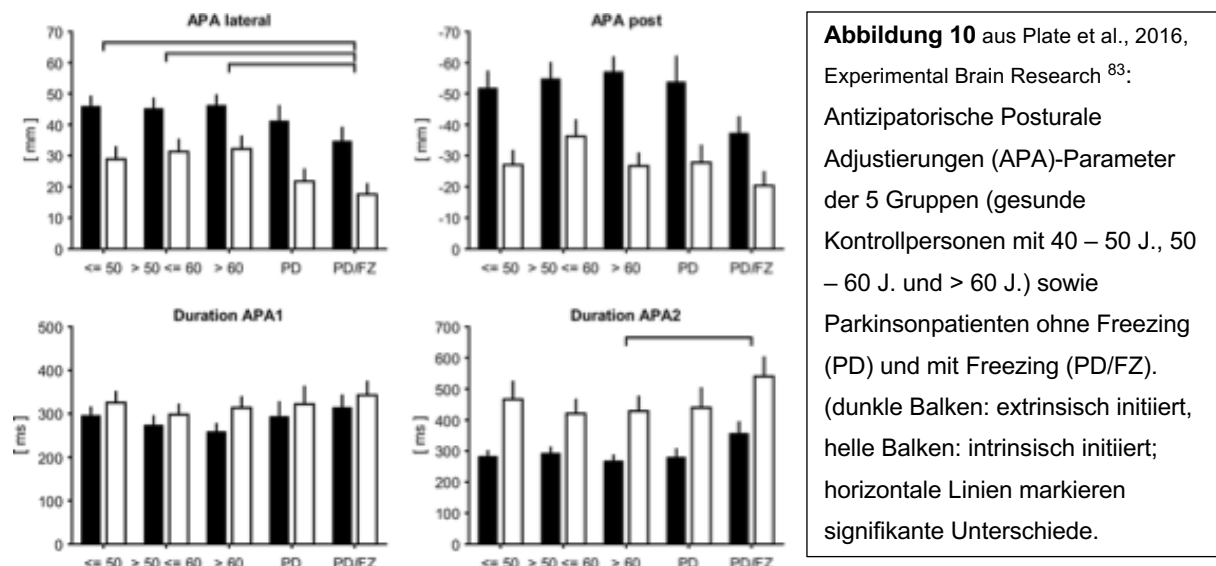
## Ergebnisse

Außer einer signifikanten negativen Korrelation zwischen Alter und Dauer des APA 1 bei einem externen Stimulus (ältere Probanden mit kürzerer APA 1-Dauer) zeigte sich kein weiterer signifikanter Einfluss des Alters auf die APA.

Bei Parkinsonpatienten waren die APA im Vergleich zu den gesunden Probanden tendenziell reduziert (geringere Amplitude, langsamere Geschwindigkeit). Nur die Amplitude des medio-lateralen APA (insbesondere APA 1) der Freezing-Parkinsongruppe war signifikant kleiner im Vergleich zu den gesunden Kontrollgruppen (siehe auch Abbildung 10). APA waren bei Parkinsonpatienten generell häufiger mehrfach nachweisbar, interessanterweise insbesondere bei Patienten ohne Freezing.

Wir konnten feststellen, dass die APA in jeder Gruppe (gesunde Probanden und Parkinsongruppe) durch eine extern stimulierte Initialisierung, wie in unserer Studie durch ein Lichtsignal, größer und schneller waren. Die Zeit zwischen Schrittitiiierung und externem Stimulus war bei den Parkinsonpatienten mit Freezing signifikant verlängert im Vergleich zu jeder anderen Gruppe, auch der Parkinsongruppe ohne Freezing.





## Diskussion

Anhand unserer Daten konnten wir nahezu keine signifikanten physiologischen Veränderungen im Rahmen des Alterungsprozesses (40 Jahre bis > 60 Jahre) sowie zwischen moderat betroffenen Parkinsonpatienten und gesunden Probanden feststellen. In einer Studie von Halliday et al. <sup>48</sup> wurde eine wesentlich jüngere Kohorte mit älteren gesunden Kontrollpersonen wie auch Parkinsonpatienten verglichen. Es wurde eine progrediente Verlangsamung der Ganginitiierung diskutiert, ohne signifikante Unterschiede detektieren zu können. In Zusammenschau mit unseren Befunden ist von einem relativ stabilen Ablauf der APA im Laufe des Lebens auszugehen.

Es zeigten sich in Anlehnung an vorherige Studien bei externen Stimuli größere APAs, die schneller und kürzer waren <sup>26,31</sup>.

Es konnten entgegen bisherigen Ergebnissen und Hypothesen anderer Forschungsarbeiten <sup>31,77</sup> keine signifikanten APA-Unterschiede zwischen Parkinsonpatienten mit und ohne Freezing-Phänomen gefunden werden. Unsere Ergebnisse detektierten nur signifikante medio-laterale APA-Unterschiede zwischen Freezern und gesunden Kontrollpersonen, wobei sich im Hinblick auf den antero-posterioren APA keinerlei signifikante Unterschiede detektieren ließen.

Unsere Daten können vorherige Studien <sup>55,69</sup> somit nicht unterstützen, in denen bereits von veränderten APA in einem früheren Erkrankungsstadium berichtet wurde. Wir schlossen aus den Ergebnissen keine primäre Beteiligung von veränderten APA am Freezing, wobei sicherlich eine multifaktorielle Genese zu diskutieren ist.

