

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik
Klinik der Universität München
Direktorin: Prof. Dr. med. Marianne Dietrich, FANA, FEAN

**Die Korrelation zwischen Eisenablagerung in der Substantia
nigra und motorischer sowie nicht-motorischer
Symptommanifestation bei Morbus Parkinson Patienten**

Dissertation
Zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Juliana Deolinda Inacio Maiostre Megies

aus São Paulo, Brasilien

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Johannes Levin

Mitberichterstatter: PD Dr. Urban Fietzek
Prof. Dr. Stefan Lorenzl

Mitbetreuung durch: Dr. Annika Eißner
Dr. Seyed-Ahmad Ahmadi

Dekan: Prof. Dr. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 20.04.2023

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	8
1.1.	Morbus Parkinson.....	8
1.1.1.	Allgemeines	8
1.2.	Pathogenese des Morbus Parkinson	9
1.3.	Wichtige Faktoren in der Pathogenese von Morbus Parkinson.....	12
1.3.1.	α -Synuklein Aggregate in Lewy-Körpern.....	13
1.3.2.	Dysfunktion des Ubiquitin-Proteasomen Systems	14
1.3.3.	Mitochondriale Dysfunktion und Oxidativer Stress	14
1.3.4.	Das Eisen-Ion in der Pathogenese von Morbus Parkinson.....	15
1.3.5.	Vulnerabilität dopaminerger Neurone	16
1.3.6.	Neuroinflammation.....	17
1.4.	Darstellung und Quantifizierung von Eisen mittels Magnetresonanztomographie.....	17
1.5.	Fragestellung	19
2.	Material und Methoden	22
2.1.	Probandenkollektiv	22
2.1.1.	Parkinsongruppe	22
2.1.2.	Kontrollgruppe.....	22
2.2.	Versuchsablauf	22
2.2.1.	Anamnese und körperlich- neurologische Untersuchung.....	23
2.2.1.1.	UPDRS- Fragebogen.....	23
2.2.1.2.	Erhebung Non-motorischer Symptome.....	23
2.3.	Kognitives Assessment.....	24
2.4.	Bildakquisition mittels MRT	24
2.4.1.	Grundlagen der Magnetresonanztomographie.....	24
2.4.2.	Sequenzen.....	26

2.4.2.1.	Flair- Sequenz	26
2.4.2.2.	MP-RAGE– Sequenz	26
2.4.2.3.	Dreidimensional-Gradienten-Echo-Sequenz.....	27
2.4.3.	Das Sequenzprotokoll.....	27
2.5.	Eisendarstellung mittels QSM-VBA Technik	27
2.6.	MRT-Atlas und Eisenkartierung im Mittelhirn und in der SN.....	28
2.7.	Validierung von MRT-Daten.....	30
2.8.	Ermittlung der Eisenkonzentration im Mittelhirn und in der SN und statistische Analyse	30
3.	Ergebnisse.....	32
3.1.	Probanden	32
3.1.1.	Parkinsongruppe	32
3.1.2.	Kontrollgruppe.....	32
3.2.	Klinische Parameter.....	32
3.2.1.	Motorische Parameter.....	32
3.2.2.	Nicht-motorische Parameter.....	34
3.3.	Analyse der Eisenkonzentration innerhalb der Mittelhirnstrukturen mittels QSM-VBA-MRT	35
3.3.1.	Allgemeines zu Eisendetektion- und Lokalisation im Mittelhirn.....	35
3.3.2.	Korrelationen.....	36
3.3.2.1.	Eisenkonzentration im Mittelhirn von Gesunden vs. Parkinson Patienten ..	36
3.3.2.2.	Eisenkonzentration in Relation zu Krankheitsdauer	38
3.3.2.3.	Eisenkonzentration und Ausprägung der motorischen Parkinson Symptome	38
3.3.2.4.	Eisenkonzentration innerhalb der Morbus Parkinson-Subtypen.....	39
3.3.2.5.	Eisenkonzentration und nicht-motorische Symptome.....	40
4.	Diskussion	41
4.1.	Allgemeines	41

4.2. Eisenkonzentration im Mittelhirn und in der SN von Morbus Parkinson Patienten vs. gesunden Probanden	41
4.3. Eisenkonzentration in der SNc vs. Schweregrad der motorischen Morbus Parkinson Symptome	45
4.4. Eiseneinfluss auf die motorische Symptommanifestation innerhalb der Morbus Parkinson Subtypen	48
4.5. Eisenkonzentration vs. Krankheitsdauer	50
4.6. Eisenkonzentration vs. nicht-motorische Symptome	51
4.7. Limitationen.....	54
5. Zusammenfassung	56
6. Literaturverzeichnis	58
7. Abkürzungsverzeichnis	68
8. Tabellenverzeichnis	70
9. Abbildungsverzeichnis	71
10. Anhang.....	72
10.1. Montreal Cognitive Assessment.....	72
10.2. UPDRS- MDS – Unified Parkinson Disease Rating Scale- Movement Disorder Society ¹²³	73
10.3. Hoehn & Yahr Skala.....	88
11. Danksagung	89
12. Eidstaatliche Erklärung.....	90
13. Lebenslauf.....	91

1. Einleitung

1.1. Morbus Parkinson

1.1.1. Allgemeines

Der Morbus Parkinson oder idiopathisches Parkinsonsyndrom (IPS) ist nach der Alzheimer-Krankheit die zweithäufigste progrediente neurodegenerative Erkrankung mit einer Prävalenz von 200/100.000 und eine Inzidenz von 20/100.000 Einwohnern.¹ Bei Patienten im Alter zwischen 50 und 59 Jahren tritt das IPS vermehrt unter Männern als unter Frauen auf.² Die Erkrankungsprävalenz steigt mit zunehmendem Alter an. Bei >60-Jährigen liegt sie bei 1% und bei >80-Jährigen bei bis zu 3%.³

Die klinischen Symptome des IPS werden in motorische und nicht-motorische unterteilt. Die Diagnose eines Morbus Parkinson wird klinisch gestellt, wobei das positive Ansprechen der motorischen Symptome auf L-Dopa als zuverlässiges diagnostisches Kriterium gilt.

Die klassische motorische Manifestation besteht aus einer Trias mit Hypo- bzw. Brady- oder Akinesie, Rigor und Ruhetremor und kann in ihrer klinischen Ausprägung variieren. Bei Stress und psychischer Belastung können sich die motorischen Beschwerden, insbesondere der Tremor, verschlechtern. Weitere motorische Symptome sind die abnormale Körperhaltung mit vermehrter Rumpfflexion, Reduktion der Stellreflexe mit posturaler Instabilität, Starthemmung, Hypomimie, Mikrographie und Dysarthrophonie. Hinsichtlich der motorischen Symptome werden drei IPS-Subtypen unterschieden: der tremordominante, der akinetisch-rigide und der Äquivalenz-Typ. Die Erkrankung tritt in der Regel seitenbetont auf.

Die nicht-motorischen Beschwerden sind mannigfaltig und fallen in die Kategorien autonome Dysfunktion (Obstipation, orthostatische Hypotonie), sensorische Missempfindungen (Dysästhesie, Schmerzen), kognitive Defizite (Demenz), psychische Störungen (depressive Verstimmung) sowie Hyposmie. Die meisten nicht-motorischen Symptome stellen das Prodromalstadium der Erkrankung dar und können somit der Diagnose und damit auch der motorischen Symptomatik um mehrere Jahre vorausgehen.^{4,5}

Die Schlafstörung ist ein weiteres nicht-motorisches Symptom, welche sowohl in fortgeschrittenen Stadien des IPS vorkommt als auch vor der motorischen

Erkrankungsmanifestation in Form von Rapid Eye Movement-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD) auftreten kann.^{6,7,8}

Die Ursachen der Schlafstörung bei IPS Patienten sind nicht vollständig geklärt. Hinsichtlich der Schlafstörung in späteren Krankheitsstadien wird angenommen, dass sowohl motorische als auch nicht-motorische Faktoren hierbei eine Rolle spielen. Schmerzhaftes Krämpfen, Schwierigkeiten sich im Bett zu drehen durch nächtliche Hypokinese und morgendliche Dystonie zählen zu den motorischen Ursachen der Schlafstörung. Unruhe, Halluzinationen, Depressionen und Angst sind psychische Aspekte, die den Schlaf ebenfalls beeinträchtigen.⁹ Rapid Eye Movement-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD) und Restless-Legs-Syndrom (RLS) sind eigenständige Krankheitsentitäten, die bei Parkinson Patienten häufiger auftreten als im Vergleich zu gleichaltrigen Gesunden^{10,11} und ebenso eine schlafstörende Wirkung haben. Ihre Entstehungsmechanismen sowie ihre Beziehung mit IPS sind noch nicht verstanden.

Unter molekularbiologischen Gesichtspunkten wird der Dopaminmangel für die Beeinträchtigung des zirkadianen Rhythmus und folglich des Schlafes in Betracht gezogen. Es wird vermutet, dass die Melatonin Produktion in der Glandula pinealis durch die Aktivierung von Dopamin-4-Rezeptoren beeinflusst wird.¹² Diese Korrelation würde die erhöhte Schlafstörungsprävalenz in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung erklären.

1.2. Pathogenese des Morbus Parkinson

Der genaue zeitliche Entstehungsmechanismus und die detaillierte Pathogenese von IPS sind das Resultat komplexer Vorgänge, die bis heute noch nicht vollständig verstanden sind.

Die Abfolge der Symptome des Morbus Parkinson korreliert mit der neuropathologischen Einteilung nach Braak.^{13,14} Braak und Mitarbeiter differenzierten sechs neuropathologische Stadien, die chronologisch nacheinander auftreten:

Stadien I und II werden als prä-motorisch bezeichnet. Sie sind durch Ablagerung von Lewy-Körpern im Bereich des Bulbus olfactorius, Medulla oblongata sowie des autonomen Nervensystems charakterisiert und können sich klinisch in ca. 80-90% der Patienten durch Hyposmie^{15,16} und gastrointestinale Beschwerden manifestieren.^{17,18} Die orthostatische Hypotension ist auch ein charakteristisches Symptom der prä-motorischen Phase und ist in den Stadien I und II bei mehr als 52% der Patienten vorhanden.¹⁹ Dabei stellt sie höchstwahrscheinlich eine Konsequenz der sympathischen Denervation von arteriellen Gefäßen dar.²⁰

Stadien III und IV zählen dagegen zu den motorischen Stadien. Sie sind durch eine Inklusion von Lewy-Körpern in der Substantia nigra und im Mittelhirn gekennzeichnet und gehen klinisch mit den vorher erwähnten motorischen Auffälligkeiten einher.

Stadien V und VI werden als neokortikale Stadien bezeichnet und betreffen das limbische System und den Neokortex. Typischerweise werden Gedächtnisstörung und Apathie mit diesen Stadien in Verbindung gebracht.

Neuropathologische Einteilung und Abfolge der Parkinson Symptome nach Braak

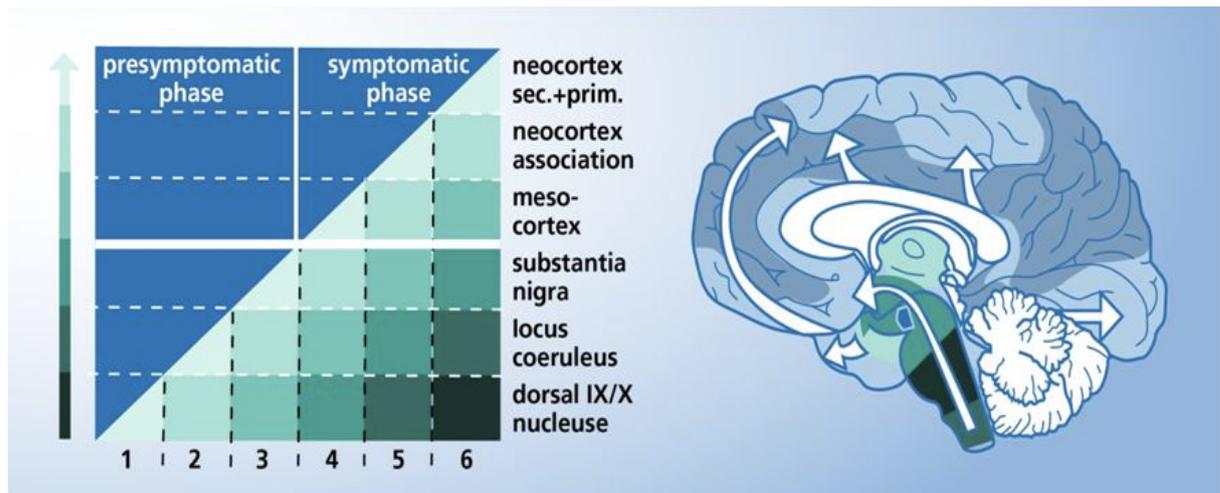


Abbildung 1 - Neuropathologische Einteilung und Abfolge der Parkinson Symptome nach Braak (Quelle: Braak 2002¹³)

Die Abbildung 1 zeigt die neuropathologische Einteilung und Abfolge der Parkinson Symptome nach Braak mit den nicht-motorischen Stadien I und II, motorischen Stadien III und IV und neokortikalen Stadien V und VI.

Neuropathologisch kommt es beim Morbus Parkinson u.a. zu einer Atrophie und zu einem Untergang dopaminerger Neurone insbesondere in der Pars compacta der Substantia nigra (SNc). Der resultierende Dopaminmangel führt zu einer Dysbalance zwischen dem dopaminergen und cholinergen System. Durch die fehlende Hemmung der dopaminerger Neurone überwiegt die Wirkung des cholinergen Systems im Regelkreis der Neurotransmitter. Die Neurotransmitter Dysbalance wird erst klinisch motorisch manifest, wenn etwa 50% der dopaminerger Neurone der SNc untergegangen sind, bzw. der striatale Dopamingehalt um 70-80% vermindert ist.^{21,22}

Diese Arbeit beschäftigt sich ausschließlich mit der idiopathischen Form. Dementsprechend wird die Abkürzung „IPS“ in den folgenden Abschnitten verwendet.

Neben dem IPS gibt es noch andere Parkinson Syndrome, die an dieser Stelle nur der Vollständigkeit erwähnt werden sollen.

Die funktionelle Organisation der Basalganglien

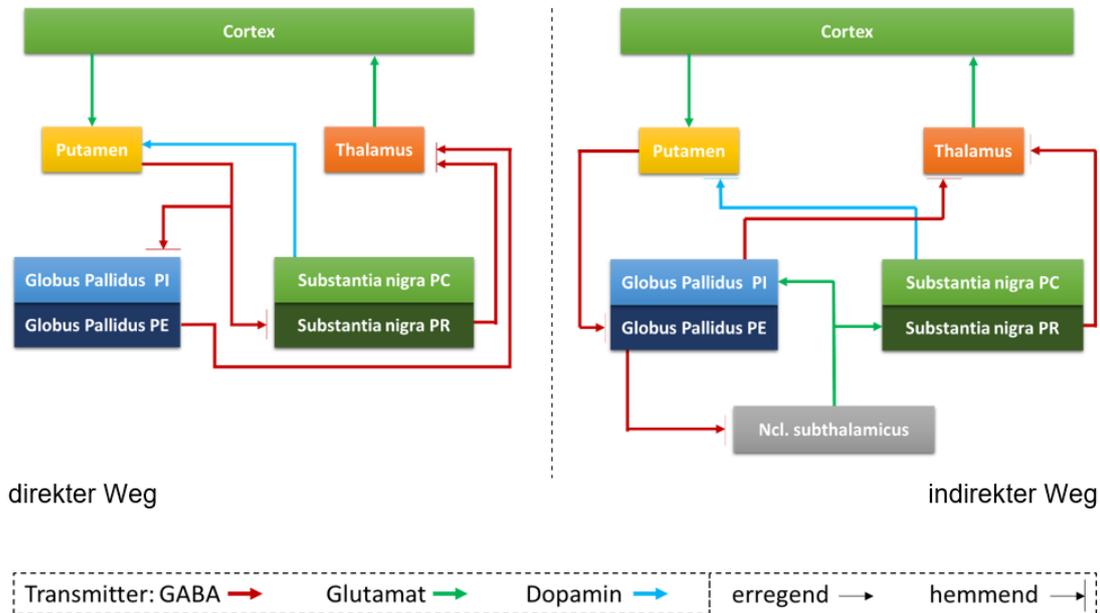


Abbildung 2 – Funktionelle Organisation der Basalganglien

Direkter und indirekter Weg (entnommen und modifiziert aus Pape und Silbernagl²³): Globus pallidus PI = Pars interna, Globus pallidus PE = Pars externa, Substantia nigra PC = Pars compacta, Substantia nigra PR = Pars reticulata.

Affektion der Basalganglien-Schleife bei Morbus Parkinson

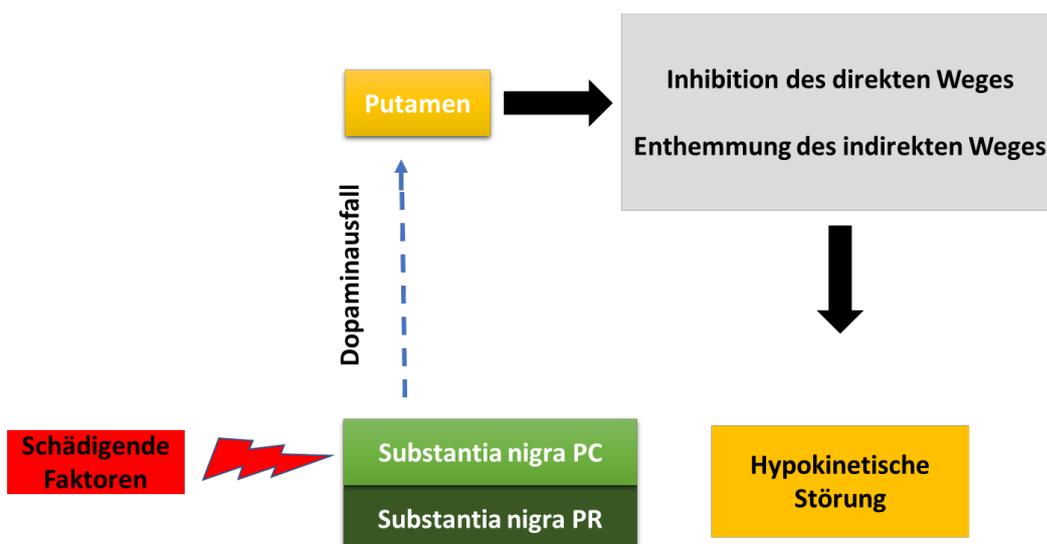


Abbildung 3 - Affektion der Basalganglien-Schleife bei Morbus Parkinson

Entstehung von hypokinetischer Störung. Substantia nigra PC = Pars compacta, Substantia nigra PR = Pars reticulata.

In den Abbildungen 2 und 3 werden jeweils die funktionelle Organisation der Basalganglien und die Pathophysiologie des IPS zusammenfassend dargestellt. Im gesunden Zustand steht die neuronale Aktivität des direkten und indirekten Weges in Gleichgewicht, sodass motorische Bewegungsabläufe adäquat durchgeführt werden können. Über den direkten Weg wird das Putamen durch corticale Aktivität erregt (Neurotransmitter: Glutamat) und inhibiert Globus Pallidus Pars interna sowie Substantia nigra Pars reticulata (Neurotransmitter: GABA). Die Inhibition dieser beiden Strukturen resultiert in einer Enthemmung des motorischen Thalamus, welche zu Stimulation des Motocortex und letztendlich zu Bewegung führt. Durch den indirekten Weg löst die corticale Stimulation des Putamens (Neurotransmitter: Glutamat) eine Hemmung des Globus pallidus Pars externa aus, was in der Desinhibition des Nucleus subthalamicus resultiert. Desinhibiert, stimuliert der Nucleus subthalamicus Globus pallidus Pars interna und Substantia nigra Pars reticulata (Neurotransmitter: Glutamat), welche ihrerseits den motorischen Thalamus hemmen und Bewegungsentstehung entgegenwirken. Auf dieser Art und Weise regulieren, wie zwei Zügel direkter und indirekter Weg die Steuerung thalamokortikaler Neurone. Dopaminerge Neurone der SNc fördern die Disinhibition im direkten Weg und hemmen den indirekten Weg. Der Untergang dopaminerger Neurone in der SNc führt zum Dopaminausfall (blaue gestrichene Linien) und somit zu einer Inhibition des direkten Weges und einer Desinhibition des indirekten Weges. Dies resultiert letztendlich in einer Herabsetzung der Aktivierbarkeit thalamokortikaler Strukturen, was die Startschwierigkeiten und Bewegungsarmut (Hypokinetische Störung) der Parkinson Patienten erklärt.

1.3. Wichtige Faktoren in der Pathogenese von Morbus Parkinson

Ein internationaler Ansatz in der Entstehung des Morbus Parkinson ist der Einfluss von Eisen-Ionen,^{24,25,26} welcher sich auf verschiedenen Zellebenen und -mechanismen zeigt (siehe auch Abbildung 4). Im Folgenden werden relevante Faktoren und Mechanismen dieser Vorgänge erläutert mit Betonung auf die Bedeutung von Eisen-Ionen.