## **Spatial constraints evoke increased number of steps during turning in Parkinson's disease.**

Fietzek UM, Stuhlinger L, **Plate A**, Ceballos-Baumann A, Bötzel K. Clin Neurophysiol. 2017 Oct;128(10):1954-1960.

### Einleitung

Drehungen auf der Stelle bei Parkinsonpatienten werden im Rahmen standardisierter Tests wie dem MDS-UPDRS (*Movement Disorder Society – Unified Parkinson`s Disease Rating Scale*) untersucht <sup>44</sup>. Studien, die Drehungen bei Parkinsonpatienten untersucht haben, konnten zeigen, dass durch diese Bewegungsanforderung ein Freezing-Phänomen provoziert werden kann <sup>96,101,113</sup>. Des Weiteren gibt es Erkenntnisse, dass eine gewisse räumliche Enge ebenfalls ein Triggerfaktor für Freezing ist <sup>92</sup>, was z. B. beim Durchtreten eines Türrahmens oder beim Durchgehen zwischen zwei Hindernissen der Fall ist. Im Rahmen unserer Studie untersuchten wir den Einfluss von verschiedenen räumlichen Größenverhältnissen auf die Drehbewegung von gesunden Probanden sowie an M. Parkinson-Erkrankten (mit und ohne Freezing) <sup>40</sup>. Das Ziel war es, mögliche Veränderungen des Drehverhaltens und eine Provokation von Gangauffälligkeiten bei den Probanden zu detektieren. Dies diente insbesondere dem Ziel, einen Test zu entwickeln, der die Diagnostik einer Freezing-Symptomatik möglichst objektiv und frühzeitig im Krankheitsverlauf ermöglicht.

### Methodik

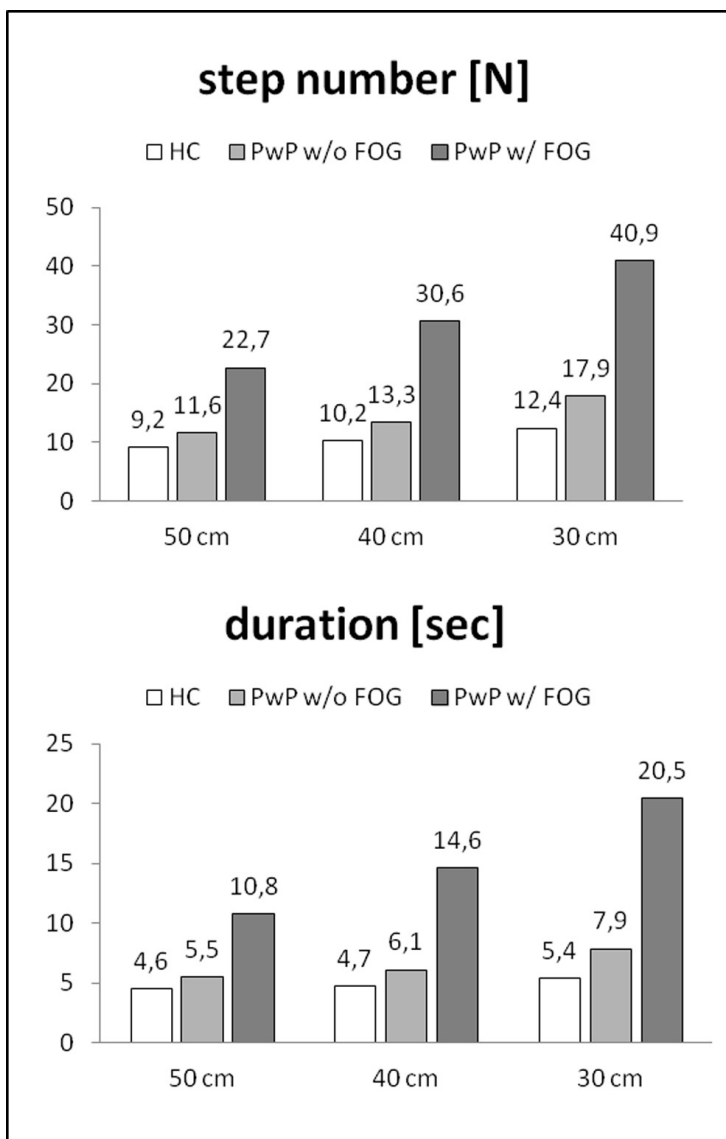
Die Studienpopulation bestand aus 60 Probanden, wobei 44 Parkinsonpatienten und 16 gesunde Kontrollpersonen teilnahmen. Anhand des Freezing-of-Gait-Questionnaire (<sup>43</sup>, FOG-Q) wurden die Parkinsonpatienten in Freezer und Nicht-Freezer eingeteilt. Jeder Proband wurde aufgefordert, in einem Viereck auf dem Boden eine Drehung in beide Richtungen zu machen. Es wurden jeweils Drehungen in einem Viereck von drei verschiedenen Größen untersucht (30 x 30 cm, 40 x 40 cm, 50 x 50 cm). Das Dreh- und Schrittverhalten wurde mittels eines Gyroskops an den Unterschenkeln sowie einem 3D-Magnetometer auf dem Rücken des Probanden erfasst und ausgewertet.

### Ergebnisse

Es konnten die Ergebnisse von 40 Parkinsonpatienten ausgewertet werden, von denen 21 Patienten aufgrund der Ergebnisse der FOG-Q als Freezer und 19 als Parkinsonpatienten ohne Freezing eingeordnet wurden. Zudem konnten die Ergebnisse von allen 16 gesunden Probanden ausgewertet werden.

Wie in Abbildung 11 zu sehen, nahm die Schrittzahl negativ korrelierend zur Größe des Quadrates ab, z. B. je kleiner das Quadrat, desto höher die Anzahl der benötigten Schritte. Parkinsonpatienten zeigten eine generell vermehrte Schrittzahl. Parkinson-Freezer zeigten fast ausschließlich signifikant mehr Schritte, während ein signifikanter Gruppenunterschied zwischen gesunden Kontrollpersonen und Parkinsonpatienten ohne Freezing erst beim Drehen in einem 30 x 30 cm<sup>2</sup>-Quadrat zu sehen war.

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in der Dauer der Drehung: je kleiner das Quadrat, desto länger brauchten die Patienten. Die Ergebnisse zwischen der gesunden Kohorte und Parkinsonpatienten ohne Freezing unterschieden sich nicht signifikant, während die Freezer deutlich länger brauchten, was signifikant deutlicher im 30 cm-Quadrat zu detektieren war.



**Abbildung 11** aus Fietzek, [...], Plate, [...] et al., 2017, Clinical Neurophysiology <sup>40</sup>: Dargestellt sind die Ergebnisse der Dauer einer 360°-Drehung sowie die Anzahl der Schritte der verschiedenen Probanden (gesunde Kontrollpersonen, Parkinsonpatienten mit und ohne Freezing) im Vergleich der unterschiedlich großen Vierecke. (HC: gesunde Kontrollpersonen; PwP w/o FOG: Parkinsonpatienten ohne Freezing; PwP w/FOG: Parkinsonpatienten mit Freezing).

Diskussion

Generell konnten wir nachweisen, dass eine räumlich engere Voraussetzung zum Drehen auf der Stelle zu einer erhöhten Schrittzahl sowie zu einer verlängerten Dauer der Drehung

führt. Dies traf für alle Probanden zu und zeigte sich deutlicher bei Parkinsonpatienten und insbesondere bei Parkinsonpatienten mit Freezing.

Diese Erkenntnisse sollten in der subjektiven als auch objektiven Beurteilung (Skalen) von Drehungen bei Parkinsonpatienten beachtet werden und können z. B. bei Unklarheiten helfen, Auffälligkeiten gezielter in der Untersuchung detektieren zu können. Zudem können diese Erkenntnisse im Hinblick auf therapeutische Ansätze von Nutzen sein.

## A.5. Literatur

1. Ahmadi S-A, Baust M, Karamalis A, Plate A, Boetzel K, Klein T, Navab N: Midbrain Segmentation in Transcranial 3D Ultrasound for Parkinson Diagnosis. 2011.
2. Ahmadi S-A, Bötzel K, Levin J, Maiostre J, Klein T, Wein W, Rozanski V, Dietrich O, Ertl-Wagner B, Navab N, Plate A: Analyzing the co-localization of substantia nigra hyper-echogenicities and iron accumulation in Parkinson's disease: A multi-modal atlas study with transcranial ultrasound and MRI. *NeuroImage: Clinical* 26:, 2020.
3. Alberico SL, Cassell MD, Narayanan NS: The vulnerable ventral tegmental area in Parkinson's disease. *Basal Ganglia* 5:, 2015.
4. An H, Zeng X, Niu T, Li G, Yang J, Zheng L, Zhou W, Liu H, Zhang M, Huang D, Li J: Quantifying iron deposition within the substantia nigra of Parkinson's disease by quantitative susceptibility mapping. *Journal of the Neurological Sciences* 386:, 2018.
5. Andersen JK: Oxidative stress in neurodegeneration: cause or consequence? *Nature Medicine* 10:, 2004.
6. Autenrieth CS, Karrasch S, Heier M, Gorzelniak L, Ladwig K-H, Peters A, Döring A: Decline in Gait Performance Detected by an Electronic Walkway System in 907 Older Adults of the Population-Based KORA-Age Study. *Gerontology* 59:, 2013.
7. Avanzino L, Ravaschio A, Lagravinese G, Bonassi G, Abbruzzese G, Pelosin E: Adaptation of feedforward movement control is abnormal in patients with cervical dystonia and tremor. *Clinical Neurophysiology* 129:, 2018.
8. Barbosa JHO, Santos AC, Tumas V, Liu M, Zheng W, Haacke EM, Salmon CEG: Quantifying brain iron deposition in patients with Parkinson's disease using quantitative susceptibility mapping, R2 and R2\*. *Magnetic Resonance Imaging* 33:, 2015.
9. Becker G, Seufert J, Bogdahn U, Reichmann H, Reiners K: Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography. *Neurology* 45:, 1995.
10. Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, Berg D, Bloem BR, Bonifati V, Brooks D, Burn DJ, Colosimo C, Fanciulli A, Ferreira J, Gasser T, Grandas F, Kanovsky P, Kostic V, Kulisevsky J, Oertel W, Poewe W, Reese J-P, Relja M, Ruzicka E, Schrag A, Seppi K, Taba P, Vidailhet M: EFNS/MDS-ES recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *European Journal of Neurology* 20:, 2013.
11. Berg D: Biomarkers for the Early Detection of Parkinson's and Alzheimer's Disease. *Neurodegenerative Diseases* 5:, 2008.
12. Berg D: Enlarged Substantia Nigra Hyperechogenicity and Risk for Parkinson Disease. *Archives of Neurology* 68:, 2011.