Wichtige Faktoren und Mechanismen in der Ätiologie des Morbus Parkinson

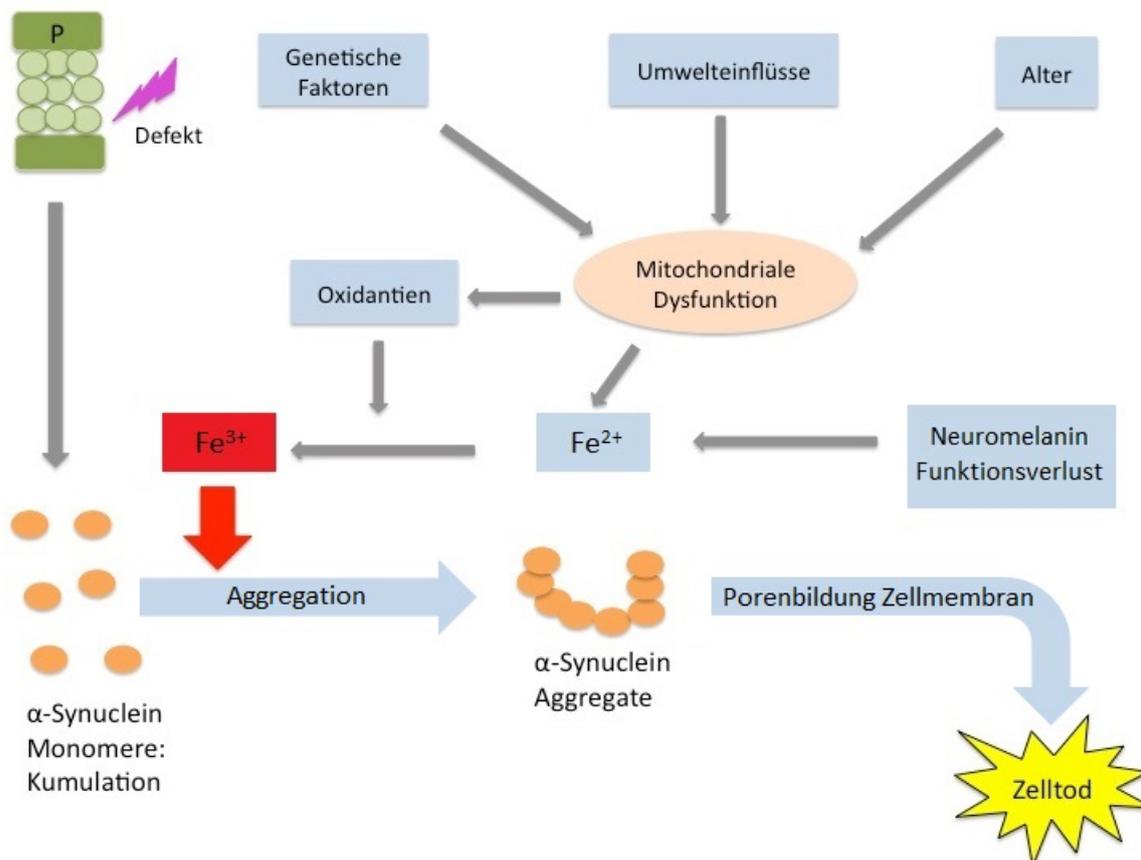


Abbildung 4 - Faktoren und Mechanismen in der Ätiologie des IPS (eigene Darstellung basiert auf Referenzen ^{24,28,40,42,44})

α-Synuclein Aggregate bewirken durch Porenbildung in der Zellmembran mit folgendem Zelltod die Neurodegeneration. Die Aggregation von α-Synuclein wird von verschiedenen Faktoren begünstigt. Die mitochondriale Dysfunktion setzt Oxidantien ins Zytoplasma frei, welche Fe^{2+} in Fe^{3+} umwandelt, Letzteres aggregiert α-Synuclein. Defekte im Proteasom System (P) führen zur α-Synuclein Kumulation und Bildung von α-Synuclein Aggregaten im Zytoplasma. Der Funktionsverlust von Neuromelanin trägt zu Konzentrationserhöhung von Fe^{2+} im Zytoplasma bei und beeinflusst indirekt die Entstehung von α-Synuclein Aggregaten durch die Bildung von Fe^{3+} .

1.3.1. α-Synuclein Aggregate in Lewy-Körpern

Entscheidend für die histologische Diagnose von IPS ist das Auftreten von Lewy-Körpern im Zytoplasma von Zellen der SNc.^{27,28} Lewy-Körper bestehen hauptsächlich aus aggregiertem, konformationsgeändertem, unlöslichem α-Synuclein.²⁹

α-Synuclein ist ein Protein, das im nativen Zustand ungefaltet in Neuronen vorkommt und in hohen Konzentrationen im präsynaptischen Terminus von Synapsen zu finden ist.^{30,31} Die exakte Funktion von α-Synuclein ist noch nicht bekannt. Es scheint eine wichtige Aufgabe im synaptischen Transport und bei der Ausschüttung von Botenstoffen

zu haben.^{32,33} Es gibt Hinweise, dass α -Synuklein sowohl die Dopaminproduktion als auch die -freisetzung herunterreguliert.^{34,35} Außerdem wird α -Synuklein als Ferrireduktase diskutiert, die in der Lage wäre Eisen Fe^{3+} in Fe^{2+} zu reduzieren.³⁶

Die zentrale Rolle von α -Synuklein in der Pathogenese der parkinsonschen Krankheit wird durch verschiedene Studienergebnisse hervorgehoben. α -Synuklein ist mit monogen vererbten Formen der Parkinson Erkrankung assoziiert. Punktmutationen im α -Synuklein Gen und Triplikation des α -Synuklein Genlocus führen durch Konformationsänderung bzw. verstärkter Expression von α -Synuklein zur Ablagerung dieses Proteins im Zytoplasma.^{37,38,39}

Bei der idiopathischen Form des Parkinsonsyndroms stehen nicht Genmutationen im Vordergrund. Hierbei werden aggregierte α -Synuklein Oligomere, welche aus einer Dysfunktion des Ubiquitin-Proteasomen Systems, sowie aus mitochondrialer Funktionsstörung mit oxidativem Stress entstehen, für die Erkrankung verantwortlich gemacht. Es wurde gezeigt, dass solche aggregierten α -Synuklein Oligomere durch einen mehrstufigen Aggregationsweg gebildet werden und in der Lage sind porenähnliche Strukturen in die Lipidmembranen einzubauen.⁴⁰ Die Porenbildung führt wiederum zu toxischen Prozessen in der Zelle, die mit Degeneration und Zelltod enden.^{40,41,42}

1.3.2. Dysfunktion des Ubiquitin-Proteasomen Systems

Proteasomen sind Zellstrukturen, die gealterte, überzählige oder konformationsgeänderte Proteine abbauen. Genetische oder erworbene Veränderungen dieses Systems führen zu einer verminderten Degradation von α -Synuklein und demzufolge zu dessen Kumulation im Zytoplasma.⁴³ Allgemein sind α -Synuklein Oligomere per se resistenter gegenüber der Degradation durch Proteasomen und hemmen ihre proteolytische Aktivität.⁴⁴

1.3.3. Mitochondriale Dysfunktion und Oxidativer Stress

Zahlreiche mitochondriale Funktionsstörungen stehen mit der Parkinson Pathogenese in Verbindung. Eine verminderte Aktivität des Komplexes I der mitochondrialen Elektronentransportkette wurde wiederholt in der SN von Parkinson Patienten nachgewiesen.⁴⁵ Im Modellsystem ruft eine Inhibition des Komplex I durch MPTP und Pestizide wie Rotenon eine Degeneration des nigrostriatalen Systems hervor.^{46,47}

Durch die mitochondriale Schädigung werden freie Radikale und Oxidantien ins Zytoplasma freigesetzt, welche die Aggregation von α -Synuklein Monomeren induzieren.²⁴

1.3.4. Das Eisen-Ion in der Pathogenese von Morbus Parkinson

Eisen spielt in multiplen Zellvorgängen des menschlichen Gehirns eine grundlegende Rolle, wie zum Beispiel in der neuronalen Entwicklung, enzymatischer Aktivität, DNA-Synthese, oxidativer Phosphorylierung, Neurotransmittersynthese und mitochondrialen Prozessen.^{48,49}

Eisen-Ionen kommen im menschlichen Organismus in zwei Formen vor: als zweiwertiges (Fe^{2+}) und dreiwertiges Eisen (Fe^{3+}). Fe^{2+} ist die biologisch aktive Form und gut wasserlöslich, Fe^{3+} dagegen ist biologisch inaktiv und schwer wasserlöslich. Aufgrund seiner Fähigkeit die Valenz zwischen Fe^{2+} und Fe^{3+} zu wechseln, ist das Eisen-Ion in biologischen oxidativen Prozessen vom fundamentalen Belang.⁵⁰ Dies wird beispielsweise im Rahmen des mitochondrialen Elektronentransports der Atmungskette offensichtlich.

Im Gehirn ist Eisen in niedrigen Konzentrationen vorhanden, wobei die höchste Eisenmenge im Bereich der SNc und der Basalganglien vorliegt und vergleichbare Werte, wie in der Leber erreicht.^{51,52} In den meisten Hirnregionen nimmt die Eisenkonzentration im Laufe des Lebens kontinuierlich zu,^{53,54} sodass die Eisenablagerung im Gehirn keine pathologische Bedeutung haben muss. Die betroffenen Zellen sind fähig Eisen an Proteinen abzulagern und es auf diese Weise stabil zu binden.⁵⁵ Die erhöhte Expression von Eisenspeicherproteinen, wie Ferritin und Neuromelanin im späteren Alter unterstützt diese Annahme.^{56,57}

Dennoch wird die exzessive Eisenablagerung im Gehirn mit neurodegenerativen Prozessen in Verbindung gebracht. Erste Hinweise darauf wurden von Lhermitte und Mitarbeitern 1924 beschrieben. Lhermitte stellte mit Hilfe der Berliner Blau Färbung erhöhte postmortem Eisenmengen im Globus pallidus von Parkinson Patienten fest.⁵⁸ Seitdem belegten zahlreiche Studien, dass übermäßige Eisenspeicherung in bestimmten Bereichen des Gehirns ein wesentliches Merkmal von mehreren neurodegenerativen Erkrankungen ist.^{59,60}

Es ist bekannt, dass IPS Patienten erhöhte Eisenkonzentrationen in der SNc aufweisen, die in Verbindung mit Lewy-Körpern und der Degeneration dopaminerger Neurone stehen.^{61,62}

Postmortem Studien berichteten über große Eisenmengen in Lewy-Körpern von IPS Patienten.^{63,64}

Die übermäßige Eisenakkumulation im Bereich der SNc führt mutmaßlich zu oxidativem Stress, welcher seinerseits die Neurotoxizität und Degeneration der betroffenen Zellen

induziert.^{55,65} Ein Schädigungsmechanismus in diesem Kontext ist die Reaktion von Fe^{2+} mit Wasserperoxid, die auch als Fenton Reaktion bezeichnet wird.⁶⁶ Aus der Fenton Reaktion werden Fe^{3+} und das Hydroxyl-Radikal ($\text{OH}\cdot$) freigesetzt.^{67,68}



Es gibt Hinweise, dass oxidativer Stress, eine Rolle auf die Pathogenese von IPS spielt.^{69,}
⁷⁰ Nicht nur $\text{OH}\cdot$, sondern auch freies Fe^{3+} spielen eine entscheidende Rolle in der neuronalen Degeneration.^{40, 71} Das Hydroxyl-Radikal, eines der reaktivsten Moleküle in biologischen Systemen,⁷² verursacht eine irreversible Schädigung der DNA, RNA, Proteine und Lipide.⁷³ Hinweise auf die schädliche Wirkung von Hydroxyl-Radikalen auf das ZNS lieferten postmortem Gehirnanalysen von Parkinson Patienten, in denen eine erhöhte Lipidperoxidation,⁷⁴ sowie eine ausgeprägte oxidative Schädigung von DNA gezeigt wurden.⁷⁵

Die Beteiligung von Fe^{3+} an neurozytotoxischen Vorgängen des ZNS wird in diversen Studien veranschaulicht. Beträchtliche Mengen an Fe^{3+} wurden in Lewy-Körpern von IPS Patienten nachgewiesen.²⁵ Postmortem Gewebestudien zeigten einen erhöhten Eisengehalt in der SNc von Parkinson Patienten mit Verschiebung im $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ Verhältnis Richtung Fe^{3+} .⁷⁶

Es stellt sich jetzt die Frage, wie genau Fe^{3+} an den Entstehungsmechanismen des IPS mitwirkt. *In vitro* Experimente lassen erkennen, dass Fe^{3+} -Ionen an der Aggregation von α -Synuklein Monomeren beteiligt sind,^{77,78} indem diese Ionen strukturelle Veränderungen des α -Synuklein Moleküls bewerkstelligen und seine Aggregation veranlassen.²⁶ Zusätzliche Analysen konnten zeigen, dass Eisen im oxidierten Zustand an den C-Terminus von α -Synuklein bindet und zu einer Denaturierung mit anschließender Aggregation des Proteins führt.⁷⁹ Durch ihre Fähigkeit α -Synuklein Monomere zu aggregieren, tragen Fe^{3+} -Ionen entscheidend durch die Porenbildung in der Zellmembranen zu einem Zelltod bei, wie zuvor erläutert wurde.

1.3.5. Vulnerabilität dopaminerger Neurone

Dopaminerge Neurone der SNc zeigen eine erhöhte Vulnerabilität für die durch α -Synuklein vermittelte Toxizität. Eine mögliche Erklärung hierfür liegt in der Eigenschaft des Dopamins Radikale zu bilden.^{80,81} Solche Radikale begünstigen die Entstehung von α -Synuklein Aggregaten.⁸²

Hinzu kommt die Fähigkeit von Dopamin mit α -Synuklein kovalente Bindungen einzugehen und so den Zustand von α -Synuklein Protofibrillen zu stabilisieren.⁸³

Der Funktionsverlust von Neuromelanin verstärkt zusätzlich die Labilität nigrostriataler Neurone. Neuromelanin ist ein Pigment, das in dopaminergen Neuronen der SNc vorkommt und antioxidativ wirkt, indem es Metall Ionen bindet.^{84,85} Neuromelanin wird vermehrt in Neuronen synthetisiert, die wenig Ferritin exprimieren und fungiert somit in diesen Neuronen als Eisenspeicher.^{86,87} Der Funktionsverlust von Neuromelanin kann hauptsächlich durch zwei Mechanismen hervorgerufen werden.

Der erste Mechanismus entsteht durch den Einfluss von α -Synuklein Oligomeren auf die Molekülkonfiguration von Neuromelanin. α -Synuklein Oligomere können vermutlich die protektive Funktion von Neuromelanin beeinträchtigen, indem sie an das Pigment binden und dessen Struktur verändern.^{88,89}

Der zweite Mechanismus wird durch die Erhöhung der Fe^{2+} Konzentration oberhalb der Speichermöglichkeit von Neuromelanin verursacht. In diesem Fall werden Fe^{2+} Ionen im Zytoplasma frei und beteiligen sich an der Fenton Reaktion.⁹⁰

1.3.6. Neuroinflammation

Mehrere Hinweise deuten auf eine bedeutende Rolle einer Neuroinflammation in der Pathophysiologie von IPS hin. Neuroinflammation wird hauptsächlich von den Mikrogliazellen bei Hirnläsionen oder immunologischen Störungen aktiviert.⁹¹ Aktivierte Mikroglia und T-Lymphozyten wurden in der SNc von Patienten mit IPS zusammen mit einer Erhöhung der pro-inflammatorischen Mediatoren im Gehirn und in der cerebrospinalen Flüssigkeit nachgewiesen.^{92,93} Durch das Absterben dopaminergener Neurone werden oxidierte Proteine, Lipide und DNA in den extrazellulären Raum freigesetzt, die von den Mikrogliazellen als schädliche Moleküle eingestuft werden. Die mikrogliale Aktivierung regt die Produktion von Zytokinen und freien Radikalen an und senkt die Sekretion von trophischen Faktoren, die die normalen Funktionen der Neurone gewährleisten.^{94,95,96} Auf diese Weise induziert das Absterben dopaminergener Neurone einen Circulus vitiosus, indem Mikrogliazellen aktiviert werden und das Absterben weiterer Neurone provozieren.⁹¹

1.4. Darstellung und Quantifizierung von Eisen mittels

Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) erweist sich nach neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen als geeignetes Verfahren zum Nachweis und Quantifizierung von Eisen im

menschlichen Gehirn und wird daher als potenzielle Methode zur Diagnostik und Monitoring von Morbus Parkinson betrachtet,^{97,98,99} insbesondere weil es sich um eine nicht-invasive Technik handelt.

In jüngsten Studien werden die Eisenkonzentration und Eisenverteilungsmuster im Gehirn von IPS Patienten mittels MRT erforscht mit dem Ziel, Unterschiede zwischen gesunden Probanden gegenüber Parkinson Patienten festzustellen und dementsprechend Eisen als Biomarker im Rahmen der IPS Diagnostik zu etablieren.^{100,101} Auch im Frühstadium der Erkrankung wurde anhand bildgebender Verfahren erhöhte Eisenspiegel in der SNc festgestellt, dabei scheint die Menge an Eisenablagerung mit dem Schweregrad der motorischen Störungen von Patienten zu korrelieren.^{102, 103}

Eisen ist, wie bereits erläutert, in der Pathophysiologie von IPS direkt involviert^{104,105} und eignet sich zugleich aufgrund seiner hochparamagnetischen Eigenschaften hervorragend als MRT-Studienobjekt.^{106,107}

Eisen-Ionen, sowie Nicht-Hämeisen (Ferritin- Eisen und Neuromelanin- Eisen) sind durch ihr permanentes Dipolmoment in der Lage die Dephasierung der in der Nähe befindlichen Spins zu beschleunigen. Diese Dephasierung von Protonenspinn durch die paramagnetischen Eigenschaften von Eisen wird als Suszeptibilität eines Gewebes verstanden und resultiert in einer starken Reduktion der T2- Relaxationsphase (T2*). Dies geht mit einer Verstärkung der Inhomogenität der betroffenen Gewebe einher und führt demzufolge auch zu einer Änderung der Signalintensität in der MRT.^{108,100} Die Abnahme der T2*-Relaxationszeit erscheint auf T2 Aufnahmen als Hypointensität und korreliert mit der Eisenkonzentration in einem Gewebe.¹⁰¹ In erster Näherung und vereinfacht kann die Eisenkonzentration in einem Gewebe als $1/T2^*$ ($=R2^*$) verstanden werden.

In den ersten Versuchen Quantifizierungsunterschiede bezüglich der Eisenkonzentration im Hirnparenchym von IPS Patienten und gesunden Kontrollen zu ermitteln, wurden zunächst herkömmliche T1- und T2 –Sequenzen eingesetzt, ohne jedoch aussagekräftige Resultate zu erzielen.⁵² Angesichts der bereits beschriebenen Eisenempfindlichkeit von T2- Sequenzen wurden sie in einem nächsten Schritt durch verschiedene Forschungsgruppen modifiziert und angepasst.^{108,100} Aus diesen Optimierungsversuchen entstanden Magnetization- prepared rapid Gradient Echo- Sequenzen (MP-RAGE Sequenzen), welche die heterogene Eisenkonzentration in den verschiedenen Hirnregionen von Gesunden und Parkinsonkranken in Form von Kontrastunterschieden

darstellten. Es konnte somit eine eisenkonzentrationsabhängigen Hirnkartierungen angefertigt werden und eine direkte Eisenmessung des Gehirns wurde ermöglicht.^{109,110} Dennoch, auch wenn durch die entwickelten Gradienten-Echo-Sequenzen signifikante Eisenkonzentrationsunterschiede zwischen dem SN- Bereich von Gesunden und von an IPS erkrankten Personen nachgewiesen werden konnten,^{111,112} spiegelten diese Konzentrationsunterschiede die Varianz des kompletten Magnetfeldes wider, welches nicht nur durch die lokale Suszeptibilität des Gewebes, sondern auch durch die Suszeptibilität des umgebenden Gewebes erzeugt wurde. Folglich war der $R2^*$ -Wert eine gewichtete Summe magnetischer Eigenschaften sowohl aus dem lokalen als auch aus dem umgebenden Gewebe mit dementsprechend unpräzisen Resultaten.¹¹³

Zu einer akkurateren Bestimmung der Eisenkonzentrationen in den Hirnregionen unseres Interesses und dementsprechend Gewinnung aufschlussreicher Ergebnisse wurden in der vorliegenden Arbeit diese bekannten Mängel mit Hilfe der quantitativen Suszeptibilitätskartierung (Quantitative Susceptibility Mapping = QSM) behoben. Die QSM ist eine neue MRT-Modalität, welche die Auswirkungen der Suszeptibilität des umgebenden Gewebes mittels Dekonvolution entfernt und dadurch ein direkteres Maß für die lokalen magnetischen Gewebeeigenschaften bereitstellt.^{113,114,115} Die gruppenbasierte QSM Kartierung beruht auf der Voxel-Basierten Analyse (VBA), welche ihrerseits alle MRT-Bilder der untersuchten Gehirne auf ein normalisiertes Standard-Gehirn transformiert, damit die daraus gewonnenen Informationen in einem standardisierten Raum ausgewertet und miteinander verglichen werden können. Durch die VBA können Hirnareale auf Voxel- Ebene überprüft und in einem nächsten Schritt statistisch analysiert werden, wodurch die Berechnung lokaler struktureller Unterschiede, u.a. Eisenablagerung ermöglicht wird.¹¹⁶

1.5. Fragestellung

Gestützt auf den oben erwähnten wissenschaftlichen Erkenntnissen ist das Ziel der vorliegenden Arbeit die Gewinnung neuer Informationen hinsichtlich der Parkinsonkrankheit in Hinblick auf den bildmorphologischen Nachweis von Eisenverbindungen im Gehirn von Parkinson Patienten.

Untersucht wurden gesunde Kontrollen sowie Probanden, die an Morbus Parkinson leiden. Neben der Erfassung von klinischen und epidemiologischen Daten (u.a. Krankheitsdauer, klinische Manifestationstypen) erhielt jeder Proband ein MRT mit u.a. speziellen Sequenzen. Die Eisensequenzen und der Hirnatlas mit Eisenkartierung wurden

dementsprechend von Herrn Dr. Olaf Dietrich und Herrn Dr. Seyed-Ahmad Ahmadi und Mitarbeitern zu dem Zwecke der Eisendarstellung und Quantifizierung der hier untersuchten IPS Patienten entwickelt¹¹⁷ und freundlicherweise dieser Arbeit zur Verfügung gestellt. Sie werden im Teil „Material und Methoden“ näher beschrieben.