13. Berg D: Marker for a preclinical diagnosis of Parkinson's disease as a basis for neuroprotection. *Oxidative Stress and Neuroprotection* Vienna: Springer Vienna; 2006.
14. Berg D, Behnke S, Seppi K, Godau J, Lerche S, Mahlke P, Liepelt-Scarfone I, Pausch C, Schneider N, Gaenslen A, Brockmann K, Srulijes K, Huber H, Wurster I, Stockner H, Kiechl S, Willeit J, Gasperi A, Fassbender K, Gasser T, Poewe W: Enlarged hyperechogenic substantia nigra as a risk marker for Parkinson's disease. *Movement Disorders* 28:, 2013.
15. Berg D, Borghammer P, Fereshtehnejad S-M, Heinzl S, Horsager J, Schaeffer E, Postuma RB: Prodromal Parkinson disease subtypes — key to understanding heterogeneity. *Nature Reviews Neurology* , 2021.
16. Berg D, Borghammer P, Fereshtehnejad S-M, Heinzl S, Horsager J, Schaeffer E, Postuma RB: Prodromal Parkinson disease subtypes — key to understanding heterogeneity. *Nature Reviews Neurology* 17:, 2021.
17. Berg D, Godau J, Walter U: Transcranial sonography in movement disorders. *The Lancet Neurology* 7:, 2008.
18. Berg D, Grote C, Rausch W-D, Mäurer M, Wesemann W, Riederer P, Becker G: Iron accumulation in the substantia nigra in rats visualized by ultrasound. *Ultrasound in Medicine & Biology* 25:, 1999.
19. Berg D, Roggendorf W, Schröder U, Klein R, Tatschner T, Benz P, Tucha O, Preier M, Lange KW, Reiners K, Gerlach M, Becker G: Echogenicity of the Substantia Nigra. *Archives of Neurology* 59:, 2002.
20. Bergsland N, Zivadinov R, Schweser F, Hagemeyer J, Lichter D, Guttuso T: Ventral posterior substantia nigra iron increases over 3 years in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 34:, 2019.
21. Bloem BR, Okun MS, Klein C: Parkinson's disease. *The Lancet* , 2021.
22. Bouisset S, Do M-C: Posture, dynamic stability, and voluntary movement. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology* 38:, 2008.
23. Bouwmans AEP, Vlaar AMM, Mess WH, Kessels A, Weber WEJ: Specificity and sensitivity of transcranial sonography of the substantia nigra in the diagnosis of Parkinson's disease: prospective cohort study in 196 patients. *BMJ Open* 3:, 2013.
24. Brecl Jakob G, Pelykh O, Plate A, Košutzká Z, Pirtošek Z, Trošt M, Ilmberger J, Valkovic P, Mehrkens JH, Bötzel K: Hypometric anticipatory postural adjustments in dystonia are not affected by deep brain stimulation of globus pallidus internus. *Neuroscience Letters* 636:, 2017.
25. Brenière Y, Cuong Do M, Bouisset S: Are Dynamic Phenomena Prior to Stepping Essential to Walking? *Journal of Motor Behavior* 19:, 1987.

26. Burleigh-Jacobs A, Horak FB, Nutt JG, Obeso JA: Step initiation in Parkinson's disease: Influence of levodopa and external sensory triggers. *Movement Disorders* 12:, 1997.
27. Büttner-Ennever JA, Horn AKE: Olszewski and Baxter's Cytoarchitecture of the Human Brainstem. Karger; 2014.
28. Cardinale A, Calabrese V, de Iure A, Picconi B: Alpha-Synuclein as a Prominent Actor in the Inflammatory Synaptopathy of Parkinson's Disease. *International Journal of Molecular Sciences* 22:, 2021.
29. Cavallari P, Bolzoni F, Bruttini C, Esposti R: The Organization and Control of Intra-Limb Anticipatory Postural Adjustments and Their Role in Movement Performance. *Frontiers in Human Neuroscience* 10:, 2016.
30. Chatelain P, Pauly O, Peter L, Ahmadi S-A, Plate A, Bötzel K, Navab N: Learning from Multiple Experts with Random Forests: Application to the Segmentation of the Midbrain in 3D Ultrasound. 2013.
31. Delval A, Moreau C, Bleuse S, Tard C, Ryckewaert G, Devos D, Defebvre L: Auditory cueing of gait initiation in Parkinson's disease patients with freezing of gait. *Clinical Neurophysiology* 125:, 2014.
32. Desai R, Fritz NE, Muratori L, Hausdorff JM, Busse M, Quinn L: Evaluation of gait initiation using inertial sensors in Huntington's Disease: insights into anticipatory postural adjustments and cognitive interference. *Gait & Posture* 87:, 2021.
33. Dietrich O, Levin J, Ahmadi S-A, Plate A, Reiser MF, Bötzel K, Giese A, Ertl-Wagner B: MR imaging differentiation of Fe<sup>2+</sup> and Fe<sup>3+</sup> based on relaxation and magnetic susceptibility properties. *Neuroradiology* 59:, 2017.
34. Dodel R, Tinelli M, Deuschl G, Petersen G, Oertel W, Ahmerkamp-Böhme J: The economic benefit of timely, adequate, and adherence to Parkinson's disease treatment: the Value of Treatment Project 2. *European Journal of Neurology* 28:, 2021.
35. Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, Bloem BR: The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. *Journal of Parkinson's Disease* 8:, 2018.
36. Dusek P, Jankovic J, Le W: Iron dysregulation in movement disorders. *Neurobiology of Disease* 46:, 2012.
37. Ebersbach G, Heijmenberg M, Kindermann L, Trottenberg T, Wissel J, Poewe W: Interference of rhythmic constraint on gait in healthy subjects and patients with early parkinson's disease: Evidence for impaired locomotor pattern generation in early Parkinson's disease. *Movement Disorders* 14:, 1999.
38. Fearnley JM, Lees AJ: Ageing and Parkinson's disease: Substantia nigra regional selectivity. *Brain* 114:, 1991.