Das erste Ziel dieser Dissertation ist zu verifizieren, ob ein signifikanter Unterschied zwischen Eisenkonzentration in Mittelhirn, insbesondere in der SN von IPS Patienten und gesunden Probanden vorliegt. Erhöhte Eisenmengen im Bereich der SN von Parkinson Patienten würden die bisher wissenschaftlich vertretene Hypothese unterstützen, dass Eisenablagerung in der SN zu degenerativen Prozessen in dieser Hirnregion führt, und somit eine entscheidende Rolle in der Pathogenese von IPS spielt.^{61, 118}

Das zweite Ziel und zugleich die zentrale Frage diese Arbeit ist die Korrelation zwischen Stärke der Eisendeposition in der SN von IPS Patienten und Schwere der motorischen IPS Symptome zu ermitteln. Diese Fragestellung beruht auf der Erkenntnis, dass das Absterben dopaminergener Neurone in der SN in direkter Relation zur motorischen Symptomatik von Morbus Parkinson zu stehen scheint.¹¹⁸ Dies basiert unter der bereits erläuterten Annahme, dass pathologisch erhöhte nigrale Eisenkonzentrationen für degenerative Vorgänge in dieser Hirnstruktur verantwortlich sind und auf diese Weise die Ausprägung der klinischen IPS Symptomatik beeinflussen.^{119,120}

Ebenso wird in dieser Doktorarbeit auf die Korrelation zwischen Eisenablagerung in der SN von IPS Patienten und Auftreten sowie die Progression nicht-motorischer Symptome, u.a. kognitive Defizite und Schlafstörung, eingegangen. Die aktuellen Kenntnisse über nicht-motorische IPS Symptome in Beziehung zu pathologischen Veränderungen des Gehirns stammen vor allem aus Postmortem-Studien.¹²¹ Hierbei sollen die Ergebnisse aus der MRT-QSM-VAB-Verfahren die Entwicklung von in vivo Methoden unterstützen, die zur Erläuterung dieser Korrelation beisteuern.

Schließlich sollen zwei weitere Zusammenhänge näher untersucht werden: die Korrelation zwischen Eisenkonzentration und Krankheitsdauer sowie der Eiseneinfluss auf die motorische Symptommanifestation innerhalb der Parkinson Subtypen. Ein besseres Verständnis der Beziehung zwischen Eisenkonzentration und Krankheitsdauer könnte dazu beitragen Eisen als Progressionsparameter des Morbus Parkinson zu etablieren. Neue Informationen bezüglich des Eiseneinflusses auf die motorischen

Symptome des IPS würden helfen den Pathomechanismus der Parkinsonkrankheit besser zu verstehen sowie auch Fragen bezüglich der Anwendbarkeit von Eisen als prognostischer Marker zu beantworten.

Zusammenfassend soll die vorliegende Arbeit zur Suche und Etablierung eines bildmorphologischen Biomarkes für Morbus Parkinson beitragen, welcher seinerseits neue Perspektiven bezüglich Diagnose, Krankheitsprogression, Therapieansätze und Krankheitsprognose eröffnen kann.

2. Material und Methoden

2.1. Probandenkollektiv

Das Probandenkollektiv bestand aus zwei Gruppen:

1. Patienten mit idiopathischem Parkinson Syndrom unter medikamentöser Therapie
2. Kontrollgruppe aus gesunden Probanden

Auswahlkriterien für das Gesamtkollektiv waren folgende:

- Alter \geq 18 Jahre
- Einwilligungsfähigkeit
- keine Gehirnoperationen in der Vorgeschichte
- keine Metallteile im Körper
- kein Herzschrittmacher und/oder keine metallische Herzklappe
- kein Cochlea Implantat
- keine Klaustrophobie

2.1.1. Parkinsongruppe

Die IPS Patienten wurden aus dem Kollektiv der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Universität München durch eine schriftliche Einladung rekrutiert und aufgeklärt. Anschließend wurden die Untersuchungstermine telefonisch vereinbart.

Einschlusskriterien für die Parkinsongruppe waren folgende:

- Diagnose einer idiopathischen Parkinsonerkrankung nach den Kriterien der UK Brain Bank ¹²²
- schriftliche Einwilligung

Die Patienten wurden mit L-Dopa, Dopaminagonisten oder mit einer Kombinationstherapie behandelt.

2.1.2. Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe setzte sich aus Familienmitgliedern und Bekannten der Erkrankten zusammen, welche mündlich zur Studie eingeladen und aufgeklärt wurden. Im Rahmen der Aufklärung haben wir uns den Probanden gegenüber verpflichtet, sie über noch nicht vorbekannte Pathologien zu informieren.

2.2. Versuchsablauf

Die gesamten Untersuchungen fanden im Klinikum Großhadern über einen Zeitraum von 6 Monaten statt (Jahr 2013). Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ludwig-

Maximilians-Universität München genehmigt. Die Untersuchungsdauer betrug ca. 3 Stunden pro Probanden. Sie wurde in drei Teile gegliedert:

1. Anamnese und klinisch-neurologische Untersuchung
2. Kognitives Assessment
3. Magnetresonanztomographie des Schädels.

2.2.1. Anamnese und körperlich- neurologische Untersuchung

Zunächst wurde dem Probanden der Untersuchungsablauf erklärt sowie alle Fragen beantwortet. Anschließend wurde die Anamnese erhoben und der neurologischen Status des Probanden bezüglich der Motorik, Sensorik und der wichtigsten vegetativen Funktionen erfasst.

Mit Parkinsonpatienten wurde zudem der UPDRS-MDS Fragebogen durchgeführt.¹²³

2.2.1.1. UPDRS- Fragebogen

UPDRS-MDS steht für **Unified Parkinson Disease Rating Scale Movement Disorder Society**, welche den UPDRS-Fragebogen (siehe Anhang 10.2)¹²³ zur Bewertung des Schweregrades einer Parkinson Erkrankung entwickelt hat.

Der UPDRS- Fragebogen besteht aus vier Teilen: 1. „Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung“, 2. „Aktivitäten des täglichen Lebens“, 3. „Motorische Untersuchungen“ und 4. „Komplikationen der Behandlung (der vergangenen Woche)“. Teil 1, 2 und 4 wurden in Form eines Interviews durchgeführt und zusammen mit dem Probanden bearbeitet. Teil 3 umfasst eine klinische Untersuchung, mit der der motorische Schweregrad von Rigor, Tremor, Akinesie und posturalen Defiziten überprüft wurde. Die UPDRS-Skala ermöglicht neben einer Momentaufnahme auch die Verlaufsbeobachtung der Patienten. Insgesamt sind 199 Punkte möglich, 199 Punkte sind das Maximum, 0 bedeutet keine Beeinträchtigung. Alle Patienten wurden im „on“-Status untersucht.

2.2.1.2. Erhebung Non-motorischer Symptome

Die nicht-motorischen Symptome Hyposmie, Obstipation und Schlafstörung wurden im Rahmen der Anamnese befragt.

Affektive Dysfunktionen im Sinne einer depressiven Verstimmung wurden mit Hilfe des UPDRS-Fragebogen Teil 1 eruiert. Da eine genauere Erhebung depressiver Symptome anhand einer depressiven Skala aus Zeitgründen nicht durchgeführt wurde, wurden affektive Störungen nicht in die statistische Analyse dieser Doktorarbeit einbezogen.

2.3. Kognitives Assessment

Der kognitive Status der Probanden wurde mit Hilfe des **Montreal-Cognitive-Assessment (MoCA)**-Tests ermittelt (siehe Anhang 8.1).¹²⁴

Der MoCA- Test ist ein Screening- Instrument zur Erfassung bereits leichter kognitiver Defizite. Er beinhaltet 30 Aufgaben aus den Bereichen „Aufmerksamkeit und Konzentration“, „Exekutivfunktionen“, „Gedächtnis“, „Sprache“, „visuokonstruktive Fähigkeiten“, „konzeptuelles Denken“, „Rechnen“ und „Orientierung“. Der zeitliche Rahmen der Durchführung beträgt ca. 10 Minuten. Das höchstmögliche Auswertungsergebnis ist 30 Punkte, ein Ergebnis von 26 oder mehr Punkten wird als normal betrachtet, Punktzahlen von 25 oder niedriger weisen auf kognitive Defizite hin.

2.4. Bildakquisition mittels MRT

Die ausgeführten Sequenzen (siehe Tabelle 1) wurden an einem Ganzkörper-Magnetresonanztomographen der Feldstärke 3 Tesla, Magnetom Verio der Firma Siemens Healthcare, Erlangen Deutschland am Institut für klinische Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München im Klinikum Großhadern aufgenommen.

Vor Beginn der Untersuchung erhielten die Probanden einen Gehörschutz sowie eine Klingel, anhand derer die Kontaktaufnahme zum Untersucher ermöglicht wurde. Die Untersuchenden bekamen eine 32-Kanal-Kopfspule der Firma Siemens Healthcare zur sensitiveren Akquisition der Bilder in der Kopfreion angelegt. Patienten mit ausgeprägtem Nackenrigor erhielten stattdessen eine 8-Kanal- Kopfspule. Bei der Untersuchung befanden sich alle Probanden in Rückenlage mit Kopf voran. Für eine angenehme Haltung wurden die Beine leicht erhöht gelagert.

2.4.1. Grundlagen der Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein Verfahren zur Erzeugung von Schnittbildern ohne Verwendung von Röntgenstrahlung. Durch den hohen Weichteilkontrast ihrer Bildaufnahmen erlaubt sie eine strukturelle Darstellung von Geweben und Organen und folglich die Erkennung pathologischer Organveränderungen. Da die MRT weder invasiv noch strahlenbelastend ist, birgt sie nach heutigen Erkenntnissen bei Beachtung allgemeiner Kontraindikationen keine Gefahren für den Menschen.

Die MRT-Technik nutzt die Eigenschaften von Atomkernen mit ungerader Nukleonenzahl (Nukleonen = Protonen), indem sie die Bewegungsrichtung und Bewegungsgeschwindigkeit dieser Nukleonen mit Hilfe von Magnetfeldern beeinflusst. Im menschlichen Organismus spielt vor allem die Anregung des Wasserstoffproton (H^+) durch magnetische Felder eine Rolle, weil Wasser (H_2O) das häufigste Molekül im menschlichen Körper ist.

Die Wasserprotonen bewegen sich physiologischer Weise um ihre eigene Achse und besitzen somit einen permanenten Eigendrehimpuls, auch Kernspin genannt. Da die Protonen positiv geladen sind, entsteht durch ihre eigene Rotationsbewegung ein magnetisches Dipolmoment, das die Wasserstoffatomkerne kleinen Stabmagneten vergleichbar macht. Im menschlichen Körper drehen sich die Wasserstoffprotonen asynchron und ungeordnet nach dem Chaos-Prinzip, so dass die daraus resultierenden Magnetfelder sich gegenseitig kompensieren. Unter dem Einfluss eines starken äußeren Magnetfeldes jedoch richten sich die magnetischen Dipole entlang der Feldlinienparallel oder antiparallel aus. Die Mehrzahl der Protonen nimmt die energetisch günstigere Parallelposition ein, so dass sich eine messbare Nettomagnetisierung, sprich Längsmagnetisierung M_z , einstellt.¹²⁵ Zusätzlich zu ihrem Eigendrehimpuls, rotieren die Protonen kreisförmig um die Längsachse des Hauptmagnetfeldes, eine Bewegung, die Präzession genannt wird. Diese Präzessionsbewegung B_0 erfolgt mit einer charakteristischen Frequenz, der Larmorfrequenz ω , welche direkt proportional zur Stärke des Magnetfeldes B_0 ist.¹²⁵

Durch die Stimulation der Wasserprotonen durch magnetische Hochfrequenz-(HF)-Impulse aus einer externen Spule wird die Längsmagnetisierung um einen bestimmten Winkel in die xy -Ebene ausgelenkt und es entsteht eine messbare Quermagnetisierung. Parallel dazu wird die Präzessionsbewegung synchronisiert. Die Synchronisierung der Längsmagnetisierung und der Präzessionsbewegung führt dazu, dass die Protonen sich mit der gleichen Geschwindigkeit um ihre Achse rotieren und die gleiche Phasenlage einnehmen. Wenn die Protonen unmittelbar nach der magnetischen Anregung in ihren Grundzustand zurückkehren (Relaxationsphase), wird Energie an die Umgebung abgegeben. Diese Energie wird als hochfrequentes Kernresonanzsignal abgestrahlt und in einer Empfangsspule als Spannung U gemessen. Das Kernresonanzsignal ist das Rohsignal für die MRT- Bildgebung, das anschließend mit Hilfe eines Verstärkers und des Rechnersystems zur Bildrekonstruktion weiterverarbeitet wird.

Die Zeitkonstante der Längsrelaxation heißt T1 und sie ein Maß dafür, nach wieviel Zeit die Spins nach einer Anregung erneut anregbar sind. Die Zeitkonstante der Querrelaxation wird T2 genannt und durch sie wird festgelegt, wie schnell das MR-Signal nach einer Anregung wieder abklingt. Obwohl die T1- und T2- Relaxation gleichzeitig ablaufen, sind sie jedoch voneinander unabhängig.

T1 und T2 sind wichtige kernspintomographische Parameter, denn sie beeinflussen in direkter Form den Bildkontrast und tragen somit zur Akuität in der Darstellung anatomischer Strukturen bei. Weitere essenzielle Faktoren in der Helligkeitsunterschiede unterschiedlicher Gewebe sind außerdem die Protonendichte sowie Repetitions- (TR) und Echozeit (TE). Die Repetitionszeit wird definiert als die Zeit zwischen zwei Anregungen. Die Echozeit ist die Zeit zwischen Anregung und Signalaufnahme.

Zur Ortskodierung magnetischer Impulse wird das Magnetfeld durch zusätzliche Magnetfelder (Gradientenfelder) überlagert. Damit wird erreicht, dass ein HF-Impuls einer bestimmten Larmorfrequenz nur Protonen einer schmalen Schicht anregt. Die Frequenz entspricht dann einem Ort im Gradientenfeld.¹²⁵

2.4.2. Sequenzen

Als Sequenz bezeichnet man eine Folge mehrerer HF-Impulse. Die Eigenschaften einer Sequenz werden durch charakteristische Repetitionszeit und Echozeit bestimmt. Beide sind, wie bereits erwähnt, für die Kontrastbildung unentbehrlich.

Die in dieser Arbeit verwendeten Methoden und ihren Sequenzen werden im Folgenden beschrieben.

2.4.2.1. Flair- Sequenz

Die **Fluid- attenuated Inversion Recovery (FLAIR)- Sequenz** ist eine Variante der Inversion- Recovery- Sequenz (IR) und nutzt die spezifische lange Relaxationszeit des reinen Liquors aus, um dessen Signal zu unterdrücken. Die FLAIR- Sequenz gehört zur Standard-Hirndiagnostik und wird angewandt, um Läsionen mit geringem Kontrastverhalten im Hirnparenchym darzustellen.

2.4.2.2. MP-RAGE– Sequenz

Die **Magnetization-prepared rapid Gradient Echo- Sequenz** entsteht durch eine 3D-Aufnahmetechnik, welche die Akquisition von hochaufgelösten T1-gewichteten Bildern

ermöglicht. Sie beruht auf dem Prinzip der ultraschnellen Gradientenechotechnik Turbo FLASH (englisch: Fast Low Angle Shot).

Diese Sequenzen eignen sich zur Quantifizierung volumetrischer Signale aus der Anzahl und Größe der Voxel im MR-Datensatz. Sie gehören, sowie die FLAIR- Sequenz, zu Standard-Untersuchung des Gehirns.

2.4.2.3. Dreidimensional-Gradienten-Echo-Sequenz

Die 3D-Gradienten-Echo-Sequenz leitet sich von der rapid Gradient Echo- Sequenz ab und wurde von Mitgliedern unserer Arbeitsgruppe entwickelt.^{117, 99, 126}

Es handelt sich hierbei um eine modifizierte Gradienten-Echo-Sequenz, welche durch eine kurze T2 Relaxationszeit sowie verlängerte Echozeiten charakterisiert ist und die Erfassung hochauflösende 3D-Bilder und das Aufzeichnen von QSM- und R2 * -Daten ermöglicht. Diese Sequenz hat zum Ziel den Eisennachweis und dementsprechend die Bestimmung der Eisenkonzentration in Mittelhirn, insbesondere in der SN.

2.4.3. Das Sequenzprotokoll

Folgende Tabelle enthält das Sequenzprotokoll mit allen für diese Arbeit relevanten Sequenzparametern:

Sequenz	Schichtdicke (mm)	TR (ms)	TE (ms)	Voxelgröße (mm)
MP-RAGE	1.00	1800	3.06	1.0 x 1.0 x 1.0
Eisensequenz	1.00	41	10/20/30	1.0 x 1.0 x 1.0
FLAIR	3.00	6500	94.00	0.9 x 0.9 x 3.0
GRE	1.60	32	10.000/20.000	0.8 x 0.8 x 1.6
GRE	1.00	41	10.000/20.000/30.000	1.2 x 1.0 x 1.0
Epi-Rest.	3.00	3000	30	3.0 x 3.0 x 3.0

Tabelle 1 - Verwendete MRT-Sequenzen und ihre Parameter

MP-Rage = Magnetization-prepared rapid Gradient Echo, FLAIR = Fluid-attenuated Inversion Recovery, GRE = Gradient Echo, Epi-Rest= Echo-Planar-Imaging- Resting, TR = Repetitionszeit, TE = Echozeit.

2.5. Eisendarstellung mittels QSM-VBA Technik

Aufgrund ihrer Empfindlichkeit gegenüber Eisen innerhalb Magnetfelder erzeugt die QSM Technik eine dreidimensionale Suszeptilitätsverteilung und somit eine Kontrastverteilung in Geweben, in denen Eisen enthalten ist. Sie basiert auf der Tatsache, dass die Voxelintensität der magnetischen Suszeptibilität eines Gewebes linear proportional ist. Infolgedessen ist eine genaue Eisenquantifizierung in Abhängigkeit von der Kontraststärke der MRT-Daten möglich.¹²⁶ Als anatomische Referenz wurde eine T1-

gewichtete mit 3D-Magnetisierung präparierte Rapid-Gradientenecho-MP-RAGE-Sequenz verwendet.

Die erfassten 3D-Multi-Echo-Gradienten-Echo-Daten wurden durch Extraktion des Gehirns mit FSL-BET (Brain Extraction Tool)¹²⁷ nachbearbeitet, gefolgt von einer Abschätzung der Phasenentwicklung über alle drei Echozeiten 81.

Die weitere Verarbeitung basierte nur auf diesen relativen Phasendaten bei einer Echozeit von 10 ms. Suszeptibilitätskarten wurden aus den Phasendaten unter Verwendung einer Fast-QSM-Technik auf der Grundlage eines TGV-Ansatzes (TGV)¹²⁸ mit dem empfohlenen Regularisierungsparameter $\alpha_1 = 0,0015$ berechnet.

2.6. MRT-Atlas und Eisenkartierung im Mittelhirn und in der SN

Die zuverlässige Berechnung des Eisengehaltes in der SN setzt eine akkurate Abgrenzung dieser Hirnregion gegenüber anderer Hirnstrukturen voraus. Zu diesem Zweck wurde durch Mitglieder unserer Arbeitsgruppe ein Atlas des menschlichen Gehirns entwickelt, welcher die genaue Lokalisation der SN und die darauffolgenden statistischen Analysen des Eisengehaltes innerhalb dieser Hirnregion ermöglichte. Dieser Atlas ist eine MRT-Schablone und wurde aus MRT-Bildern einzelner Personen unseres Probandenkollektives generiert.⁹⁷

Die Schablonenerstellung wurde mit Hilfe des ANTs-Normalisierungs-Toolkit¹²⁹ durchgeführt. Um eine multivariate Optimierung der Gehirnmorphologie zu erreichen, wurden für jedes Subjekt MR-Bildkontraste in Form von T1w und T2 * w (10 ms) und T2 * w (30 ms) verwendet.

Weitere Parameter der Bildverarbeitung sind in der Tabelle 2 zusammengefasst.

Parameter	Tool
Transformationsmodell	Greedy SyN
Ähnlichkeitsmaß	lokale Kreuzkorrelation
Bildregistrierung	Downsampling-Faktoren: 8,4,2,1; Glättungssignalen: 3,2,1,0 mm; maximale Iterationen: 100,70,50,10

Tabelle 2 - Verwendete Tools zur MRT-Signalverarbeitung und Generierung eines MRT-Atlas mit Eisenkartierung⁹⁷

Die Erstellung der Atlas-Schablone erlaubte nun, jedes MRT Voxel aller Individuen auf eine normierte Morphologie und ein normiertes Koordinatensystem im Atlas zu transformieren. Diese Ansammlung von Bildinformationen zahlreicher Individuen

innerhalb von jedem Voxel des Atlas ermöglicht einen statistischen Vergleich der Parkinson Gruppe zur Kontrollgruppe (s. 2.7 Validierung von MRT-Daten).

Das Mittelhirn und verschiedene Sub-Regionen, wie die SN pars compacta und pars reticulata, wurden unter Zuhilfenahme der MRT Kontraste im Atlas-Template manuell eingezeichnet. Zwei klinisch erfahrene verblindete Bewerter segmentierten den MRT-Schablonenraum in einer schichtweisen Vorgehensweise.⁶⁶ Zu den segmentierten Regionen gehörten das komplette Mittelhirn (MB = Midbrain) inklusiv Substantia nigra pars compacta (SNc) und Substantia nigra pars reticulata (SNr), der rote Kern (RN = Red nucleus) und zwei Subregionen der VTA (Ventral Tegmental Area), der rostral ventrale Tegmentalbereich (rVTA) und der parabrachiale Pigmentierungs-Kern (PBP, auch Nucleus parabrachialis pigmentosus NPP genannt). Die Segmentierung der Regionen von SNc, SNr, RN und MB beruhte auf der Multi-Varianten Sichtbarkeit in verschiedenen MRT-Sequenzen, während die VTA-Regionen (rVTA und PBP) gemäß den in Murty¹³⁰ und Büttner- Ennever und Horn¹³¹ definierten Regionen eingezeichnet wurden. Die Segmentierungen beider Bewerter wurden mit Voxel-weiser Mehrheit nach Gaußscher Glättung ($\sigma = 1$ mm) gemittelt.

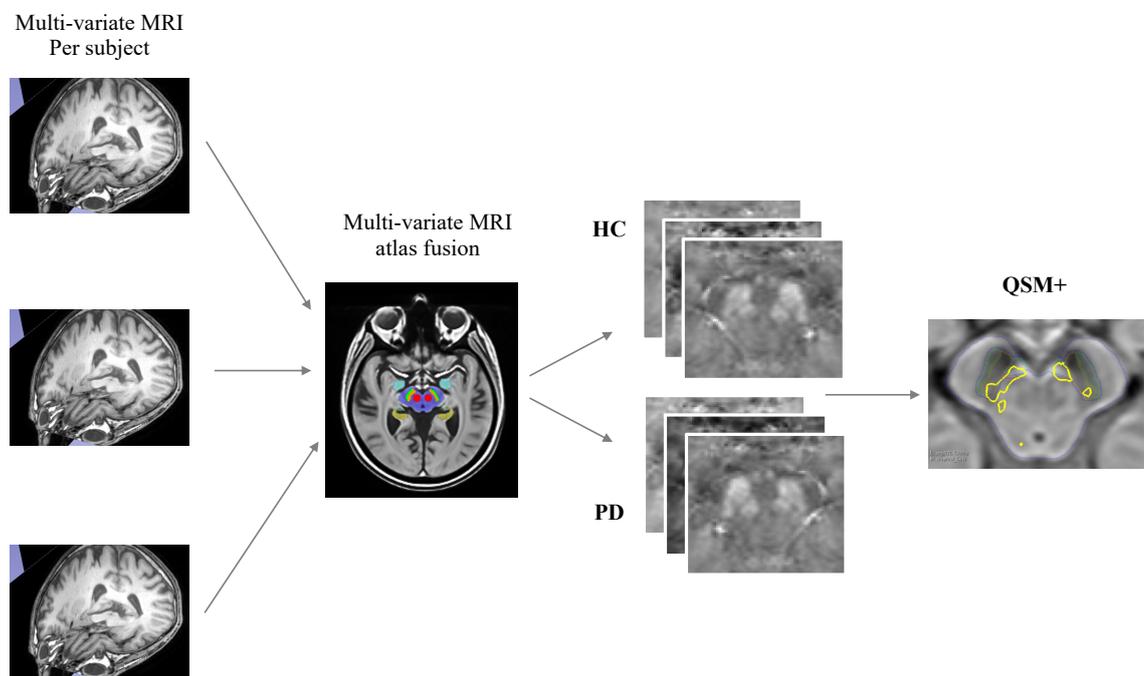


Abbildung 5 - Herstellung der MRT-Atlas und Eisenkartierung in Mittelhirnregion.

Aus MRT-Bildern einzelner Personen unseres Probandenkollektives (links) wurde eine MRT-Schablone generiert (Mitte), mit deren Hilfe die Eisenkartierung in der SN von gesunden Probanden (HC = Health controls) und IPS-Patienten (PD = Parkinson Disease) und in Folge die Berechnung der Eisenkonzentration in dieser Hirnregion nach QSM-Analyse (rechts) ermöglicht wurde. Die gelben Konturen auf dem rechten Bild stellen die Regionen des

Mittelhirns, in denen ein statistisch signifikanter Eisenkonzentrationsunterschied zwischen gesunden und IPS-Kohorten festgestellt wurde.

2.7. Validierung von MRT-Daten

Die Validierung von MRT-Daten wurde mit Hilfe des Target Registration Errors (TRE)¹³² durchgeführt, um die Registrierungsqualität der erfassten MRT-Bilder zu überprüfen. Zur Evaluation der Registrierung wurden manuell ausgewählte Landmarken in Volumenpaaren benutzt.

Als Landmarken wurden bestimmte Hirnstrukturen in allen drei Dimensionen punktgenau dargestellt. Die Zirbeldrüse wurde zur axialen Lokalisierung verwendet, während Mittelhirn und dritter Ventrikel zur Schätzung des Registrierungsfehlers in der horizontalen Bildebene dienen. Die Genauigkeit der Registrierung in der Ebene des Mittelhirns und des dritten Ventrikels wurde durch 2D-Verschiebung desselben Satzes von Landmarken geschätzt. Zudem wurden vier weitere 3D-Orientierungspunkte markiert: Nucleus ruber links / rechts, vordere Kommissur (AC) und hintere Kommissur (PC).¹³³

Es wurden durchschnittliche MRT-zu-Atlas-Registrierungsfehler in der Größenordnung von 0,7 mm gemessen, d.h. nur geringfügig größer als die Intra-Rater-Variabilität für das Markieren der bewerteten Landmarken (0,5 mm) und unterhalb der Voxeldimensionen (1,0 mm). Aus diesem Grund werden die MRT-zu-Atlas-Registrierungsfehler in dieser Arbeit als vernachlässigbar bewertet.

2.8. Ermittlung der Eisenkonzentration im Mittelhirn und in der SN und statistische Analyse

Erhobene Ergebnisse wurden in Korrelation mit Eisenablagerung im Mittelhirn und insbesondere in der SN näher untersucht. Aufgrund der Eisensuzzeptibilität erweisen die volumetrischen Einheiten unserer QSM-Sequenzen eine eisenabhängige Signalintensität, welche mit Hilfe von Gruppenanalysen quantifiziert werden kann.⁹⁷ Durch die voxelbasierte Gruppenanalyse (VBA) wurden Voxelregionen mit erhöhter Suszeptibilität und dementsprechend Eisenakkumulation im Mittelhirn identifiziert.

Für die VBA wurde für jedes Voxel im Bereich des Mittelhirns ein nichtparametrischer statistischer Test (unpaariger, einseitiger Wilcoxon-Test) durchgeführt, gefolgt von einer Mehrfachvergleichskorrektur über alle Voxel, mittels des False Discovery Rate (FDR) Algorithmus.¹³⁴ Die q-Rate für die FDR Korrektur wurde auf einen Alpha-Wert von $p < 0,05$ eingestellt, wobei die Berechnung auf den Bereich der Mittelhirn-Segmentierung

im Atlas mittels einer Maske eingegrenzt wurde. Weitere statistische Analysen auf univariaten Parametern in Form von Gruppentests oder Korrelationen wurden mit Hilfe von parametrischen (t-test, Pearson Korrelation) und nicht-parametrischen (Mann Whitney U test, Spearman Korrelation) Ansätzen durchgeführt, bei einem Signifikanzniveau von $p < 0.05$. Ob ein parametrischer oder nicht-parametrischer Ansatz gewählt werden muss, wurde vor jedem Test mittels des Shapiro Wilk Test überprüft (nicht-parametrische Methoden wurden verwendet, falls dieser ein Signifikanzniveau von $p < 0.05$ ergab). Statistische Analysen wurden berechnet mittels Matlab (The MathWorks Inc., Massachusetts, USA).

3. Ergebnisse

3.1. Probanden

3.1.1. Parkinsongruppe

Es wurden insgesamt 23 Patienten untersucht, von denen 13 männlich und 10 weiblich waren.

Das durchschnittliche Patientenalter betrug 68,8 Jahre (Standard Deviation SD= 8,7; min=41; max=82) und die Diagnose Morbus Parkinson wurde im Durchschnitt vor 8,5 Jahren gestellt (SD=4,4; min=2; max=20).

3.1.2. Kontrollgruppe

27 gesunde Probanden bildeten die Kontrollgruppe; davon waren 14 männlich und 13 weiblich. Die gesunden Probanden waren durchschnittlich 65,7 Jahre alt (SD= 6,5; min=47; max=78).

Zwischen beiden Gruppen (gesunde Kohorten versus IPS Patienten) bestand kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich Alter und Geschlecht.

Probandenalter	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard Deviation
Kontrollgruppe N=27: W=13, M=14	47 Jahren	78 Jahren	65,7 Jahren	6,5
IPS Patienten N= 23: W=10, M=13	41 Jahren	82 Jahren	68,8 Jahren	8,7

Tabelle 3 - Alter und Geschlecht der Probanden.

N = Gesamte Probandenanzahl, *W* = Anzahl weiblicher Probanden, *M* = Anzahl männlicher Probanden.

3.2. Klinische Parameter

Die klinischen Parameter werden in motorisch und nicht-motorisch unterteilt.

3.2.1. Motorische Parameter

Wie oben bereits erwähnt, erhielten die Patienten im Durchschnitt vor 8,5 Jahren die Diagnose Morbus Parkinson. Die Erkrankungsausprägung unserer Parkinson Patienten variierte zwischen 10 und 66 Punkten laut Teil 3 der UPDR-MDS Skala¹²³ und zwischen Stadium 1 und 3 laut Hoehn & Yahr Skala¹³⁵.

Parkinson Patienten	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard Deviation
Erkrankungsdauer	2 Jahre	20 Jahre	8,5 Jahre	4,4
Krankheitsausprägung gemäß UPDRS-MDS Teil 3	10.0	66.0	30.7	14.6
Hoehn & Yahr Skala	1	3	1,85	0,65

Tabelle 4 - Erkrankungsdauer und Ausprägung der motorischen Symptome gemessen anhand der UPDRS-MDS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale- Movement Disorder Society) Teil 3 und Hoehn & Yahr Skala.

Von den 23 untersuchten Patienten zeigten 11 von denen eine tremor-dominante (TD) Symptomatik, bei 9 Patienten überwiegen akinetisch-rigide (AR) Symptome und 4 Patienten hatten einen Äquivalenztyp (ÄT).

Morbus Parkinson- Subtyp	Anzahl von Patienten
Tremor-dominant	11
Akinetisch-rigide	9
Äquivalenztyp	4

Tabelle 5 - Morbus Parkinson-Manifestationssubtypen

Bezüglich Seitenbetonung manifestierten sich die Symptome in 10 Patienten rechtsbetont, in weiteren 10 Patienten war die motorische Symptomatik links ausgeprägter und in 3 Patienten war die Symptommanifestation rechts und links gleich stark ausgebildet.

Dominanz der Lokalisation der motorischen Symptome	Anzahl von Patienten
Rechts	10
Links	10
Beidseits	3

Tabelle 6 - Dominante Seite der motorischen Morbus Parkinson-Symptome

Zu einer besseren Übersicht wurden die Ergebnisse bezüglich Morbus Parkinson-Subtypen und Seitenbetonung in folgenden Diagrammen dargestellt:

Motorische Manifestationssubtypen des Morbus Parkinson und ihre dominante Seite

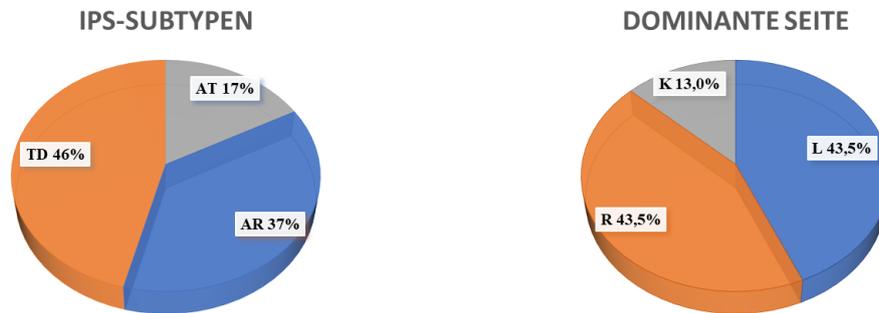


Abbildung 6 und 7 - Verteilungsmuster der motorischen Manifestationssubtypen von IPS und ihrer dominanten Seite.

AR = akinetisch-rigide, AT = Äquivalenztyp, TD = tremordominant, R = rechts, L = links, K = keine.

3.2.2. Nicht-motorische Parameter

15 von den 23 befragten Morbus Parkinson-Patienten gaben an unter Hyposmie und Obstipation zu leiden, darunter klagten 9 Patienten über Schlafstörung und bei 9 Patienten wurden mittels Montreal Cognitive Assessment-Test kognitive Defizite (Punktzahl < 26 und >15) festgestellt. In Folge werden diese Zahlen in graphischer Form repräsentiert.

Manifestationsverteilung nicht-motorischer M. Parkinson-Symptome

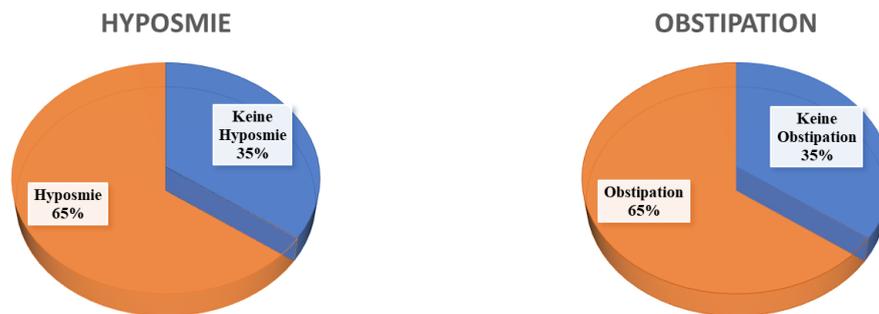


Abbildung 8 und 9 - Verteilungsmuster der nicht-motorischen Symptome Hyposmie und Obstipation.

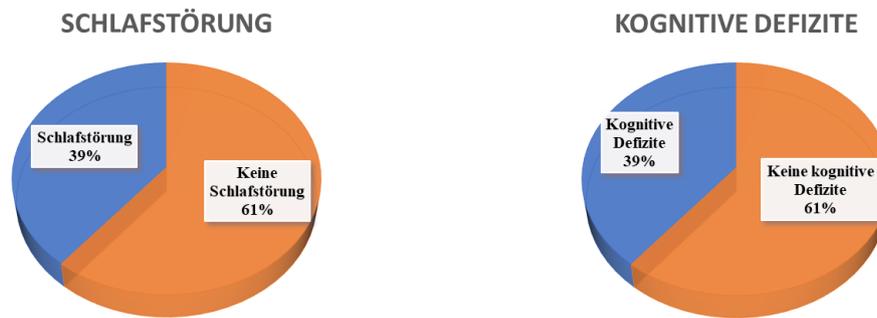


Abbildung 10 und 11 - Verteilungsmuster der nicht-motorischen Symptome Schlafstörung und kognitive Defizite.

3.3. Analyse der Eisenkonzentration innerhalb der Mittelhirnstrukturen mittels QSM-VBA-MRT

3.3.1. Allgemeines zu Eisendetektion- und Lokalisation im Mittelhirn

Nach Ermittlung der Eisenakkumulation im gesamten Mittelhirn sämtlicher Probanden mittels voxelbasierter statistischer Analysen der QSM-MRT-Daten (s. 2.7 Validierung von MRT-Daten) wurde die Eisenkonzentration innerhalb der Probanden einer Gruppe und zwischen den Gruppen verglichen.¹³³

Eisen war grundsätzlich in Nucleus ruber (RN), Substantia nigra pars reticulata (SNr), Substantia nigra pars compacta (SNc), in einem Bereich dorsomedial der SNc und auch in einer Region zwischen SN und RN aller Probanden nachweisbar.

Die Region dorsomedial der SNc wurde zytoarchitektonisch dem ventralen tegmentalen Areal (VTA= Ventral Tegmental Area) und die Neurone zwischen SN und RN dem Nucleus parabrachialis pigmentosus (NPP) zugeordnet.¹³¹ VTA und NPP bilden Gruppen dopaminerger Neurone, die zu A10-Zellen gehören. Im Abschnitt 4.1 Diskussion wird auf die Funktion und mutmaßliche Rolle dieser Strukturen in der IPS Erkrankung näher eingegangen.

In einigen dieser Strukturen konnte eine statistisch signifikante Eisenerhöhung bei Parkinson Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden festgestellt werden.

In dem übrigen Mittelhirn, d.h. in allen Mittelhirnbereichen außerhalb von RN, SNr, SNc, VTA und NPP wurden sowohl bei Parkinson Kranken als auch bei Gesunden kein Eisen oder Eisen in statistisch vernachlässigten Mengen nachgewiesen.

Die relevanten Ergebnisse dieser Analyse werden in den nächsten Abschnitten genauer erläutert.

3.3.2. Korrelationen

3.3.2.1. Eisenkonzentration im Mittelhirn von Gesunden vs. Parkinson Patienten

In der SNr sowie im RN wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Eisenkonzentrationen in Morbus Parkinson Patienten und Gesunden festgestellt (p-Werte > 0.5, s. Tabelle 7).

Signifikante Eisenkonzentrationsunterschiede zwischen beiden Gruppen wurden hingegen in SNc, in NPP, sowie in VTA (p-Wert < 0.05). Dennoch, auch wenn in diesen drei Regionen erhöhte Eisenwerte bei Parkinsonkranken in Vergleich zu Gesunden festgestellt wurden, kommt die Eisenablagerung innerhalb dieser Strukturen in unterschiedlicher Ausprägung vor. Während SNc und NPP hohe Eisenkonzentrationsunterschiede zwischen Gesunden und Kranken aufweisen ($r = 0.0346$), ist die Eisenerhöhung im VTA in Relation dazu etwas moderater ($r = 0.0015$). Somit stellen SNc und NPP die Regionen im Mittelhirn mit dem gleichermaßen höchsten Eisenkonzentrationsunterschied zwischen Kranken und Gesunden dar.

Hirnregion	SNr	SNc	RN	übriges MB	VTA	NPP
Korrelationskoeffizient (r) für die Eisenkonzentration in Gesunden vs. IPS Patienten	0.5000	0.0346*	0.1371	0.8910	0.0015**	0.0346*

Tabelle 7 – Eisenkonzentration in Gesunden versus IPS Patienten.

Ergebnisse aus Wilcoxon rank-sum Test für die Korrelation zwischen der Eisenkonzentration in Gesunden und in IPS Patienten. SNr = Substantia nigra pars reticulata, SNc = Substantia nigra pars compacta, RN = Nucleus ruber, MB = Mittelhirn, VTA = ventral tegmental area, NPP = nucleus parabrachialis pigmentosus. Signifikante p-Werte sprechen für eine erhöhte Eisenkonzentration zugunsten IPS Patienten und sind mittels Fettdruckes und Asteriskus hervorgehoben (*: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$; ***: $p < 0.001$).

Aufgrund der VBA im Mittelhirn wird die Eisenverteilung in 3D, d.h. volumetrisch nachvollzogen. Die statistisch signifikanten volumetrischen Ergebnisse aus Tabelle 7 werden in Abbildung 3 als Schichtdarstellung des Mittelhirns aus unserem räumlich normalisierten Atlas gezeigt.

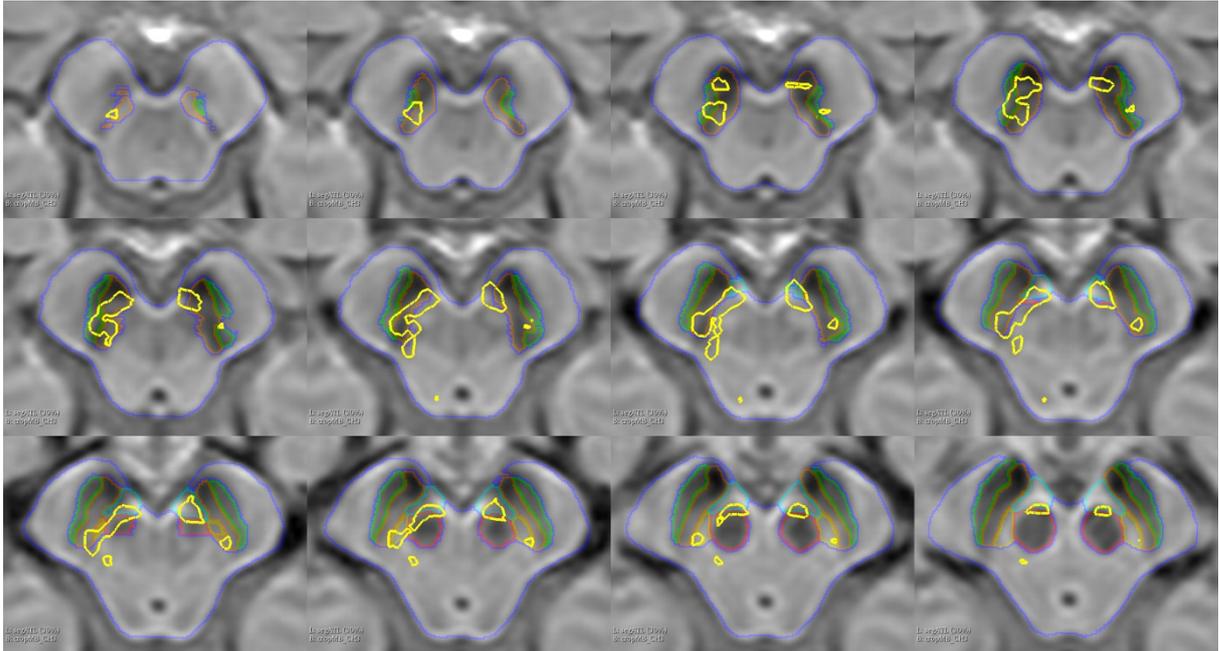


Abbildung 12 - VBA-Analyse mit signifikant erhöhten Eisenablagerungen in IPS-Patienten

Voxel-basierter statistischer Vergleich zwischen den IPS Kohorten und der gesunden Kontroll-Kohorte innerhalb der Mittelhirn-Region. Experten-basierte Umrandungen der Regionen sind farblich eingezeichnet (blau: Mittelhirn, grün: SNr, braun: SNc, cyan: VTA, gelb: NPP, rot: Nucleus Ruber).

Die Schnittrichtung der dargestellten Schichten ist axial, von kranial -12mm (links oben) bis kaudal -6.5mm (rechts unten), gemessen kaudal von der Linie der anterioren/posterioren Kommissur und in 0.5 mm Abständen.

Die untersuchten Hirnregionen, die durch Experten umrandet wurden, sind durch farbliche Linien gekennzeichnet. Das Mittelhirn wird durch die blaue Linie eingegrenzt, die Substantia nigra pars compacta wird durch den braunen Umriss dargestellt. Die Substantia nigra pars reticularis ist grünlich gekennzeichnet, die VTA wird durch die cyan Linie umrahmen, die gelbe Linie umsäumt den NPP und der RN wird durch die rote Linie umschlossen. Bereiche mit signifikant erhöhter Eisenkonzentration bei Morbus Parkinson Patienten sind mittels gelber Umrandung dargestellt.

Durch diese farblichen Markierungen wird ersichtlich, dass in kaudalen Bereichen das Voxel-Signal und somit die Eisensuszeptibilität in den Regionen der SNc und NPP am stärksten ist. In kranialer Richtung bewegt sich die erhöhte Eisensuszeptibilität nach medial und ist vor allem im VTA nachweisbar. Dies macht sich insbesondere in Schnitten oberhalb von 9 mm kaudal der AC-PC-Linie bemerkbar. Dort zeigten sich nur sehr

wenige statistisch signifikant unterschiedliche Voxel in der SN-Region und mehr im Bereich zwischen SN und RN.

Darüber hinaus wird anhand von Abbildung 12 eine leichte Lateralität von QSM-Voxel-Signal in Form einer stärkeren Suszeptibilität auf der rechten Seite des Mittelhirns sichtbar.

3.3.2.2. Eisenkonzentration in Relation zu Krankheitsdauer

Die statistische Auswertung zur Ermittlung der Korrelation zwischen Eisenkonzentration und Krankheitsdauer ergab kein signifikantes Resultat in keiner der untersuchten Hirnregionen, d.h. es konnte keine signifikante Korrelation zwischen Eisenkonzentration und Krankheitsdauer festgestellt werden.