39. Feraco P, Gagliardo C, la Tona G, Bruno E, D'angelo C, Marrale M, del Poggio A, Malaguti MC, Geraci L, Baschi R, Petralia B, Midiri M, Monastero R: Imaging of Substantia Nigra in Parkinson's Disease: A Narrative Review. *Brain Sciences* 11:, 2021.
40. Fietzek UM, Stuhlinger L, Plate A, Ceballos-Baumann A, Bötzel K: Spatial constraints evoke increased number of steps during turning in Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology* 128:, 2017.
41. Gaenslen A, Swid I, Liepelt-Scarfone I, Godau J, Berg D: The patients' perception of prodromal symptoms before the initial diagnosis of Parkinson's disease. *Movement Disorders* 26:, 2011.
42. Gaenslen A, Unmuth B, Godau J, Liepelt I, di Santo A, Schweitzer KJ, Gasser T, Machulla H-J, Reimold M, Marek K, Berg D: The specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a prospective blinded study. *The Lancet Neurology* 7:, 2008.
43. Giladi N, Shabtai H, Simon ES, Biran S, Tal J, Korczyn AD: Construction of freezing of gait questionnaire for patients with Parkinsonism. *Parkinsonism & Related Disorders* 6:, 2000.
44. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stern MB, Dodel R, Dubois B, Holloway R, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang AE, Lees A, Leurgans S, LeWitt PA, Nyenhuis D, Olanow CW, Rascol O, Schrag A, Teresi JA, van Hilten JJ, LaPelle N: Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Movement Disorders* 23:, 2008.
45. Götz ME, Double K, Gerlach M, Youdim MBH, Riederere P: The Relevance of Iron in the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1012:, 2004.
46. Gröger A, Berg D: Does structural neuroimaging reveal a disturbance of iron metabolism in Parkinson's disease? Implications from MRI and TCS studies. *Journal of Neural Transmission* 119:, 2012.
47. Hadzhieva M, Kirches E, Mawrin C: Review: Iron metabolism and the role of iron in neurodegenerative disorders. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 40:, 2014.
48. Halliday SE, Winter DA, Frank JS, Patla AE, Prince F: The initiation of gait in young, elderly, and Parkinson's disease subjects. *Gait & Posture* 8:, 1998.
49. Hausdorff JM, Balash J, Giladi N: Effects of Cognitive Challenge on Gait Variability in Patients with Parkinson's Disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 16:, 2003.



50. Hiraoka K, Kunimura H, Oda H, Kawasaki T, Sawaguchi Y: Rhythmic movement and rhythmic auditory cues enhance anticipatory postural adjustment of gait initiation. *Somatosensory & Motor Research* 37:, 2020.
51. Hong M, Earhart GM: Effects of Medication on Turning Deficits in Individuals with Parkinson's Disease. *Journal of Neurologic Physical Therapy* 34:, 2010.
52. Hong M, Perlmutter JS, Earhart GM: A Kinematic and Electromyographic Analysis of Turning in People With Parkinson Disease. *Neurorehabilitation and Neural Repair* 23:, 2009.
53. Huang X, Mahoney JM, Lewis MM, Guangwei Du, Piazza SJ, Cusumano JP: Both coordination and symmetry of arm swing are reduced in Parkinson's disease. *Gait & Posture* 35:, 2012.
54. Jacobs J v., Nutt JG, Carlson-Kuhta P, Stephens M, Horak FB: Knee trembling during freezing of gait represents multiple anticipatory postural adjustments. *Experimental Neurology* 215:, 2009.
55. Jacobs JV, Lou JS, Kraakevik JA, Horak FB: The supplementary motor area contributes to the timing of the anticipatory postural adjustment during step initiation in participants with and without Parkinson's disease. *Neuroscience* 164:, 2009.
56. Jiang Y, Norman KE: Effects of visual and auditory cues on gait initiation in people with Parkinson's disease. *Clinical Rehabilitation* 20:, 2006.
57. Kalia L v, Lang AE: Parkinson's disease. *The Lancet* 386:, 2015.
58. Kuhtz-Buschbeck JP, Brockmann K, Gilster R, Koch A, Stolze H: Asymmetry of arm-swing not related to handedness. *Gait & Posture* 27:, 2008.
59. Laessoe U, Voigt M: Step adjustments among young and elderly when walking toward a raised surface. *Aging Clinical and Experimental Research* 25:, 2013.
60. de Lau LML, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MMB: Subjective Complaints Precede Parkinson Disease. *Archives of Neurology* 63:, 2006.
61. Levin J, Högen T, Hillmer AS, Bader B, Schmidt F, Kamp F, Kretschmar HA, Bötzel K, Giese A: Generation of Ferric Iron Links Oxidative Stress to  $\alpha$ -Synuclein Oligomer Formation. *Journal of Parkinson's Disease* 1:, 2011.
62. Lewek MD, Poole R, Johnson J, Halawa O, Huang X: Arm swing magnitude and asymmetry during gait in the early stages of Parkinson's disease. *Gait & Posture* 31:, 2010.
63. Li D-H, He Y-C, Liu J, Chen S-D: Diagnostic Accuracy of Transcranial Sonography of the Substantia Nigra in Parkinson's disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Scientific Reports* 6:, 2016.