In der Tabelle 8 werden die r-Werte der Pearson's-Korrelation zwischen Eisenkonzentration in den untersuchten Hirnregionen und Krankheitsdauer dargestellt. Zwischen den Werten besteht kein linearer Zusammenhang, dazu sind die ermittelten Korrelationen statistisch nicht signifikant ($p > 0.05$).

Hirnregion	SNr	SNc	RN	übriges MB	VTA	NPP
Korrelationskoeffizient (r) für die Eisenkonzentration vs. Krankheitsdauer	0.130	0.130	-0.138	-0.252	0.057	0.122

Tabelle 8 – Eisenkonzentration und Krankheitsdauer

Ergebnisse aus Pearsons-Tests für die Korrelation zwischen Eisenkonzentration und Krankheitsdauer. SNr = Substantia nigra pars reticulata, SNc = Substantia nigra pars compacta, RN = Nucleus ruber, MB = Mittelhirn (übriges) Mittelhirn, VTA = ventral tegmental area, NPP = nucleus parabrachialis pigmentosus

3.3.2.3. Eisenkonzentration und Ausprägung der motorischen Parkinson Symptome

In diesem Teil der Auswertung wurde die Korrelation zwischen Eisenkonzentration in der gesamten SN und Schwere der motorischen Parkinsonsymptomatik, gemessen anhand der UPDRS Skala, ermittelt. Die statistische Auswertung ergab hierbei eine eindeutige Korrelation zwischen beiden Parametern, was bedeutet, dass höhere UPDRS-Punkte positiv mit einem höheren Eisengehalt korrelieren. Die Ergebnisse dieser Korrelation wurden mit Hilfe von Pearsons-Tests berechnet und werden in Tabelle 9 angegeben. Signifikante Ergebnisse sind mittels Fettdruckes und Asteriskus hervorgehoben (*: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$; ***: $p < 0.001$).

Hirnregion	SNr	SNc	RN	MB	VTA	NPP
Korrelationskoeffizient r für die Ausprägung motorischer Symptome	0.415*	0.442*	0.354	-0.143	0.266	0.379*

Tabelle 9 – Eisenkonzentration versus Ausprägung der motorischen Parkinsonsymptomen

Ergebnisse aus Pearsons-Test für die Korrelation zwischen Eisenkonzentration und Ausprägung der motorischen Parkinson Symptome gemessen mittels UPDRS. SNr = Substantia nigra pars reticulata, SNc= Substantia nigra pars compacta, RN = Nucleus ruber, MB = (übriges) Mittelhirn, VTA = ventral tegmental area, NPP = nucleus parabrachialis pigmentosus. Zwischen Eisenkonzentration und UPDRS Werten besteht ein positiv linearer und statistisch signifikanter Zusammenhang in den Bereichen SNr, SNc und NPP.

Statistisch signifikant ($p < 0.05$) war eine positive Korrelation der Eisenkonzentration in den Bereichen der SNc ($r = 0.442$) und SNr ($r = 0.415$) sowie in NPP ($r = 0.379$) mit der UPDRS Skala, wobei diese Korrelation sich am deutlichsten in der SNc widerspiegelt. Keine signifikante Korrelation wurde zwischen UPDRS Skala und die Regionen der RN ($r = 0.354$), MB ($r = -0.143$) und VTA ($r = 0.266$) festgestellt.

3.3.2.4. Eisenkonzentration innerhalb der Morbus Parkinson-Subtypen

In diesem Abschnitt wurde die Eisenkonzentration zwischen den Subtypen Tremordominant und akinetisch-rigide miteinander verglichen. Das Subtyp Äquivalent konnte aufgrund einer ungenügenden Subjektanzahl in der vorliegenden Arbeit leider nicht berücksichtigt werden.

Wie in der Tabelle 10 dargestellt, ergab die statistische Analyse nach Pearson hierbei in keiner der untersuchten Mittelhirnregionen einen signifikanten Unterschied der Eisenkonzentration innerhalb der zwei Parkinson-Subtypen.

Hirnregion	SNr	SNc	RN	MB	VTA	NPP
Vergleich Eisenkonzentration zwischen den Subtypen AT und TM (p-Werte)	0.935	0.970	0.970	0.820	0.820	0.935

Tabelle 10 – Eisenkonzentration innerhalb der IPS-Subtypen

Mann-Whitney U Test, p-Werte angegeben nach FDR Korrektur für multiple Vergleichstests) bzgl. der Eisenkonzentration innerhalb der IPS-Subtypen akinetisch-rigide (AR) und tremordominant (TM). SNr = Substantia nigra pars reticulata, SNc= Substantia nigra pars compacta, RN = Nucleus ruber, MB = (übriges) Mittelhirn, VTA = ventral tegmental area, NPP = nucleus parabrachialis pigmentosus.

Darüber hinaus ist an dieser Stelle die in Abbildung 3 bereits beschriebene rechtsbetonte QSMR-Lateralität erwähnenswert, welche im Rahmen dieser Doktorarbeit unabhängig von IPS-Subtypen, Seitenbetonung oder Schwere der motorischen Symptome auftritt.

3.3.2.5. Eisenkonzentration und nicht-motorische Symptome

Hierbei wurde die Korrelation zwischen Eisenkonzentration in den untersuchten Mittelhirnregionen und nicht-motorischen Symptomen innerhalb der IPS Patienten analysiert. Unsere statistische Auswertung ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des Eisengehaltes im Mittelhirn bzw. der einzelnen Subregionen zwischen Patienten mit und Patienten ohne nicht-motorischen Symptome. Dies schloss neben Hyposmie und Obstipationen auch Schlafstörungen ein.

Dasselbe Ergebnis wurde für „kognitive Defizite“, welche mittels MoCa-Testparameter erfasst wurden, herausgefunden. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Korrelation zwischen Eisengehalt der untersuchten Regionen mit der erzielten Punktzahl im MoCA.

Hirnregion	SNr	SNc	RN	übriges MB	VTA	NPP
Vergleich der Eisenkonzentration bei Patienten mit und ohne Hyposmie (p-Wert)	0.7781	0.7781	0.7887	0.7887	0.8879	0.8694
Vergleich der Eisenkonzentration bei Patienten mit und ohne Obstipation (p-Wert)	0.8694	0.3462	0.9438	0.3462	0.3462	0.3462
Vergleich der Eisenkonzentration bei Patienten mit und ohne Schlafstörung (p-Wert)	0.6887	0.6887	0.6887	0.6887	0.3270	0.3270
Korrelationskoeffizient (r) zwischen MoCA-Wert und Eisenkonzentration	-0.082	-0.284	-0.623	0.281	-0.446	-0.367

Tabelle 11 – Eisenkonzentration versus nicht-motorische IPS-Symptome

Ergebnisse aus der statistischen Evaluation nicht-motorischer Symptome. Berechnet wurden Gruppenvergleiche (Mann-Whitney U Test, p-Werte angegeben nach FDR Korrektur für multiple Gruppenvergleiche), sowie Pearson' Korrelations-Koeffizienten zwischen Eisenkonzentration und MoCA kognitiven Scores.

SNr = Substantia nigra pars reticulata, SNc= Substantia nigra pars compacta, RN = Nucleus ruber, MB = (übriges) Mittelhirn, VTA = ventral tegmental area, NPP = nucleus parabrachialis pigmentosus.

4. Diskussion

4.1. Allgemeines

Eisen spielt in der Pathogenese des Morbus Parkinson eine zentrale Rolle.^{24,40,61} Mit Hilfe spezieller QSM- MRT Sequenzen wurde Eisen in Gehirnen von gesunden Probanden und von Parkinson Patienten detektiert. Die MRT-Daten wurden mittels QSM-VAB-Methode verarbeitet und analysiert. Dazu wurden klinisch-neurologische sowie epidemiologische Daten gesunder Kontrollen und IPS Patienten erfasst. Es erfolgte ein Datenvergleich unter den Probanden einer Gruppe als auch zwischen den Gruppen. Anschließend wurden die Ergebnisse miteinander korreliert mit dem Ziel Eisenablagerungen bei Parkinsonerkrankten zu detektieren sowie auch detaillierter analysieren zu können, insb. in Hinblick auf die genaue Lokalisation.

Die erste wichtige Erkenntnis dieser Doktorarbeit besteht in der Konstatierung von MRT als geeignete Methode für die Eisendetektion im menschlichen Gehirn. Die entwickelten MRT-Eisensequenzen ergaben sich nach entsprechender Verarbeitung mittels QSM-VBA-Technik als akkurates Tool um Eisen im menschlichen Mittelhirn nachzuweisen.¹¹⁷ Darüber hinaus ermöglichten das QSM-VBA-Verfahren in Kombination mit dem hergestellten Hirnatlas die Eisenkartierung sowie die Eisenquantifizierung in verschiedenen Bereichen des menschlichen Mittelhirns.⁹⁷ Demzufolge erlauben diese Ergebnisse eine Differenzierung zwischen der Eisenverteilung und der Eisenkonzentration in der SN von Parkinson Patienten und gesunden Probanden. Sie stehen in Konkordanz mit den Resultaten bisheriger Studien^{113,136} und tragen zur Beantwortung der Frage bei, ob es ein signifikanter Eisenkonzentrationsunterschied in der SN beider Kohorten Gruppen vorliegt.

4.2. Eisenkonzentration im Mittelhirn und in der SN von Morbus Parkinson

Patienten vs. gesunden Probanden

Die Eisenakkumulation in den dopaminergen Neuronen der SN, insbesondere in der Pars compacta wird als Epiphänomen oder sogar als zugrunde liegender Faktor der Parkinsonkrankheit angesehen.^{137,138}

Wie bereits in der Einleitung erläutert, ergaben zahlreiche Parkinsonstudien deutliche Indizien dafür, dass Eisen an neurodegenerativen Vorgängen des Morbus Parkinson beteiligt ist.^{139,140,141} Es wird angenommen, dass die durch oxidativen Stress veränderte zelluläre Eisenverteilung zu Aggregation von α -Synuklein Monomeren führt, welche

ihrerseits die Degeneration der betroffenen Neuronen induzieren.^{26,55,65,77,78} Basierend darauf werden in diesem Abschnitt die Ergebnisse der MRT-QSM-VBA-Datenanalyse in Beziehung zu Eisendeposition und degenerativen Prozessen des Morbus Parkinson gesetzt und ausführlich diskutiert.

Kongruent zu den Ergebnissen vorheriger Studien ergab die Datenauswertung dieser Doktorarbeit signifikante Unterschiede zwischen der Eisenkonzentration in der SN von Morbus Parkinson Patienten und gesunden Probanden im Sinne einer Eisenkonzentrationserhöhung bei Parkinsonkranken im Vergleich zu Gesunden. Bereits die ersten Experimente bezüglich dieser Thematik, nämlich Postmortem Gewebestudien, wiesen erhöhte Eisengehalte in der SN von IPS Patienten in Komparation zu Gesunden nach.^{63,64,76} Im weiteren Verlauf wurden auch durch in vivo Verfahren erhöhte Eisenspiegel in der SN von Parkinsonkranken versus Gesunden gezeigt.¹⁰² In einer dreijährigen longitudinalen Studie wurde anhand Gradienten-Echo-Sequenzen erhöhte Eisenkonzentrationen in der SN von IPS Patienten im Vergleich zu gesunden Kohorten festgestellt.¹¹² Als Parameter für die Eisenquantifizierung wurden hierbei die relativen Unterschiede in den R2* Echo-Sequenzen verwendet, während für die Auswertung unserer MRT-Eisensequenz die ermittelten QSM-Werte als Maßstab dazu diente. Eisenerhöhungen im Bereich der SN von Parkinsonkranken wurden nicht nur kernspintomographisch, sondern auch mittels Sonographie detektiert. Sonographisch erscheinen Hirnbereiche mit höheren Eisengehalten hyperechogen, sodass die Ermittlung der Eisenkonzentration in der SN von IPS Patienten durch die Berechnung von Echogenitätsunterschieden ermöglicht wird.¹³³

Ob dennoch die erhöhte Eisendeposition in der SN der Auslöser oder die Konsequenz von Morbus Parkinson ist, bleibt bisher unklar.^{113,139,142} Die Antwort auf diese Frage ist aktuell Objekt zahlreicher und reger wissenschaftlichen Forschungsarbeiten und könnte der Schlüssel neuer Perspektiven zu Krankheitsfrüherkennung sein, welche ihrerseits den Krankheitsverlauf in positiver Form beeinflussen könnte.

Eine weitere Frage, die sich durch die vermehrte Eisenakkumulation in der SN von Parkinsonkranken stellt, ist in welcher Form Eisen an neurodegenerativen Prozessen beteiligt ist, sowie ob Eisen in allen Oxidationsstufen oder nur in bestimmten Wertigkeiten in pathologischen Vorgängen involviert ist. Laut wissenschaftlicher Studien scheint Fe^{3+} im Gegensatz zu Fe^{2+} stärker in der Pathophysiologie der

Parkinsonerkrankung beteiligt zu sein und die Zytotoxizität in neuromelaninhaltigen Neuronen zu induzieren.^{25,76}

In vitro Experimente haben gezeigt, dass Fe^{3+} die pathologische Aggregation von α -Synuklein beschleunigt.^{26,79} Mittels Mößbauer Spektroskopie wurden höhere Fe^{3+} - als Fe^{2+} - Konzentrationen in der SN von Parkinson erkrankten Kohorten nachgewiesen.⁹⁸

Darauf basierend arbeiteten Dietrich und Mitarbeiter (2017) an der Entwicklung von Eisensequenzen, welche nicht nur den Eisennachweis ermöglichen, sondern auch der Differenzierung zwischen Fe^{3+} und Fe^{2+} dienen sollten. Zunächst wurde dies durch in vitro Techniken mit Hilfe von Phantomobjekten untersucht.¹²⁶ Hierbei wurden in Phantomobjekten signifikante Unterschiede zwischen der T2-Relaxationszeit von Fe^{3+} und Fe^{2+} festgestellt, ohne, dass beide Eisen-Ionen durch spezifische Suszeptibilitätsmerkmalen voneinander differenziert werden konnten. In einem nächsten Schritt wurden in vivo Experimente durchgeführt, in denen Suszeptibilitätsunterschiede zwischen Fe^{3+} und Fe^{2+} innerhalb der SN von IPS Patienten und gesunden Probanden mittels MRT-QSM-Techniken untersucht wurden.¹⁴³ Diese Experimente ergaben keine Evidenz für signifikante Suszeptibilitätsunterschiede zwischen Fe^{3+} und Fe^{2+} in der SN der untersuchten Kohorten. All diese Resultate bestätigen, dass Eisen-Ionen durch ihre paramagnetischen Eigenschaften als Suszeptibilitätsgenerator im Hirngewebe fungieren sowie auch, dass durch diese Suszeptibilität der Eisengehalt im Gehirn quantifiziert werden kann. Eine Unterscheidung zwischen Fe^{3+} und Fe^{2+} anhand Ionen-spezifischer Suszeptibilitätsmerkmale konnte in den hier beschriebenen Studien jedoch leider bisher nicht gezeigt werden. Möglicherweise ist die Optimierung der vorbestehenden Technik notwendig, um anschauliche Ergebnisse zu erreichen. Eine weitere Überlegung ist, ob andere Messparameter, wie z.B. die T2-Relaxationzeit besser zur Unterscheidung beider Eisen-Ionen im Gehirn geeignet wären als die Eisensuszeptibilität an sich.

Ein weiterer wichtiger Punkt bezüglich Eisendeposition und ihrer mutmaßlichen degenerativen Folgen in der Parkinsonkrankheit ist, ob sich die Eisenakkumulation auf der SN beschränkt, oder ob weitere Mittelhirnstrukturen davon betroffen sind.

Bisher stand die SN aufgrund ihrer zentralen Rolle im Pathomechanismus von Morbus Parkinson im Mittelpunkt zahlreicher wissenschaftlichen Studien. Dementsprechend wurden andere Mittelhirnregionen in Bezug auf Eisenablagerung in der IPS-Pathogenese relativ wenig erforscht. Hierzu erbrachte die durchgeführten VBA dieser Dissertationsarbeit aufschlussreiche Erkenntnisse. Die von uns ausgewerteten Daten

entlang der gesamten axialen Ausdehnung des Mittelhirns ergaben erhöhte Eisenanreicherungen nicht nur innerhalb der SN, sondern auch weiter kranial und dorsomedial davon, in einer Region nahe am Nucleus ruber, die als ventrales tegmentales Areal (VTA) identifiziert wurde und in der Literatur auch als A10-Zellgruppe bezeichnet wird.¹³¹ Ähnliche Suszeptibilitätsmuster innerhalb des Mittelhirns unter Verwendung der QSM-VBA-Technik sind bereits bekannt, ebenfalls mit bedeutenden QSM-Signalen in der SN, insbesondere in der Pars compacta, sowie auch mit signifikanten QSM-Veränderungen im VTA.^{144,113}

Das VTA ist in sieben Cluster unterteilt¹⁴⁵: paranigraler Kern (PN), interfaszikulärer Kern (IF), kaudaler und rostraler linearer Kern (CLi, RLi), parapeduncularer Kern (PaP), Nucleus parabrachialis pigmentosus (NPP) und das rostrale VTA (rVTA) und besteht interessanterweise hauptsächlich aus dopaminergen Neuronen, sowie auch die SNc.^{146,147} Dieser Aspekt vom VTA ist von großer Bedeutung, denn er unterstützt die Hypothese der Vulnerabilität dopaminergener Neurone in Verbindung zu Eisen-Ionen und erhärtet somit die Annahme, dass Eisen in den pathologischen IPS Vorgängen von entscheidender Importanz ist.

Aus dem Teil Einleitung ist bekannt, dass dopaminerge Neurone reich an Neuromelanin sind, ein Eisenspeicherpigment mit antioxidativen Eigenschaften.^{80,84} Es wird gemutmaßt, dass Neuromelanin seine Funktion durch die Wirkung von aus Dopamin gebildeten Radikalen verliert und infolgedessen nicht mehr in der Lage ist Fe^{2+} zu binden. Fe^{2+} würden dann frei im Zytoplasma kumulieren und im Rahmen der Fenton-Reaktion zu Fe^{3+} oxidiert werden, welche die Aggregation von α -Synuklein induzieren und zu neurotoxischen Prozessen in der Zelle führen.^{79,90} Ferner sind die freien Radikale aus der Fenton-Reaktion selbst Neuronen-schädlich und tragen somit ebenfalls zu neuronalem Untergang bei. Die ausgeprägte Empfindlichkeit der A10-Subkerne gegenüber 6-OHDA bekräftigt diese Vermutung. 6-OHDA ist eine synthetische Substanz, die für die Freisetzung freier Radikale mit folgendem neurozytotoxischen Zellverlust bekannt ist¹⁴⁸ und daher in der Forschung zur selektiven Zerstörung dopaminergener und noradrenerger Neuronen des Gehirns eingesetzt wird.

In einer wissenschaftlichen Studie wurde eine deutliche Degeneration von NPP- und rVTA- Neuronen in Morbus Parkinson Patienten gezeigt, mit jeweiligen Volumenreduktionen von 42% und 31%.¹⁴⁹ In dieser Doktorarbeit wurden ebenfalls innerhalb von VTA und NPP relevante Eisensuszeptibilitätsunterschiede nachgewiesen. Diese übereinstimmenden Ergebnisse unterstützen die These, dass eine neuronale

Degeneration innerhalb von VTA und NPP in Verbindung mit einer übermäßigen Eisendeposition stehen.

Ein weiterer wichtiger Aspekt vom VTA ist seine Verbindung zu mesokortikalen sowie mesolimbischen Strukturen. Es wurde festgestellt, dass VTA-Neurone, insbesondere die aus der NPP-Region, zu kortikalen Hirnstrukturen projizieren, welche mit mesokortikalen und mesolimbischen Arealen in Verbindung stehen.¹⁵⁰ Mesolimbische Symptome, wie z.B. Depression gehören zu den nicht-motorischen Symptomen des Morbus Parkinson und manifestieren sich bei Parkinsonkranken bereits in der prämotorischen Krankheitsstadium I und II nach Braak.^{13,121} Erhöhte Eisenablagerungen im VTA würden mutmaßlich eine Funktionsstörung des mesolimbischen Systems verantworten, welche sich in Form von affektiven Erkrankungen, wie zum Beispiel Depression manifestieren, wie es eben häufig bereits in frühen Stadien der Parkinsonkrankheit der Fall ist.

Die Ergebnisse dieser Doktorarbeit verdeutlichen u.a., dass der Verlust dopaminerger Neurone bei Morbus Parkinson sich nicht nur auf die nigrostriatale Ebene beschränkt, sondern weitere dopaminerger Nervenzellen des Mittelhirns und demzufolge indirekt auch andere Hirnstrukturen beeinträchtigt, wie es im Fall von VTA-Neuronen und dem mesolimbischen System stark vermutet wird. Nennenswert in diesem Zusammenhang ist ebenso die Tatsache, dass im VTA neben Dopamin andere Neurotransmitter, wie z.B. GABA und Glutamat vorzufinden sind, welche gegebenenfalls auch betroffen sein könnten. In diesem Fall würde es sich bei Morbus Parkinson nicht nur um ein isoliertes dopaminerges Defizit handelt, wie bisher angenommen.

4.3. Eisenkonzentration in der SNc vs. Schweregrad der motorischen Morbus

Parkinson Symptome

Wie bekannt, werden motorische IPS Symptome ab einem Verlust von ca. 50 % dopaminerger Neurone in der SNc, bzw. ab einer Reduktion des striatalen Dopamingehalts um 70-80% manifest.²¹ Die ersten Ermittlungen nach der Ätiologie des Absterbens dopaminerger Neurone in der SNc mit den daraus folgenden motorischen Morbus Parkinson Symptomen begannen mit Postmorten-Studien. Hierbei wurden mittels Berliner Blau Färbung erhöhte Eisenkonzentrationen im Globus pallidus von verstorbenen Parkinson Patienten festgestellt.⁵⁸ Weitere Postmorten-Studien wiesen höhere Eisenmengen in abgestorbenen Zellen der SNc von Parkinsonkranken im Vergleich zu Gesunden nach.⁶³ Darüber hinaus wurde durch mehrere wissenschaftlichen

Arbeiten belegt, dass bei einer Vielzahl neurodegenerativer Erkrankungen des Zentralnervensystems pathologische Eisenablagerungen in bestimmten Gehirnarealen zu finden sind, darunter Alzheimer Demenz, Chorea Huntington sowie auch Krankheitsentitäten des NBI-Kreises (NBI = Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation), welche durch Eisenablagerung in den Basalganglien gekennzeichnet sind.^{60, 151} Jüngste Studien schritten weiter fort und stellten eine Korrelation zwischen Eisenkonzentration und Schweregrad motorischer Störungen fest.¹⁰³ Bei NBI z.B. wurde ein enger Zusammenhang zwischen Ausprägung motorischer Symptome, wie Dystonie, Parkinsonismus, Spastik und Eisenkonzentration in der SNc sowie in den Basalganglien nachgewiesen.¹⁵¹

Um nähere Informationen über diese Zusammenhänge zu gewinnen, wurde im Rahmen dieser Dissertationsarbeit die Korrelation zwischen Eisengehalt in Mittelhirn Regionen und motorischen IPS Symptomen näher untersucht. Hierbei wurde eine statistisch signifikante Korrelation zwischen QSMA-VAB-Suszeptibilitätssignalen in Neuronen der SN pars compacta und reticulata sowie auch in NPP-Neuronen und UPDRS Skala festgestellt, wobei stärkere Signale innerhalb der SNc gemessen wurden. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass höhere Eisenkonzentrationen in der SNc mit ausgeprägteren motorischen IPS Symptomen einhergehen. Es unterstützt somit die Hypothese, dass pathologische Eisenablagerung insbesondere innerhalb der SNc in Verbindung zu neurotoxischen Vorgängen und Zelltod nigraler Neurone steht. Dieselbe Schlussfolgerung gilt für die SNr und wird durch Ergebnisse vorheriger Studien bekräftigt, in denen sich ebenfalls erhöhte Eisenmengen in der SNr von Parkinson Probanden zeigten.^{152,113}

Die hier nachgewiesene Korrelation zwischen erhöhten Suszeptibilitätssignalen innerhalb des NPP-Areals und motorischen Parkinsonsymptomen bleibt leider unklar. NPP- sowie VTA-Neurone gehören dem mesolimbischen und mesokortikalen System an. Eine Beteiligung von NPP an der motorischen Manifestation von Parkinsonsymptomen ist nicht bekannt und wurde bisher nicht untersucht.

Die fehlende statistische Korrelation zwischen UPDRS Skala und Suszeptibilitätssignalen in RN, VTA sowie in den übrigen Mittelhirnarealen soll in diesem Abschnitt der Vollständigkeit halber auch diskutiert werden.

Der RN wird nicht zu den Basalganglien gerechnet. Seine Funktion besteht in der Muskeltonusregulation und nicht im Bewegungsantrieb und der Bewegungsinitiation, wie es bei der SN der Fall ist. Selektive Schädigungen des RN äußern sich vor allem in Form cerebellärer Symptomatik, wie Intentionstremor und Ataxie und können darüber hinaus zu einer Verminderung des Muskeltonus sowie zu choreatisch-athetotischen Bewegungen führen. Dementsprechend führen degenerative Prozesse im RN zu cerebellären Funktionsstörungen, welche im Gegensatz zu den motorischen IPS Symptomen nicht durch die UPDRS-Skala erfasst werden und sich daher nicht in den Ergebnissen dieser Doktorarbeit widerspiegeln. Dennoch stellt sich die Frage, warum trotz hohen Eisengehaltes in RN es nicht zum Absterben rubraler Neurone kommt. Zwei grundlegende Unterschiede zwischen RN und SN könnten der Grund dafür sein. Der erste Unterschied besteht in der Eisenspeicherform und der zweite Unterschied beruht auf die Art der Neurotransmitter in beiden Strukturen. Im RN dient Ferritin und nicht Neuromelanin als Eisenspeicherprotein.¹⁵³ In der Literatur sind GABA, gefolgt von Glutamat sowie Acetylcholin und Serotonin als putative Neurotransmitter des rubralen Kreises bekannt,¹⁵⁴ Dopamin kommt vermutlich in den Zellen des RN nicht oder nur in geringeren Mengen vor. Somit fallen im RN beide mutmaßlichen Vulnerabilitätsfaktoren in Bezug auf Eisen aus, nämlich Neuromelanin und Dopamin, was die Eisenbeständigkeit dieser Hirnstruktur erklären könnte. Dieselbe Überlegung gilt für die übrigen mesencephalen Anteile, welche eine Stabilität gegenüber Eisen Ionen aufweisen.

Zuletzt soll die fehlende Relation zwischen Suszeptibilitätssignalen in der VTA-Region und Schwere der motorischen IPS Symptome diskutiert werden. VTA wird als Teil des mesolimbischen sowie mesokortikalen Systems gerechnet. Die mesolimbische Bahn nimmt ihren Anfang in VTA, endet im sog. Ventralem Striatum (bzw. Nucleus accumbens) und stellt eine Beziehung zwischen Mittelhirn und limbischen System dar. Funktional kommt der Bahn als „Belohnungs- und Verstärkerbahn“ Bedeutung für die Wirkung von Belohnungen (positiven Verstärkern) zu. Sie ist damit maßgeblich an der Motivierung von Verhalten beteiligt und funktionelle Störungen in diesem Bereich werden u.a. mit depressiven Erkrankungen assoziiert.¹⁵² Die mesokortikale Bahn entspringt ebenfalls von VTA und projiziert von dort in kortikale Areale, die für die Prozesse der Wahrnehmung, Aufmerksamkeit sowie für höhere Lern- und Gedächtnisprozesse verantwortlich sind.¹⁵²

Funktionsverluste in VTA würden sich daher nicht als Störung motorischer Funktionen manifestieren, sondern als Beeinträchtigungen des mesolimbischen und mesokortikalen Systems, d.h. in Form von Depression und kognitiven Defiziten äußern.

Offen bleibt jedoch, warum im Gegensatz zu VTA eine statistische signifikante Korrelation zwischen NPP-Neuronen und motorischen Symptomen besteht. Denn NPP ist genauso wie VTA Teil des mesolimbischen und mesokortikalen Kreises und scheint bisher nicht mit motorischen Aufgaben in Beziehung zu stehen. Eine plausible Erklärung dafür wäre, dass sich die Funktionen von NPP und VTA zwar überschneiden oder eventuell ergänzen, dennoch möglicherweise nicht identisch sind.

4.4. Eiseneinfluss auf die motorische Symptommanifestation innerhalb der Morbus Parkinson Subtypen

Ein interessanter Aspekt des Morbus Parkinson ist das Vorkommen von drei IPS Subtypen, welche sich hinsichtlich klinisch-motorischer Merkmale voneinander unterscheiden: der tremordominante, der akinetisch-rigide und der Äquivalenz-Typ. Bei dem tremordominanten Typ steht ein Ruhe-Tremor mit Frequenzen zwischen 4 Hz und 9Hz im Vordergrund. Die akinetisch-rigide Form ist gekennzeichnet durch Verlangsamung bei der Initiierung und Durchführung willkürlicher Bewegungen, sowie progressive Verlangsamung und Abnahme der Amplitude bei repetitiven Bewegungen in Verbindung mit muskulärem Rigor.¹⁵⁵ Bei der Äquivalenz-Form manifestieren sich sowohl akinetisch-rigide Symptome als auch Tremor in ähnlichen Ausprägungsgraden. Gemeinsam haben die drei IPS Subtypen die unilaterale Symptommanifestation bei Erkrankungsbeginn für gewöhnlich.

Es ist unklar, ob sich der Pathomechanismus von IPS innerhalb seiner drei Subformen unterscheidet und vorausgesetzt Eisen ist in diesem Pathomechanismus beteiligt, ob es in der klinischen Manifestation aller drei Subtypen eine Rolle spielt und bestimmte Symptome besonders stark beeinflussen würde.

Wissenschaftliche Studien bezüglich eines differenzierten Eiseneinflusses auf die drei motorischen IPS Manifestationsformen ergaben bisher heterogene Resultate. In einer Studie wurde gezeigt, dass die Eisenakkumulation in der SN von Parkinson Patienten motorische IPS Symptome in allen drei Subtypen gleichermaßen auslöst.¹³⁶ In einer anderen Forschungsarbeit wiederum wurde einen wesentlichen Unterschied in der Korrelation zwischen Eisenkonzentrationen und Ausprägung der klinischen Symptomatik bei der akinetisch-rigider IPS Form festgestellt, jedoch nicht bei dem tremordominanten-Typ.¹⁵⁶ Eine weitere Arbeitsgruppe liefertet ihrerseits Hinweise darauf, dass die Tremorsymptomatik mit Eisenansammlung außerhalb der Basalganglien

korreliert, nämlich im Ncl. Dentatus des Kleinhirns sowie im RN. Darüber hinaus zeigte sie, dass die akinetisch-rigide Symptomatik in direkter Korrelation mit der Eisenmenge im Ncl. Caudatus steht und Eisen daher ein potenzieller Marker für eine akinetisch-rigide Progression sein kann.¹⁵⁷ Darüber hinaus wurde herausgefunden, dass einige tremordominante Phänotypen sich im Verlauf zu akinetisch-rigiden Phänotypen entwickelten und Letztere ein erhöhtes Risiko für kognitive und autonome Beeinträchtigungen sowie für Schlafstörung aufweisen.¹⁵⁸

Diese Ergebnisse suggerieren zwar eine Eisenbeteiligung an der Entstehung und Ausprägung von Morbus Parkinson Symptomen, ohne jedoch deutliche Hinweise darauf zu bieten, ob die Eisenablagerung stärker oder gezielt nur bestimmte IPS Symptome befördert. Ebenfalls wenig verstanden bleibt der Zusammenhang zwischen Lokalisation der Eisendeposition und Charakter der motorischen Symptommanifestation. Die hier präsentierten Erkenntnisse sind aufgrund ihrer Heterogenität nicht aufschlussreich genug und lassen daher viele Fragen offen.

Im Rahmen dieser Dissertationsarbeit wurde die Eisenkonzentration entlang des Mittelhirns zwischen den Subtypen Tremor dominant und akinetisch-rigide miteinander verglichen und mit der Schwere der entsprechenden klinischen Manifestationen korreliert. Das Subtyp Äquivalent konnte aufgrund niedriger Subjektanzahl nicht in die QSM-VAB-Auswertung eingeschlossen werden. Die durchgeführte QSM-VAB-Analyse ergab im gesamten Mittelhirn keinen Unterschied der Eisenkonzentration innerhalb der zwei ausgewerteten IPS Subtypen bezüglich Ausprägung der motorischen Parkinson Symptome. Demnach scheint die Eisendeposition an den Intensitätsgraden der untersuchten motorischen Symptome gleichermaßen beteiligt zu sein und nicht die Ausprägung einer spezifischen Manifestationsform stärker zu begünstigen. Hierbei soll erneut über die rechtsbetonten QSM Suszeptibilitätssignale hingewiesen werden, welche dem Anschein nach keine Bedeutung in der Ausprägung und Qualität der motorischen IPS Symptomatik in allen IPS Subformen hat und auch keine Korrelation mit der klinischen Seitendominanz zu haben scheint. Eine QSM-Rechtsbetonung bei Parkinson Patienten wurde in der Literatur bereits beschrieben, und zwar bei einer Untersuchung der Eisenkonzentration im Gehirn von IPS Patienten mit und ohne Demenzsymptome. Hier zeigte die zweite Gruppe eine erhöhte Eisenkonzentration im rechten Hippocampus und im rechten Thalamus im Vergleich zu gesunden Kohorten.¹⁵⁹ Auch an dieser Stelle bleiben viele Fragen offen.

Das Resultat dieser Doktorarbeit kann dennoch angesichts seiner Unvollständigkeit mit Fehlen der Subtyp-Äquivalent-Daten und Beschränkung der untersuchten Hirnregionen auf dem Mittelhirn nicht als aussagekräftig bewertet werden, sodass kaum Raum für weitere Interpretationen oder Schlussfolgerungen besteht. Zudem ist die Anzahl der verschiedenen Dominanztypen bei der Kohortengröße nicht ausreichend groß und eine weiterführende Aussage diesbezüglich somit leider nicht möglich.

4.5. Eisenkonzentration vs. Krankheitsdauer

Bei Morbus Parkinson Patienten wird eine Progredienz der motorischen Symptomausprägung in Zeitverlauf beobachtet, d.h. Patienten mit längerer Krankheitsdauer zeigen schwerere motorische Symptome im Vergleich zu denen, die sich noch in frühen Krankheitsstadien befinden.¹³⁶ Mitverantwortlich dafür könnte u.a. der Einfluss bestimmter klinischer Faktoren sein, wie z.B. Veränderungen der Muskulatur durch Bradykinesie/ Rigor/ posturale Störung mit dementsprechendem Einbüßen der Muskelfunktion. Jedoch stellt sich hier unweigerlich die Frage, ob die Intensitätszunahme der motorischen Beschwerden im zeitlichen Verlauf nicht durch einen Anstieg der Eisenkonzentration in der SNc der betroffenen Patienten hervorgerufen wird und Eisen somit als potenzieller Parameter für die IPS-Progression in Betracht kommt.

Es wurde herausgefunden, dass bei milden motorischen IPS Symptomen nur ein Teil der klinischen Messungen mit der Eisenanreicherung innerhalb der SNc korreliert und erst bei schweren Krankheitsgraden die Korrelation der beiden Parameter deutlicher wird.¹³⁶ Erhöhte Eisenkonzentrationen wurden aber ebenfalls im IPS-Frühstadium festgestellt, in diesem Fall dennoch ohne Progredienz der Eisenakkumulation in der SNc in späteren Krankheitsstadien, dafür aber mit neu hinzukommender Eisenablagerung in der SNr.^{113,}

160

Die statistische Auswertung dieser Dissertationsarbeit ergab keinen signifikanten Anstieg der Eisenkonzentration im gesamten Mittelhirn in Relation zu Krankheitsdauer in den untersuchten Patienten. Hier kann die relativ kurze Krankheitsdauer sowie die verhältnismäßig milden Schweregraden der Erkrankung (nur wenige der untersuchten Patienten waren schwer betroffen) der untersuchten IPS Probanden die Ergebnisse beeinflusst haben, sodass eine konsistente Repräsentativität durch sie nicht gegeben ist. Außerdem um zuverlässige Informationen über den Zusammenhang Eisenkonzentration vs. Krankheitsdauer zu gewinnen, müssten die Parkinson Probanden im Rahmen eines

prospektiven Longitudinalstudienmodell in regelmäßigen zeitlichen Abständen klinisch und kernspintomographisch untersucht werden und die erhobenen Daten dementsprechend ausgewertet werden. Da diese Dissertationsarbeit eine Querschnittstudie ist, kann diesbezüglich leider kein weiterer Informationsgewinn präsentiert werden.

4.6. Eisenkonzentration vs. nicht-motorische Symptome

Nicht-motorische IPS Symptome treten bei einem wesentlichen Anteil der Parkinsonkranken auf und sind mit einem schlechten Outcome assoziiert.⁵ Ferner können sie mit erheblichen klinischen Beeinträchtigungen und folglich deutlicher Reduktion der Lebensqualität einhergehen. Aus diesem Grund ist die Gewinnung neuer Informationen in diesem Bereich sehr wichtig.

Wie bereits erläutert bildet die Mehrheit der nicht-motorischen Symptome das Prodromalstadium des IPS.¹⁶¹ Ein Teil der nicht-motorischen Manifestation, wie z.B. kognitive Defizite, tritt im Gegensatz dazu erst in späteren Krankheitsstadien auf.¹³

Die Entstehungsmechanismen der nicht-motorischen Symptomatik sind bisher nicht bekannt. Ebenso unklar ist, ob erhöhte Eisenkonzentrationen im Mittelhirn, insbesondere in der SN, in der Pathogenese nicht-motorischer Symptome involviert sind.

Derzeit ist die Anzahl der wissenschaftlichen Arbeiten über Eisenakkumulation im Gehirn und nicht-motorische IPS Symptomatik sehr gering und die meisten sind Postmorten-Studien. In diesen Studien wurden degenerative Postmorten-Hirnläsionen mit α -Synuklein-Beteiligung und nicht-motorischen IPS Symptomen in Beziehung gebracht und darauf basierend wurde die Pathophysiologie von nicht-motorischen Symptomen indirekt abgeleitet.¹²¹ Hierbei wurden u.a. Hyposmie mit Degeneration des Bulbus olfactorius und Demenzercheinungen mit abbauenden Prozessen des Neokortex assoziiert.¹²¹

Durch die Entwicklung der MRT-QSM-Methode wurden die ersten in vivo Experimente bezüglich Eisenakkumulation in Relation zu nicht-motorischen IPS Symptomen ermöglicht. Anhand der QSM-Analyse haben wissenschaftliche Kollegen den Zusammenhang zwischen nicht-motorischen Parkinson Symptomen und Eisenansammlung in den Basalganglien von IPS Patienten untersucht und keine

Korrelation zwischen Eisenablagerung in diesen Hirnarealen und nicht-motorischen Symptomen konstatiert.¹⁶² Es ist wichtig zu erwähnen, dass die nicht-motorischen IPS Symptome im Rahmen dieser Studie nicht als einzelne getrennte Variable, sondern als gesamter NMS-Scale-Wert korreliert wurden. Zudem soll erwähnt werden, dass die gesamte Patientenzahl sowie die Anzahl der Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien niedrig waren. Eine Ergebnisverzerrung durch diese beiden Faktoren mit entsprechender Auswirkung auf die Datenrepräsentativität ist daher nicht unwahrscheinlich.

Um die mutmaßliche Beteiligung von Eisen an der Pathogenese und Entwicklung kognitiver Dysfunktionen bei Parkinsonbetroffenen zu untersuchen, ermittelte eine Forschungsgruppe den Eisenspiegel verschiedener subkortikaler und limbischer Strukturen von Parkinson Patienten mit und ohne Demenz mittels QSM-Verfahren.¹⁶³ Ihre Ergebnisse zeigten eine erhöhte Eisenkonzentration im bilateralen Hippocampus von IPS Patienten mit Demenz sowie im rechten Hippocampus und im rechten Thalamus von IPS Patienten ohne Demenz im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Darüber hinaus wurde eine moderate Korrelation des Eisengehalts bei Parkinsonkranken mit und ohne Demenz mit kognitiven sowie anderen neuropsychiatrischen Beeinträchtigungen festgestellt. Der Nachweis erhöhter Eisenkonzentrationen im Hippocampus von IPS Patienten mit kognitiver Dysfunktion ist ein wichtiger Aspekt dieser Ergebnisse, denn er führt zur Annahme, dass Eisen nicht nur in der SN als Degenerationselement fungiert, sondern auch in anderen Hirnarealen zytotoxisch wirken kann. Darüber hinaus legt er nahe, dass die Entwicklung kognitiver Störungen sich nicht, oder zumindest nicht nur, auf degenerativen Prozessen innerhalb der SN beschränkt. Diese Schlussfolgerung steht in Konkordanz mit Ergebnissen mehrerer Studien, welche eine Degeneration limbischer Struktur in Parkinson Patienten mit kognitiven Einschränkungen beschrieben haben.^{164,165}

Eine andere Gruppe von Wissenschaftlern verglich ebenfalls mittels QSM-Methode die Eisenkonzentration in der SN von Alzheimer-Patienten mit und Alzheimer-Patienten ohne Parkinsonismus und sie fanden eine erhöhte Eisenakkumulation in der SN von Patienten mit Alzheimer-Demenz und Parkinsonismus heraus¹⁶⁶. Interessant in diesem Zusammenhang ist auch ihre Feststellung, dass die Krankheitsentwicklung bei Alzheimer-Patienten mit Parkinsonismus rapider und schwerer verläuft als bei Alzheimer-Patienten ohne motorische IPS Symptome. Daraus entsteht die Überlegung,

ob Eisen bei weiteren degenerativen Hirnerkrankungen als beteiligter Co-Faktor an der Geschwindigkeitsprogression und Intensitätsprogredienz motorischer sowie nicht-motorischer Symptome fungiert.

Im Rahmen dieser Dissertationsarbeit wurde die Korrelation zwischen Eisendeposition in der SN sowie in anderen Mittelhirnregionen und den nicht-motorischen Symptomen Hyposmie, Obstipation, Schlafstörung und kognitive Defizite näher untersucht. Dafür wurde der Eisengehalt im Mittelhirn von IPS Patienten mit und ohne nicht-motorische Symptome verglichen.

Unsere Ergebnisse zeigten keine signifikanten Unterschiede der Eisenkonzentration im gesamten Mittelhirn zwischen Patienten mit und Patienten ohne die hier untersuchten nicht-motorischen Symptome. Eine mögliche Erklärung dafür basiert auf der Vermutung, dass nicht-motorische Symptome durch degenerative Eisenablagerung nicht im Mittelhirn selbst, sondern in anderen Hirnregionen entstehen. Diese Hypothese würde die fehlende Korrelation zwischen Eisenerhöhung im Mittelhirn und Hyposmie sowie kognitiven Defiziten erklären. Hyposmie setzt degenerative Veränderungen im Bulbus olfactorius voraus und kognitive Abbüßen implizieren Abbauprozesse im Hippocampus, Strukturen, die in dieser Doktorarbeit nicht untersucht wurden.

Ein weiterer relevanter Gesichtspunkt, der hier berücksichtigt werden soll, besteht in der Wechselwirkungskomplexität zwischen den eisenanfälligen dopaminergen Neuronen im Bereich des Mittelhirns und unterschiedlichen neuronalen Systemen des Gehirns. Dopaminerge Neurone treten mit vielen anderen Neurotransmittersystemen in Berührung und werden von diesen teils auch reguliert.¹⁶⁷ Diese Interaktion wird deutlich, wenn man zum Beispiel die Degeneration dopaminergener Neurone bei der RBD (REM sleep behaviour disorder) - Schlafstörung betrachtet. RBD wird als ein mögliches Vorzeichen vom IPS gesehen und mit einer verminderten Stimulation des Dopaminrezeptors sowie einer erhöhten Aktivität des Acetylcholinrezeptors in Verbindung gebracht.¹⁶⁷ Hier könnte die Erklärung für die Schlafdysfunktion nicht allein der Untergang dopaminergener Neurone sein, sondern vielmehr das resultierte Ungleichgewicht zwischen Dopamin und Acetylcholin.