64. Lin C-C, Creath RA, Rogers MW: Variability of Anticipatory Postural Adjustments During Gait Initiation in Individuals With Parkinson Disease. *Journal of Neurologic Physical Therapy* 40:, 2016.
65. Lu C, Amundsen Huffmaster SL, Tuite PJ, Vachon JM, MacKinnon CD: Effect of Cue Timing and Modality on Gait Initiation in Parkinson Disease With Freezing of Gait. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 98:, 2017.
66. Macht M, Kaussner Y, Möller JC, Stiasny-Kolster K, Eggert KM, Krüger H-P, Ellgring H: Predictors of freezing in Parkinson's disease: A survey of 6,620 patients. *Movement Disorders* 22:, 2007.
67. Maetzler W, Hausdorff JM: Motor signs in the prodromal phase of Parkinson's disease. *Movement Disorders* 27:, 2012.
68. Mancini M, El-Gohary M, Pearson S, McNames J, Schlueter H, Nutt JG, King LA, Horak FB: Continuous monitoring of turning in Parkinson's disease: Rehabilitation potential. *NeuroRehabilitation* 37:, 2015.
69. Mancini M, Zampieri C, Carlson-Kuhta P, Chiari L, Horak FB: Anticipatory postural adjustments prior to step initiation are hypometric in untreated Parkinson's disease: an accelerometer-based approach. *European Journal of Neurology* 16:, 2009.
70. Massion J: Movement, posture and equilibrium: Interaction and coordination. *Progress in Neurobiology* 38:, 1992.
71. McRitchie DA, Cartwright HR, Halliday GM: Specific A10 Dopaminergic Nuclei in the Midbrain Degenerate in Parkinson's Disease. *Experimental Neurology* 144:, 1997.
72. Mei Y-L, Yang J, Wu Z-R, Yang Y, Xu Y-M: Transcranial Sonography of the Substantia Nigra for the Differential Diagnosis of Parkinson's Disease and Other Movement Disorders: A Meta-Analysis. *Parkinson's Disease* 2021:, 2021.
73. Michaeli S, öz G, Sorce DJ, Garwood M, Ugurbil K, Majestic S, Tuite P: Assessment of brain iron and neuronal integrity in patients with Parkinson's disease using novel MRI contrasts. *Movement Disorders* 22:, 2007.
74. Milletari F, Ahmadi SA, Kroll C, Plate A, Rozanski V, Maiostre J, Levin J, Dietrich O, Ertl-Wagner B, Boetzel K, Navab N: Hough-CNN: Deep Learning for Segmentation of Deep Brain Regions in MRI and Ultrasound. *Computer Vision and Image Understanding* :92–102, 2017.
75. Murty VP, Shermohammed M, Smith D v., Carter RM, Huettel SA, Adcock RA: Resting state networks distinguish human ventral tegmental area from substantia nigra. *NeuroImage* 100:, 2014.
76. Muthukrishnan N, Abbas JJ, Shill HA, Krishnamurthi N: Cueing Paradigms to Improve Gait and Posture in Parkinson's Disease: A Narrative Review. *Sensors* 19:, 2019.