Ein weiteres Beispiel für die systemübergreifende Beziehungen dopaminergener Neurone des Mittelhirns zu anderen neuronalen Systemen zeigt die gemutmaßte Beziehung zwischen Eisenablagerung in der VTA-Region und Entstehung mesolimbischer und

mesokortikaler Symptome, wie Lernschwierigkeiten, Gedächtnisdefizite, Antriebsminderung/Antriebslosigkeit, Motivationsverlust und Affektstörung.

Nicht-motorische Symptome sind daher mit hoher Wahrscheinlichkeit das Resultat komplexer Vorgänge, an denen Eisen möglicherweise durch indirekte Wege und in Zusammenspiel mit anderen Neurotransmittern beteiligt ist. Diese Tatsache könnte ein Hindernis zur Messung der Korrelation zwischen Eisendeposition und nicht-motorischer Symptomatik bedeuten.

Eine letzte Erklärung für die fehlende Korrelation zwischen Eisendeposition im Mittelhirn und nicht-motorischen IPS Symptomen könnte auch an der geringen Anzahl IPS Probanden sowie an der niedrigen Anzahl von IPS Patienten mit schweren Krankheitsausprägung liegen. Hier könnte eine höhere Patientenzahl sowohl in frühen aber vor allem in fortgeschrittenen IPS Stadien die diagnostische Genauigkeit der QSM-Werte so verbessern, dass man durch akkuratere Ergebnisse aussagekräftigere Informationen gewinnen kann.

4.7. Limitationen

Die erste und bedeutsamste Einschränkung dieser Doktorarbeit ist die relativ geringe Anzahl von IPS Probanden und insbesondere die niedrige Anzahl von IPS Patienten mit langer Krankheitsdauer und dementsprechend mit schweren motorischen IPS Symptomen. Die Mehrheit der klinisch-neurologisch untersuchten Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien konnte nicht in die statistische Auswertung dieser Dissertationsarbeit eingeschlossen werden, denn aufgrund des ausgeprägten axialen Rigors das Liegen mit gestreckten Nacken in geschlossenem MRT-Gerät für diese Probanden nicht möglich war. Die Frage, ob durch eine relativ geringe Anzahl von Probanden adäquate Aussagen über die Grundgesamtheit getroffen werden kann und die Ergebnisse repräsentativ genug sind, haben sich mehrere Wissenschaftler ebenfalls gestellt.^{161,162} Das Verwenden eines offenen MRT-Gerätes zur Datenerhebung von klinisch schwer kompromittierten IPS Probanden könnte diese Limitation ggf. beheben, würde aber auch mutmaßlich zu deutlich schlechterer MRT-Qualität führen.

Eine weitere nennenswerte Schwierigkeit im Rahmen dieser Dissertationsarbeit entstand ebenfalls aufgrund insuffizienter Probandenanzahl. Dies spiegelte sich z.B. im Hinblick auf eine Auswertung der Subtypen wider.

Die nächste relevante Limitation war die fehlende QSM-Analyse weiterer Hirnregionen außerhalb des Mesencephalons, wie zum Beispiel von Bulbus olfactorius und Kleinhirn, deren Degeneration jeweils mit Hyposmie und posturaler Instabilität in Beziehung gebracht wird. Die Bestimmung der Eisenkonzentrationen in diesen Hirnstrukturen hätte mit großer Wahrscheinlichkeit wichtige Erkenntnisse bezüglich der Korrelation zwischen Eisendeposition und nicht-motorischen Symptomen erlaubt. Eine Auswertung in diesen Bereichen war allerdings leider nicht möglich, da die QSM-Berechnung der Suszeptibilitätskarten mittels TGV Algorithmus aus technischen Gründen auf bestimmte Hirnregionen eingeschränkt war.

Zuletzt soll die lange Dauer der gesamten Untersuchung und insbesondere der cMRT-Datenerfassung als einschränkender Faktor dieser Studie erwähnt werden. Die Mehrheit der Patienten entwickelte nach 2 Stunden Untersuchung Zeichen von Ermüdung, sodass die Erhebung weiterer relevanter Daten, beispielweise eine präzise Erfassung von Depressionsskala nicht durchgeführt werden konnte. Insgesamt wäre retrospektiv eine Analyse affektiver Störung als nicht-motorisches Symptom sicherlich gerade im Hinblick auf die VTA Beteiligung interessant gewesen. Leider konnten wir somit keine Hinweise zu Depression in Zusammenhang mit Degeneration der VTA-Region untersuchen.

5. Zusammenfassung

Der idiopathische Morbus Parkinson ist eine progrediente neurodegenerative Erkrankung, die durch die Symptomtrias Hypo- bzw. Bradykinese, Rigor und/oder Ruhetremor gekennzeichnet ist und in ihrer klinischen Ausprägung variieren kann. Die Erkrankung manifestiert sich meistens seitenbetont und wird in 3 Subtypen unterteilt: akinetisch-rigide, tremordominant und Äquivalenztyp. Charakteristisch für IPS ist außerdem ein Prodromalstadium, welches mit mannigfaltigen nicht-motorischen Symptomen einhergeht und die motorische Symptomatik um mehrere Jahre vorausgehen können. Hyposmie, Schlafstörung und Obstipation sind einige Beispiele für nicht-motorische IPS Symptome.

Die Pathogenese der Parkinsonkrankheit ist das Resultat komplexer Vorgänge, die bis heute noch nicht vollständig verstanden sind. Ergebnisse wissenschaftlicher Arbeiten deuten auf die zentrale Rolle von Eisen-Ionen in der Entstehung von IPS hin. Die Eisenakkumulation in den dopaminergen Neuronen der SN, insbesondere in der Pars compacta wird hierbei als Epiphänomen oder sogar als zugrundeliegender Faktor der Parkinsonerkrankung diskutiert. In *post mortem* -Untersuchungen wurde eine erhöhte Eisenablagerung in den Basalganglien und vor allem in der SNc von IPS Patienten nachgewiesen. Im weiteren Verlauf ermöglichte die Entwicklung von speziellen MRT-Eisensequenzen (QSM-Sequenz) eine nicht invasive *in vivo* Eisendetektion mit Kartierung der Eisenverteilung im menschlichen Gehirn.

Angeregt durch die oben erwähnten wissenschaftlichen Erkenntnisse wurde in dieser Doktorarbeit die Detektion von erhöhter Eisenkonzentration im Mittelhirn, insbesondere in der Substantia nigra incl. ihrer Unterteilung in pars compacta und pars reticulata bei Parkinson Patienten und gesunden Probanden untersucht. Es wurden die Lokalisation der erhöhten Eisenkonzentration untersucht und mit motorischen sowie nicht-motorischen IPS Symptome korreliert. Ziel dieser Untersuchungen war es einen Beitrag zur Identifikation und Etablierung eines bildmorphologischen Biomarkers für IPS zu leisten.

Mit Hilfe einer strukturierten, auf Parkinson bezogenen neurologischen Untersuchung wurden motorische und nicht-motorische Parkinsonsymptome analysiert und systematisch erfasst. In einem nächsten Schritt erfolgten durch den Einsatz selbstgenerierter MP-RAGE Eisensequenzen die Erhebung kernspintomographischer Daten aus dem Gehirn der untersuchten Probanden und anhand eines Hirnatlas die

Anfertigung einer Eisenkartierung des menschlichen Mittelhirns. Im dritten und letzten Abschnitt dieser Arbeit wurden klinische Parameter und gewonnene MRT-Daten in Bezug auf Eisen Deposition statistisch ausgewertet und in Korrelation gebracht.

Die Ergebnisse dieser Analyse wiesen eine erhöhte Eisenkonzentration in der SNc von IPS Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden nach. Darüber hinaus wurde eine positive Korrelation zwischen Eisenablagerung in der SNc und motorischen IPS Symptomen festgestellt. Eine weitere Erkenntnis war eine erhöhte Eisendeposition außerhalb der SNc von Parkinsonkranken im Vergleich zu Gesunden, nämlich in VTA- und NPP-Arealen.

Die Erkenntnisse aus dieser Doktorarbeit verstärken die Hypothese, dass Eisen an dem Absterben von Neuronen der SNc und SNr sowie des VTA- und NPP-Areals beteiligt ist und demzufolge in der Entstehung sowohl motorischer als nicht-motorischer IPS Symptome involviert ist. Die erhöhte Eisendeposition im VTA könnte eine Erklärung für die Apathie sowie die depressive Verstimmung, psychische Verlangsamung und Gedächtnisstörung sein, die bei vielen IPS Patienten beobachtet werden.

Hierbei werden in Zukunft weitere Arbeiten mit Untersuchung longitudinaler und größerer Kohorten benötigt, um die Pathogenese des Morbus Parkinson insbesondere in Bezug auf die Eisenbeteiligung weiter untersuchen und analysieren zu können.

6. Literaturverzeichnis

- ¹ Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, Nelson LM. Incidence of Parkinson's disease: Variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol.* 2003 Jun 1;157(11):1015-22.
- ² Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TDL. The Prevalence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Movement Disorders, Vol. 00, No. 00* 2014.
- ³ De Rijk M, Launer L, Berger K, Breteler M, Dartigues J, Baldereschi M. Prevalence of Parkinson's Disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology.* 2000;45(11 Suppl 5); S21-3.
- ⁴ Kaufmann H, Nahm K, Purohit D, Wolfe D. Autonomic failure as the initial presentation of Parkinson disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology.* 2004; Sep 28;63(6):1093-5.
- ⁵ Goldman JG, Postuma R. Premotor and nonmotor features of Parkinson's Disease. *Curr Opin Neurol.* 2014 Aug;27(4):434-41.
- ⁶ Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. Excessive daytime sleepiness and sleep benefit in Parkinson's disease: a community-based study. *Mov Disord.* 1999 Nov;14(6):922-7.
- ⁷ Lees AJ, Blackburn NA, Campbell VL. The nighttime problems of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 1988 Dec;11(6):512-9.
- ⁸ Karlsen K, Larsen JP, Tandberg E, Jørgensen K. Fatigue in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1999 Mar;14(2):237-41.
- ⁹ Kim EJ, Baek JH, Shin DJ, Park HM, Lee YB, Park KH, Shin DH, Noh Y, Sung YH. Correlation of Sleep Disturbance and Cognitive impairment in Patients with Parkinson's Disease. *J Mov Disord.* 2014 Apr;7(1):13-8.
- ¹⁰ Arnulf I, Konofal E, Merino-Andreu M, et al. Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD. *Neurology.* 2002; 58:1019-24.
- ¹¹ Chokroverty S. Sleep and neurologic degenerative disorders. *Neurol Clin.* 1996; 14:807-26.
- ¹² González S, Moreno-Delgado D, Moreno E, Pérez-Capote K, Franco R, Mallol J, Cortés A, Casadó V, Lluís C, Ortiz J, Ferré S, Canela E, McCormick PJ. Circadian-Related Heteromerization of Adrenergic and Dopamine D4 Receptors Modulates Melatonin Synthesis and Release in the Pineal Gland. *PLoS Biol.* 2012;10(6).
- ¹³ Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, Hamm-Clement J, Sandmann-Keil D, Rüb U. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J Neurol.* 2002 Oct;249 Suppl 3: III/1-5.
- ¹⁴ Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003 Mar-Apr;24(2):197-211.
- ¹⁵ Doty RL, Deems DA, Stellar S. Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology.* 1988 Aug;38(8):1237-44.
- ¹⁶ Haehner A, Boesveldt S, Berendse HW, Mackay-Sim A, Fleischmann J, Silburn PA, Johnston AN, Mellick GD, Herting B, Reichmann H. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease—a multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009 Aug;15(7):490-4.
- ¹⁷ Verbaan D, Marinus J, Visser M, van Rooden SM, Stiggelbout AM, van Hilten JJ. Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease. *Neurology.* 2007 Jul 24;69(4):333-41.

-
- ¹⁸ Savica R, Carlin JM, Grossardt BR, Bower JH, Ahlskog JE, Maraganore DM, Bharucha AE, Rocca WA. Medical records documentation of constipation preceding Parkinson disease: a case-control study. *Neurology*. 2009 Nov 24;73(21):1752-8.
- ¹⁹ Low PA. Prevalence of orthostatic hypotension. *Clin Auton Res*. 2008 Mar;18 Suppl 1:8-13.
- ²⁰ Palma JA, Kaufmann H. Autonomic disorders predicting Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Jan;20 Suppl 1:S 94-8.
- ²¹ Schulz JB. Molekulare Ursachen der Parkinson-Krankheit. *Neuro Forum*. 2005.
- ²² Dickson DW, Braak H, Duda JE. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: Refining the diagnostic criteria. *Lancet Neurol*. 2009.
- ²³ Klinker R, Pape HC, Silbernagl S. *Physiologie*; 5. Auflage; Georg Thieme Verlag; Stuttgart; 2005.
- ²⁴ Levin J, Högen T, Hillmer AS, Bader B, Schmidt F, Kamp F, Kretzschmar HA, Bötzel K, Giese A. Generation of ferric iron links oxidative stress to α -synuclein oligomer formation. *J Parkinsons Dis*. 2011;1(2):205-16.
- ²⁵ Gaeta A, Hider RC. The crucial role of metal ions in neurodegeneration: the basis for a promising therapeutic strategy. *Br J Pharmacol*. 2005 Dec;146(8):1041-59.
- ²⁶ Uversky VN, Li J, Fink AL. Metal-triggered structural transformations, aggregation, and fibrillation of human alpha-synuclein. A possible molecular NK between Parkinson's disease and heavy metal exposure. *J Biol Chem*. 2001;276:44284-44296.
- ²⁷ Goedert M. Alpha-synuclein and neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurosci*. 2001 Jul;2(7):492-501.
- ²⁸ Ross CA, Poirier MA. Protein aggregation and neurodegenerative disease. *Nat Med*. 2004 Jul;10 Suppl: S10-7.
- ²⁹ Shults CW, Lewy-Bodies. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Feb 7;103(6):1661-8.
- ³⁰ Jakes R, Spillantini MG, Goedert M. Identification of two distinct synucleins from human brain. *FEBS Lett*. 1994 May 23;345(1):27-32.
- ³¹ Iwai A, Masliah E, Yoshimoto M, Ge N, Flanagan L, de Silva HA, Kittel A, Saitoh T. The precursor protein of non-A beta component of Alzheimer's disease amyloid is a presynaptic protein of the central nervous system. *Neuron*. 1995 Feb;14(2):467-75.
- ³² Murphy DD, Rueter SM, Trojanowski JQ, Lee VM. Synucleins are developmentally expressed, and alpha-synuclein regulates the size of the presynaptic vesicular pool in primary hippocampal neurons. *J Neurosci*. 2000 May 1;20(9):3214-20.
- ³³ Gureviciene I, Gurevicius K, Tanila H. Role of alpha-synuclein in synaptic glutamate release. *Neurobiol Dis*. 2007 Oct;28(1):83-9.
- ³⁴ Abeliovich A, Schmitz Y, Fariñas I, Choi-Lundberg D, Ho WH, Castillo PE, Shinsky N, Verdugo JM, Armanini M, Ryan A, Hynes M, Phillips H, Sulzer D, Rosenthal A. Mice lacking alpha-synuclein display functional deficits in the nigrostriatal dopamine system. *Euron*. 2000 Jan;25(1):239-52.
- ³⁵ Perez RG, Waymire JC, Lin E, Liu JJ, Guo F, Zigmond MJ. A role for alpha-synuclein in the regulation of dopamine biosynthesis. *J Neurosci*. 2002 Apr 15;22(8):3090-9.
- ³⁶ Davies P, Moualla D, Brown DR. Alpha-synuclein is a cellular ferrireductase. *PLoS One*. 2011 Jan 10;6(1).
- ³⁷ Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, Pike B, Root H, Rubenstein J, Boyer R, Stenroos ES, Chandrasekharappa S, Athanassiadou A, Papapetropoulos T, Johnson WG,

Lazzarini AM, Duvoisin RC, Di Iorio G, Golbe LI, Nussbaum RL. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*. 1997 Jun 27;276(5321):2045-7.

³⁸ Singleton AB, Farrer M, Johnson J, Singleton A, Hague S, Kachergus J, Hulihan M, Peuralinna T, Dutra A, Nussbaum R, Lincoln S, Crawley A, Hanson M, Maraganore D, Adler C, Cookson MR, Muenter M, Baptista M, Miller D, Blancato J, Hardy J, Gwinn-Hardy K. Alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science*. 2003 Oct 31;302(5646):841.

³⁹ Krüger R, Kuhn W, Müller T, Woitalla D, Graeber M, Kösel S, Przuntek H, Eppelen JT, Schöls L, Riess O. Ala30Pro mutation in the gene encoding alpha-synuclein in Parkinson's disease. *Nat Genet*. 1998 Feb;18(2):106-8.

⁴⁰ Kostka M, Högen T, Danzer KM, Levin J, Habeck M, Wirth A, Wagner R, Glabe CG, Finger S, Heinzlmann U, Garidel P, Duan W, Ross CA, Kretschmar H, Giese A. Single particle characterization of iron-induced pore-forming alpha-synuclein oligomers. *J Biol Chem*. 2008 Apr 18;283(16):10992-1003.

⁴¹ Kaye R, Sokolov Y, Edmonds B, McIntire TM, Milton SC, Hall JE, Glabe CG. Permeabilization of lipid bilayers is a common conformation-dependent activity of soluble amyloid oligomers in protein misfolding diseases. *J Biol Chem*. 2004 Nov 5;279(45):46363-6.

⁴² Lashuel HA, Lansbury PT Jr. Are amyloid diseases caused by protein aggregates that mimic bacterial pore-forming toxins? *Q Rev Biophys*. 2006 May;39(2):167-201.

⁴³ Dantuma NP, Bott LC. The ubiquitin-proteasome system in neurodegenerative diseases: precipitating factor, yet part of the solution. *Front Mol Neurosci*. 2014 Jul 31; 7:70.

⁴⁴ Lindersson E, Beedholm R, Højrup P, Moos T, Gai W, Hendil KB, Jensen PH. Proteasomal inhibition by alpha-synuclein filaments and oligomers. *J Biol Chem*. 2004 Mar 26;279(13):12924-34.

⁴⁵ Schulz JB, Beal MF. Mitochondrial dysfunction in movement disorders. *Curr Opin Neurol*. 1994 Aug;7(4):333-9.

⁴⁶ Betarbet R, Sherer TB, MacKenzie G, Garcia-Osuna M, Panov AV, Greenamyre JT. Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nat Neurosci*. 2000 Dec;3(12):1301-6.

⁴⁷ Fornai F, Schlüter OM, Lenzi P, Gesi M, Ruffoli R, Ferrucci M, Lazzeri G, Busceti CL, Pontarelli F, Battaglia G, Pellegrini A, Nicoletti F, Ruggieri S, Paparelli A, Südhof TC. Parkinson-like syndrome induced by continuous MPTP infusion: convergent roles of the ubiquitin-proteasome system and alpha-synuclein. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Mar 1;102(9):3413-8.

⁴⁸ Ward RJ, Zucca FA, Duyn JH, Crichton RR, Zecca L. The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders. [J]. *Lancet Neurol*. 2014 13(10):1045–1060.

⁴⁹ Rouault TA. Iron metabolism in the CNS: implications for neurodegenerative diseases. [J]. *Nature Reviews Neuroscience*. 2013.

⁵⁰ Wong BX, Duce JA. The iron regulatory capability of the major protein participants in prevalent neurodegenerative disorders. *Front Pharmacol*. 2014 Apr 21; 5:81.

⁵¹ Griffiths PD, Crossman AR. Distribution of iron in the basal ganglia and neocortex in postmortem tissue in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *Dementia*. 1993 Mar-Apr;4(2):61-5.

⁵² Haacke EM, Cheng NY, House MJ, Liu Q, Neelavalli J, Ogg RJ, Khan A, Ayaz M, Kirsch W, Obenaus A. Imaging iron stores in the brain using magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging*. 2005 Jan;23(1):1-25.

⁵³ Aquino D, Bizzi A, Grisoli M, Garavaglia B, Bruzzone MG, Nardocci N, Savoirdo M, Chiapparini L. Age-related iron deposition in the basal ganglia: quantitative analysis in healthy subjects. *Radiology*. 2009 Jul;252(1):165-72.

-
- ⁵⁴ Bilgic B, Pfefferbaum A, Rohlfing T, Sullivan EV, Adalsteinsson E. MRI estimates of brain iron concentration in normal aging using quantitative susceptibility mapping. *Neuroimage*. 2012 Feb 1;59(3):2625-35.
- ⁵⁵ Crichton, R.R., Ward R.J.; *Metal-based Neurodegeneration: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Strategies*; Chichester: JohnWiley & Sons; 2014.
- ⁵⁶ Connor JR, Menzies SL, St Martin SM, Mufson EJ. Cellular distribution of transferrin, ferritin, and iron in normal and aged human brains. *J Neurosci Res*. 1990 Dec;27(4):595-611.
- ⁵⁷ Zecca L, Gallorini M, Schünemann V, Trautwein AX, Gerlach M, Riederer P, Vezzoni P, Tampellini D. Iron, neuromelanin and ferritin content in the substantia nigra of normal subjects at different ages: consequences for iron storage and neurodegenerative processes. *J Neurochem*. 2001 Mar;76(6):1766-73.
- ⁵⁸ Lhermitte J, Kraus WM, McAlpine D. On the Occurrence of Abnormal Deposits of Iron in the Brain in Parkinsonism with Special Reference to Its Localisation. *J Neurol Psychopathol*. 1924 Nov;5(19):195-208.
- ⁵⁹ Zecca L, Youdim MB, Riederer P, Connor JR, Crichton RR. Iron, brain ageing and neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2004 Nov;5(11):863-73.
- ⁶⁰ Andersen HH, Johnsen KB, Moos T. Iron deposits in the chronically inflamed central nervous system and contributes to neurodegeneration. *Cell Mol Life Sci*. 2014 May;71(9):1607-22.
- ⁶¹ Dexter DT, Wells FR, Lees AJ, Agid F, Agid Y, Jenner P, Marsden CD. Increased nigral iron content and alterations in other metal ions occurring in brain in Parkinson's disease. *J Neurochem*. 1989 Jun;52(6):1830-6.
- ⁶² Good PF, Olanow CW, Perl DP. Neuromelanin-containing neurons of the substantia nigra accumulate iron and aluminum in Parkinson's disease: a LAMMA study. *Brain Res*. 1992 Oct 16;593(2):343-6.
- ⁶³ Arawaka S, Saito Y, Murayama S, Mori H. Lewy body in neurodegeneration with brain iron accumulation type 1 is immunoreactive for alpha-synuclein. *Neurology*. 1998 Sep;51(3):887-9.
- ⁶⁴ Galvin JE, Giasson B, Hurtig HI, Lee VM, Trojanowski JQ. Neurodegeneration with brain iron accumulation, type 1 is characterized by alpha-, beta-, and gamma-synuclein neuropathology. *Am J Pathol*. 2000 Aug;157(2):361-8.
- ⁶⁵ Duce JA, Bush AI. Biological metals and Alzheimer's disease: implications for therapeutics and diagnostics. *Prog Neurobiol*. 2010 Sep;92(1):1-18.
- ⁶⁶ Yushkevich PA, Piven J, Hazlett HC, Smith RG, Ho S, Gee JC, Gerig G. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: Significantly improved efficiency and reliability. *NeuroImage*. 2006 Jul 1;31(3):1116-28.
- ⁶⁷ Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007; 39:44–84.
- ⁶⁸ Barnham KJ, Masters CL, Bush AI. Neurodegenerative diseases and oxidative stress *Nat Rev Drug Discov*. 2004 Mar;3(3):205-14.
- ⁶⁹ Berg D. Disturbance of iron metabolism as a contributing factor to SN hyperechogenicity in Parkinson's disease: implications for idiopathic and monogenetic forms. *Neurochem Res*. 2007 Oct;32(10):1646-54.
- ⁷⁰ Chinta SJ1, Andersen JK. Redox imbalance in Parkinson's disease. *Biochim Biophys Acta*. 2008 Nov;1780(11):1362-7.
- ⁷¹ Friedman A, Galazka-Friedman J. The history of the research of Iron in Parkinsonian SN. *J Neural Transm*. 2012 Dec;119(12):1507-10.