77. Nutt JG, Bloem BR, Giladi N, Hallett M, Horak FB, Nieuwboer A: Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon. *The Lancet Neurology* 10:, 2011.
78. Ortega JD, Fehلمان LA, Farley CT: Effects of aging and arm swing on the metabolic cost of stability in human walking. *Journal of Biomechanics* 41:, 2008.
79. Palmisano C, Todisco M, Marotta G, Volkmann J, Pacchetti C, Frigo CA, Pezzoli G, Isaias IU: Gait initiation in progressive supranuclear palsy: brain metabolic correlates. *NeuroImage: Clinical* 28:, 2020.
80. Pauly O, Ahmadi S-A, Plate A, Boetzel K, Navab N: Detection of Substantia Nigra Echogenicities in 3D Transcranial Ultrasound for Early Diagnosis of Parkinson Disease. 2012.
81. Peterson DS, Lohse KR, Mancini M: Anticipatory postural responses prior to protective steps are not different in people with PD who do and do not freeze. *Gait & Posture* 64:, 2018.
82. Plate A, Ahmadi S-A, Pauly O, Klein T, Navab N, Bötzel K: Three-Dimensional Sonographic Examination of the Midbrain for Computer-Aided Diagnosis of Movement Disorders. *Ultrasound in Medicine & Biology* 38:, 2012.
83. Plate A, Klein K, Pelykh O, Singh A, Bötzel K: Anticipatory postural adjustments are unaffected by age and are not absent in patients with the freezing of gait phenomenon. *Experimental Brain Research* 234:, 2016.
84. Plate A, Maiostre J, Levin J, Bötzel K, Ahmadi S-A: A baseline study for detection of Parkinson's disease with 3D-transcranial sonography and uni-lateral reconstruction. *Journal of the Neurological Sciences* 397:, 2019.
85. Plate A, Sedunko D, Pelykh O, Schlick C, Ilmberger JR, Bötzel K: Normative data for arm swing asymmetry: How (a)symmetrical are we? *Gait & Posture* 41:, 2015.
86. Poewe W, Seppi K, Marini K, Mahlkecht P: New hopes for disease modification in Parkinson's Disease. *Neuropharmacology* 171:, 2020.
87. Postuma RB, Aarsland D, Barone P, Burn DJ, Hawkes CH, Oertel W, Ziemssen T: Identifying prodromal Parkinson's disease: Pre-Motor disorders in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 27:, 2012.
88. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem BR, Adler CH, Deuschl G: MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders* 30:, 2015.

89. Prati P, Bignamini A, Coppo L, Naldi A, Comi C, Cantello R, Gusmaroli G, Walter U: The measuring of substantia nigra hyperechogenicity in an Italian cohort of Parkinson disease patients: a case/control study (NOBIS Study). *Journal of Neural Transmission* 124:, 2017.
90. Prestel J, Schweitzer KJ, Hofer A, Gasser T, Berg D: Predictive value of transcranial sonography in the diagnosis of Parkinson's disease. *Movement Disorders* 21:, 2006.
91. Pyatigorskaya N, Sanz-Morère CB, Gaurav R, Biondetti E, Valabregue R, Santin M, Yahia-Cherif L, Lehericy S: Iron Imaging as a Diagnostic Tool for Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Neurology* 11:, 2020.
92. Rahman S, Griffin HJ, Quinn NP, Jahanshahi M: The Factors that Induce or Overcome Freezing of Gait in Parkinson's Disease. *Behavioural Neurology* 19:, 2008.
93. Rocchi L, Chiari L, Mancini M, Carlson-Kuhta P, Gross A, Horak FB: Step initiation in Parkinson's disease: Influence of initial stance conditions. *Neuroscience Letters* 406:, 2006.
94. Rogers MW, Kennedy R, Palmer S, Pawar M, Reising M, Martinez KM, Simuni T, Zhang Y, MacKinnon CD: Postural preparation prior to stepping in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurophysiology* 106:, 2011.
95. Roggendorf J, Chen S, Baudrexel S, van de Loo S, Seifried C, Hilker R: Arm swing asymmetry in Parkinson's disease measured with ultrasound based motion analysis during treadmill gait. *Gait & Posture* 35:, 2012.
96. Schaafsma JD, Balash Y, Gurevich T, Bartels AL, Hausdorff JM, Giladi N: Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology* 10:, 2003.
97. Schlenstedt C, Mancini M, Horak F, Peterson D: Anticipatory Postural Adjustment During Self-Initiated, Cued, and Compensatory Stepping in Healthy Older Adults and Patients With Parkinson Disease. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 98:, 2017.
98. Schlenstedt C, Mancini M, Nutt J, Hiller AP, Maetzler W, Deuschl G, Horak F: Are Hypometric Anticipatory Postural Adjustments Contributing to Freezing of Gait in Parkinson's Disease? *Frontiers in Aging Neuroscience* 10:, 2018.
99. Schneider SA, Drude L, Kasten M, Klein C, Hagenah J: A study of subtle motor signs in early Parkinson's disease. *Movement Disorders* 27:, 2012.
100. Školoudík D, Fadrná T, Bártová P, Langová K, Ressner P, Zapletalová O, Hlušík P, Herzig R, Kaňnovský P: Reproducibility of Sonographic Measurement of the Substantia Nigra. *Ultrasound in Medicine & Biology* 33:, 2007.
101. Snijders AH, Haaxma CA, Hagen YJ, Munneke M, Bloem BR: Freezer or non-freezer: Clinical assessment of freezing of gait. *Parkinsonism & Related Disorders* 18:, 2012.

102. Stapley P, Pozzo T, Grishin A: The role of anticipatory postural adjustments during whole body forward reaching movements. *NeuroReport* 9:, 1998.
103. Sweeney D, Quinlan L, Browne P, Richardson M, Meskell P, ÓLaighin G: A Technological Review of Wearable Cueing Devices Addressing Freezing of Gait in Parkinson's Disease. *Sensors* 19:, 2019.
104. Tolosa E, Gaig C, Santamaria J, Compta Y: Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease. *Neurology* 72:, 2009.
105. Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, Poewe W: Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology* 20:, 2021.
106. Uemura K, Yamada M, Nagai K, Tanaka B, Mori S, Ichihashi N: Fear of falling is associated with prolonged anticipatory postural adjustment during gait initiation under dual-task conditions in older adults. *Gait & Posture* 35:, 2012.
107. Vlaar A, Tromp S, Weber W, Hustinx R, Mess W: The Reliability of Transcranial Duplex Scanning in Parkinsonian Patients: Comparison of Different Observers and Ultrasound Systems. *Ultraschall in der Medizin - European Journal of Ultrasound* 32:, 2010.
108. Vlaar AMM, Bouwmans A, Mess WH, Tromp SC, Weber WEJ: Transcranial duplex in the differential diagnosis of parkinsonian syndromes. *Journal of Neurology* 256:, 2009.
109. van Wegen E, de Goede C, Lim I, Rietberg M, Nieuwboer A, Willems A, Jones D, Rochester L, Hetherington V, Berendse H, Zijlmans J, Wolters E, Kwakkel G: The effect of rhythmic somatosensory cueing on gait in patients with Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 248:, 2006.
110. Wein W, Pache F, Röper B, Navab N: Backward-Warping Ultrasound Reconstruction for Improving Diagnostic Value and Registration. 2006.
111. Yilmaz R, Berg D: *Transcranial B-Mode Sonography in Movement Disorders*. 2018.
112. Zhang W-S, Gao C, Tan Y-Y, Chen S-D: Prevalence of freezing of gait in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology* , 2021.
113. Ziegler K, Schroeteler F, Ceballos-Baumann AO, Fietzek UM: A new rating instrument to assess festination and freezing gait in Parkinsonian patients. *Movement Disorders* 25:, 2010.

## B. Auflistung der relevanten Originalarbeiten

1. Ahmadi SA, Baust M, Karamalis A, **Plate A**, Boetzel K, Klein T, Navab N. Midbrain segmentation in transcranial 3D ultrasound for Parkinson diagnosis. *Med Image Comput Comput Assist Interv.* 2011;14(Pt 3):362-9.
2. Pauly O, Ahmadi SA, **Plate A**, Boetzel K, Navab N. Detection of substantia nigra echogenicities in 3D transcranial ultrasound for early diagnosis of Parkinson disease. *Med Image Comput Comput Assist Interv.* 2012;15(Pt 3):443-50.
3. Chatelain P, Pauly O, Peter L, Ahmadi SA, **Plate A**, Bötzel K, Navab N. Learning from multiple experts with random forests: application to the segmentation of the midbrain in 3D ultrasound. *Med Image Comput Comput Assist Interv.* 2013;16(Pt 2):230-7.
4. Milletari F, Ahmadi SA, Kroll C, **Plate A**, Rozanski V, Maiostre J, Levin J, Dietrich O, Ertl-Wagner B, Bötzel K, Navab N. Hough-CNN: Deep Learning for Segmentation of Deep Brain Regions in MRI and Ultrasound. *Computer Vision and Image Understanding.* Volume 164, November 2017, Pages 92-102.
5. **Plate A**, Ahmadi SA, Pauly O, Klein T, Navab N, Bötzel K. Three-dimensional sonographic examination of the midbrain for computer-aided diagnosis of movement disorders. *Ultrasound Med Biol.* 2012 Dec;38(12):2041-50.
6. **Plate A**, Maiostre J, Levin J, Bötzel K, Ahmadi SA. A baseline study for detection of Parkinson's disease with 3D-transcranial sonography and uni-lateral reconstruction. *J Neurol Sci.* 2019 Feb 15;397:16-21. Epub 2018 Dec 3.
7. Dietrich O, Levin J, Ahmadi SA, **Plate A**, Reiser MF, Bötzel K, Giese A, Ertl-Wagner B. MR imaging differentiation of Fe<sup>2+</sup> and Fe<sup>3+</sup> based on relaxation and magnetic susceptibility properties. *Neuroradiology.* 2017 Apr;59(4):403-409.
8. Ahmadi SA, Bötzel K, Levin J, Maiostre J, Klein T, Wein W, Rozanski V, Dietrich O, Ertl-Wagner B, Navab N, **Plate A**. Analyzing the co-localization of substantia nigra hyper-echogenicities and iron accumulation in Parkinson's disease: A multi-modal atlas study with transcranial ultrasound and MRI. *Neuroimage Clin.* 2020 Feb 1;26:102185. doi: 10.1016/j.nicl.2020.102185.
9. **Plate A**, Sedunko D, Pelykh O, Schlick C, Ilmberger JR, Bötzel K. Normative data for arm swing asymmetry: how (a)symmetrical are we? *Gait Posture.* 2015 Jan;41(1):13-8.

10. **Plate A**, Klein K, Pelykh O, Singh A, Bötzel K. Anticipatory postural adjustments are unaffected by age and are not absent in patients with the freezing of gait phenomenon. *Exp Brain Res.* 2016 Sep;234(9): 2609-18.
  
11. Fietzek UM, Stuhlinger L, **Plate A**, Ceballos-Baumann A, Bötzel K. Spatial constraints evoke increased number of steps during turning in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol.* 2017 Oct;128(10):1954-1960.