-
- ⁷² Davies MJ. The oxidative environment and protein damage *Biochim Biophys Acta*. 2005 Jan 17;1703(2):93-109.
- ⁷³ Lipinski B. Hydroxyl radical and its scavengers in health and disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2011;2011:809696.
- ⁷⁴ Dexter DT, Carter CJ, Wells FR. Basal lipid peroxidation in substantia nigra is increased in Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry*. 1989;52(2):381-389.
- ⁷⁵ Alam ZI, Jenner A, Daniel SE. Oxidative DNA damage in the Parkinsonian brain: an apparent selective increase in 8-hydroxyguanine levels in substantia nigra. *Journal of Neurochemistry*. 1997;69(3):1196-1203.
- ⁷⁶ Riederer P, Sofic E, Rausch WD, Schmidt B, Reynolds GP, Jellinger K, Youdim MB. Transition metals, ferritin, glutathione, and ascorbic acid in parkinsonian brains. *J Neurochem*. 1989 Feb;52(2):515-20.
- ⁷⁷ Ostrerova-Golts N, Petrucelli L, Hardy J, Lee JM, Farer M, Wolozin B. The A53T alpha-synuclein mutation increases iron-dependent aggregation and toxicity. *J Neurosci*. 2000; 20:6048-6054.
- ⁷⁸ Li WJ, Jiang H, Song N, Xie JX. Dose- and time-dependent alpha-synuclein aggregation induced by ferric iron in SK-N-SH cells. *Neurosci Bull*. 2010; 26:205-210.
- ⁷⁹ Cappai R, Leck SL, Tew DJ, Williamson NA, Smith DP, Galatis D, Sharples RA, Curtain CC, Ali FE, Cherny RA, Culvenor JG, Bottomley SP, Masters CL, Barnham KJ, Hill AF. Dopamine promotes alpha-synuclein aggregation into SDS-resistant soluble oligomers via a distinct folding pathway. *FASEB J*. 2005 Aug;19(10):1377-9.
- ⁸⁰ Alberio T, Fasano M. Proteomics in Parkinson's disease: An unbiased approach towards peripheral biomarkers and new therapies. *J Biotechnol*. 2010 Dec 20;156(4):325-37.
- ⁸¹ Bisaglia M, Greggio E, Beltramini M, Bubacco L. Dysfunction of dopamine homeostasis: clues in the hunt for novel Parkinson's disease therapies. *FASEB J*. 2013 Jun;27(6):2101-10.
- ⁸² Hashimoto M, Hsu LJ, Xia Y, Takeda A, Sisk A, Sundsmo M, Masliah E. Oxidative stress induces amyloid-like aggregate formation of NACP/alpha-synuclein in vitro. *Neuroreport*. 1999 Mar 17;10(4):717-21.
- ⁸³ Conway KA, Rochet JC, Bieganski RM, Lansbury PT Jr. Kinetic stabilization of the alpha-synuclein protofibril by a dopamine-alpha-synuclein adduct. *Science*. 2001 Nov 9;294(5545):1346-9.
- ⁸⁴ Zecca L, Casella L, Albertini A, Bellei C, Zucca FA, Engelen M, Zadlo A, Szewczyk G, Zareba M, Sarna T. Neuromelanin can protect against iron-mediated oxidative damage in system modeling iron overload of brain aging and Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2008; 106:1866-1875.
- ⁸⁵ Zecca L, Wilms H, Geick S, Claassen JH, Brandenburg LO, Holzknicht C, Panizza ML, Zucca FA, Deuschl G, Sievers J, Lucius R. Human neuromelanin induces neuroinflammation and neurodegeneration in the rat substantia nigra: implications for Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*. 2008; 116:47-55.
- ⁸⁶ Zecca L, Gallorini M, Schünemann V, Trautwein AX, Gerlach M, Riederer P, Vezzoni P, Tampellini D. Iron, neuromelanin and ferritin content in the substantia nigra of normal subjects at different ages: consequences for iron storage and neurodegenerative processes. *J Neurochem*. 2001 Mar;76(6):1766-73.
- ⁸⁷ Snyder AM, Connor JR. Iron, the substantia nigra and related neurological disorders. *Biochim Biophys Acta*. 2009 Jul;1790(7):606-14.
- ⁸⁸ Halliday GM, Ophof A, Broe M, Jensen PH, Kettle E, Fedorow H. A-Synuclein redistributes to neuromelanin lipid in the substantia nigra early in Parkinson's disease. *Brain*. 2005; 128:2654-664.

-
- ⁸⁹ Li J, Scheller C, Koutsilieri E, Griffiths F, Beart PM, Mercer LD. Differential effects of human neuromelanin and synthetic dopamine melanin on neuronal and glial cells. *J Neurochem*. 2005; 95:599–608.
- ⁹⁰ Zecca L, Stroppolo A, Gatti A, Tampellini D, et al. The role of iron and copper molecules in the neuronal vulnerability of locus coeruleus and substantia nigra during aging. *PNAS*. 2004 Jun 29;101(26):9843-8.
- ⁹¹ Block ML, Zecca L, Hong JS. Microglia-mediated neurotoxicity: Uncovering the molecular mechanisms. *Nat Rev Neurosci*. 2007; 8:57–69.
- ⁹² Hirsch EC, Breidert T, Rousselet E, Hunot S, Hartmann A, Michel PP. The role of glial reaction and inflammation in Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2003; 991:214–228.
- ⁹³ Gerhard A, Pavese N, Hotton G, Turkheimer F, Es M, Hammers A, Eggert K, Oertel W, Banati RB, Brooks DJ. In vivo imaging of microglial activation with [¹¹C] (R)-PK11195 pet in idiopathic Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 2006; 21:404–412.
- ⁹⁴ Herrera AJ, Castano A, Venero JL, Cano J, Machado A. The single intranigral injection of lps as a new model for studying the selective effects of inflammatory reactions on dopaminergic system. *Neurobiol Dis*. 2000; 7:429–447.
- ⁹⁵ Irvani MM, Leung CC, Sadeghian M, Haddon CO, Rose S, Jenner P. The acute and the longterm effects of nigral lipopolysaccharide administration on dopaminergic dysfunction and glial cell activation. *Eur J Neurosci*. 2005; 22:317–330.
- ⁹⁶ McNaught KS, Mytilineou C, JnoBaptiste R, Yabut J, Shashidharan P, Jenner P, Olanow CW. Impairment of the ubiquitin-proteasome system causes dopaminergic cell death and inclusion body formation in ventral mesencephalic cultures. *J Neurochem*. 2002; 81:301–306.
- ⁹⁷ Ahmadi SA, Bötzel K, Maiostre J, Rozanski, Giese A, Ertl-Wagner B, Dietrich O, Levin J, Plate A. Multivariate MRI Atlas of Basal Ganglia for Comparative Studies and Treatment Planning in Neurodegenerative Movement Disorders. *Basal Ganglia*. May 2017-05, Volume 8, Pages 7-8. doi: 10.1016/j.baga.2017.02.022.
- ⁹⁸ Wypijewska A, Galazka-Friedman J, Bauminger ER, Wszolek ZK, Schweitzer KJ, Dickson DW, Jaklewicz A, Elbaum D, Friedman A. Iron and reactive oxygen species activity in parkinsonian substantia nigra. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010 Jun;16(5):329-33; doi: 10.1016/j.parkreldis.2010.02.007. Epub 2010 Mar 9. PubMed PMID: 20219408.
- ⁹⁹ Dietrich O, Levin J, Giese A, Plate A, Bötzel K, Reiser MF, Ertl-Wagner B. Differentiation of Fe²⁺ and Fe³⁺ with iron-sensitive MRI. *Proc Intl Soc Magn Reson Med*. 2013; 21:2482.
- ¹⁰⁰ Du G, Lewis MM, Styner M, Shaffer ML, Sen S, Yang QX, Huang X. Combined R2* and diffusion tensor imaging changes in the substantia nigra in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011 Aug 1;26(9):1627-32.
- ¹⁰¹ Brass SD, Chen NK, Mulkern RV, Bakshi R. Magnetic resonance imaging of iron deposition in neurological disorders. *Top Magn Reson Imaging*. 2006 Feb;17(1):31-40.
- ¹⁰² Martin WR, Wieler M, Gee M. Midbrain iron content in early Parkinson disease: a potential biomarker of disease status. *Neurology*. 2008 Apr 15;70(16 Pt 2):1411-7.
- ¹⁰³ Ulla M, Bonny JM, Ouchchane L, Rieu I, Claise B, Durif F. Is R2* a new MRI biomarker for the progression of Parkinson's disease? A longitudinal follow-up. *PLoS One*. 2013;8(3).
- ¹⁰⁴ Dexter DT, Wells FR, Lees AJ, Agid F, Agid Y, Jenner P, Marsden CD. Increased nigral iron content and alterations in other metal ions occurring in brain in Parkinson's disease. *J Neurochem*. 1989 Jun;52(6):1830-6.

-
- ¹⁰⁵ Sofic E, Riederer P, Heinsen H, Beckmann H, Reynolds GP, Hebenstreit G, Youdim MB. Increased iron (III) and total iron content in postmortem substantia nigra of parkinsonian brain. *J Neural Transm.* 1988;74(3):199-205.
- ¹⁰⁶ Pyatigorskaya N, Gallea C, Garcia-Lorenzo D, Vidailhet M, Lehericy S. A review of the use of magnetic resonance imaging in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord.* 2014 Jul;7(4):206-20.
- ¹⁰⁷ Wallis LI, Paley MNJ, Graham JM, Gruenewald RA, Wignall EL. MRI Assessment of Basal Ganglia Iron Deposition in Parkinson's Disease. 2008; *J Magn Reson Imaging* 28: 1061–1067.
- ¹⁰⁸ Baudrexel S, Volz S, Preibisch C, Klein JC, Steinmetz H, Hilker R, Deichmann R. Rapid single-scan T2*-mapping using exponential excitation pulses and image-based correction for linear background gradients. *Magn Reson Med.* 2009 Jul;62(1):263-8.
- ¹⁰⁹ Langkammer C, Krebs N, Goessler W, et al. Quantitative MR imaging of brain iron: a postmortem validation study. *Radiology.* 2010; 257:455–462.
- ¹¹⁰ Ordidge RJ, Gorell JM, Deniau JC, Knight RA, Helpert JA. Assessment of relative brain iron concentrations using T2-weighted and T2*-weighted MRI at 3 Tesla. *Magn Reson Med.* 1994 Sep;32(3):335-41.
- ¹¹¹ Michaeli S, Öz G, Sorce D, Garwood M, Ugurbilk K, Majestic S, Tuite P. Assessment of brain iron and neuronal integrity in patients with Parkinson's Disease using novel MRI contrasts. *Mov. Disord.* 2007 Feb 15;22(3):334-40.
- ¹¹² Ulla M, Bonny JM, Ouchchane L, Rieu I, Claise B, Durif F. Is R2* a new MRI biomarker for the progression of Parkinson's disease? A longitudinal follow-up. *PLoS One.* 2013;8(3): e57904.
- ¹¹³ Du G, Liu T, Lewis MM, Kong L, Wang Y, Connor J, Mailman RB, Huang X. Quantitative Susceptibility Mapping of the Midbrain in Parkinson's Disease. *Movement Disorders.* 2016 Mar;31(3):317-324; doi: 10.1002/mds.26417.
- ¹¹⁴ Wang Y, Liu T. Quantitative susceptibility mapping (QSM): Decoding MRI data for a tissue magnetic biomarker. *Magn Reson Med.* 2014; doi: 10.1002/mrm.25358.
- ¹¹⁵ Liu T, Xu W, Spincemille P, et al. Accuracy of the morphology enabled dipole inversion (MEDI) algorithm for quantitative susceptibility mapping in MRI. *IEEE Trans Med Imaging.* 2012; 31:816- 824.
- ¹¹⁶ Ashburner J, Friston KJ. Voxel-Based Morphometry-The Methods. *Neuro Image.* 2000;11, 805–821.
- ¹¹⁷ Dietrich O, Ahmadi SA, Levin J, Maiostre J, Plate A, Giese A, Bötzel K, Reiser MF, Ertl-Wagner B. Quantitative susceptibility mapping with superfast dipole inversion: Influence of regularization parameters on the susceptibility of the substantia nigra and the red nucleus. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* 2015 23: 3325.
- ¹¹⁸ Double KL. Neuronal vulnerability in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012 Jan;18 Suppl 1: S52-4.
- ¹¹⁹ Martin WR. Quantitative estimation of regional brain iron with magnetic resonance imaging. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009 Dec;15 Suppl 3: S215-8.
- ¹²⁰ Péran P, Cherubini A, Assogna F, et al. Magnetic resonance imaging markers of Parkinson's disease nigrostriatal signature. *Brain.* 2010 Nov; 133:3423–3433.
- ¹²¹ Jellinger KA. Neuropathobiology of non-motor symptoms in Parkinson disease. *J Neural Transm (Vienna).* 2015;122(10):1429–1440.
- ¹²² Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. A clinico-pathological study of 100 cases. *JNNP.* 1992; 55:181-184.

-
- ¹²³ UPDRS-MDS. *Movement Disorders*. 2003; 18:738-750.
- ¹²⁴ Montreal Cognitive Assessment (MoCA) Test. Available at www.mocatest.org/pdf_files/test/MOCA-Test-German2.pdf. Einsichtnahme: 06.12.2016.
- ¹²⁵ Weishaupt D, Köchli V, Marincek B. *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanztomographie*; 6. Auflage; Springer Verlag; Berlin; 2009.
- ¹²⁶ Dietrich O, Levin J, Ahmadi SA, et al. MR imaging differentiation of Fe²⁺ and Fe³⁺ based on relaxation and magnetic susceptibility properties. *Neuroradiology*. 2017;59(4):1–7.
- ¹²⁷ Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Human Brain Mapping*. 2002;17(3), pp. 143–155; doi: 10.1002/hbm.10062.
- ¹²⁸ Langkammer C, et al. Fast quantitative susceptibility mapping using 3D EPI and total generalized variation. *NeuroImage*. 2015;111, pp. 622–630; doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.02.041.
- ¹²⁹ Avants BB, et al. The optimal template effect in hippocampus studies of diseased populations. *NeuroImage*. 2010;49(3), pp. 2457–2466; doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.09.062.
- ¹³⁰ Murty VP, et al. Resting state networks distinguish human ventral tegmental area from substantia nigra. *NeuroImage*. 2014;100, pp. 580–589; doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.06.047.
- ¹³¹ Büttner-Ennever JA, Horn AKE. *Olszewski and Baxter's Cytoarchitecture of the Human Brainstem*. Karger. 2014; Available at: <https://books.google.de/books?id=M7FRnQEACAAJ>.
- ¹³² Jannin P, et al. Validation of medical image processing in image-guided therapy. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. 2002; doi: 10.1109/TMI.2002.806568.
- ¹³³ Ahmadi SA, Bötzel K, Levin J, Maiostre J, Klein T, Wein W, Rozanski V, Dietrich O, Ertl-Wagener 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* 2020 Feb 1 26: 102185; doi: 10.1016/j.nicl.2020.102185.
- ¹³⁴ Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TE, Woolrich MW, Smith SM. FSL. *NeuroImage*. 2012 Aug 15;62(2):782-90; doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.09.015.
- ¹³⁵ Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology* 1967;17:427-442.
- ¹³⁶ 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. *J Neurol Sci*. 2018 Mar 15; 386:46-52; doi: 10.1016/j.jns.2018.01.008.
- ¹³⁷ Ayton S, Lei P. Nigral iron elevation is an invariable feature of Parkinson's disease and is a sufficient cause of neurodegeneration. *Biomed Res. Int*. 2014; doi:10.1155/2014/581256.
- ¹³⁸ Lotfipour AK, Wharton S, Schwarz ST, Gontu V, Schäfer A, Peters AM, Bowtell RW, Auer DP, Gowland PA, Bajaj NPS. High resolution magnetic susceptibility mapping of the substantia nigra in Parkinson's disease. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2012; doi:10.1002/jmri.22752.
- ¹³⁹ Dexter DT, Wells FR, Agid F, Agid Y, Lees AJ, Jenner P, Marsden CD. Increased Nigral Iron Content in Postmortem Parkinsonian Brain. *Lancet*. 1987; doi:10.1016/S0140- 6736(87)91361-4.
- ¹⁴⁰ Gerlach M, Ben-Shachar D, Riederer P, Youdim MBH. Altered Brain Metabolism of Iron as a Cause of Neurodegenerative Diseases? *J. Neurochem*. 1994;63, 793–807; doi:10.1046/j.1471-4159.1994.63030793.x.
- ¹⁴¹ Youdim MB, Ben-Shachar D, Eshel G, Finberg JP, Riederer P. The neurotoxicity of iron and nitric oxide. Relevance to the etiology of Parkinson's disease. *Adv Neurol*. 1993 ;60, 259– 266.

-
- ¹⁴² Sofic E, Riederer P, Heinsen H, Beckmann H, Reynolds GP, Hebenstreit G, Youdim MBH. Increased iron (III) and total iron content in postmortem substantia nigra of parkinsonian brain. *J. Neural Transm.* 1988;74, 199–205. [doi:10.1007/BF01244786](https://doi.org/10.1007/BF01244786).
- ¹⁴³ Dietrich O, Levin J, Ahmadi S-A, et al. MR imaging differentiation of Fe²⁺ and Fe³⁺ based on relaxation and magnetic susceptibility properties. *Neuroradiology.* 2017;59(4):1–7.
- ¹⁴⁴ Barbosa JH, Santos AC, Tumas V, Liu M, Zheng W, Haacke EM, Salmon CE. Quantifying brain iron deposition in patients with Parkinson’s disease using quantitative susceptibility mapping, R2 and R2*. *Magn. Reson. Imaging.* 2015;33, 559–565; [doi:10.1016/j.mri.2015.02.021](https://doi.org/10.1016/j.mri.2015.02.021).
- ¹⁴⁵ Fu, Y.H., Yuan, Y., Halliday, G., Rusznák, Z., Watson, C., Paxinos, G., 2012. A cytoarchitectonic and chemoarchitectonic analysis of the dopamine cell groups in the substantia nigra, ventral tegmental area, and retrorubral field in the mouse. *Brain Struct. Funct.* [doi:10.1007/s00429-011-0349-2](https://doi.org/10.1007/s00429-011-0349-2).
- ¹⁴⁶ Morales, M., Root, D.H., 2014. Glutamate neurons within the midbrain dopamine regions. *Neuroscience.* [doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.05.032](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.05.032).
- ¹⁴⁷ Olson, V.G., Nestler, E.J., 2007. Topographical organization of GABAergic neurons within the ventral tegmental area of the rat. *Synapse.* [doi:10.1002/syn.20345](https://doi.org/10.1002/syn.20345).
- ¹⁴⁸ Rodríguez, M., Barroso-Chinea, P., Abdala, P., Obeso, J., González-Hernández, T., 2001.; Dopamine cell degeneration induced by intraventricular administration of 6-hydroxydopamine in the rat: Similarities with cell loss in Parkinson’s disease. *Exp. Neurol.* [doi:10.1006/exnr.2000.7624](https://doi.org/10.1006/exnr.2000.7624).
- ¹⁴⁹ McRitchie, D.A., Cartwright, H.R., Halliday, G.M., 1997. Specific A10 dopaminergic nuclei in the midbrain degenerate in Parkinson’s disease. *Exp. Neurol.* [doi:10.1006/exnr.1997.6418](https://doi.org/10.1006/exnr.1997.6418).
- ¹⁵⁰ Aransay, A., Rodriguez-Lopez, C., Garcia-Amado, M., Clasca, F., Prensa, L., 2015. Long-range projection neurons of the mouse ventral tegmental area: a single-cell axon tracing analysis. *Front. Neuroanat.* [doi:10.3389/fnana.2015.00059](https://doi.org/10.3389/fnana.2015.00059).
- ¹⁵¹ Rouault TA. Iron metabolism in the CNS: implications for neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurosci.* 2013 Aug;14(8):551-64.
- ¹⁵² Guan X, Min X, Gu Q, et al. Regionally progressive accumulation of iron in Parkinson's disease as measured by quantitative susceptibility mapping. [J]. *Nmr in Biomedicine*, 2017, 30(4).
- ¹⁵³ Iron metabolism in the CNS: implications for neurodegenerative diseases. Tracey A. Rouault. *Nature Reviews Neuroscience* volume 14, pages 551-564.
- ¹⁵⁴ Putative neurotransmitters in the red nucleus and their involvement in postlesion adaptive mechanisms André Nieoullon, Ghislaine Vuillon Cacciuttolo, Nicole Dusticier, Lydia Kerkérian, Daniel Andre, Olivier Bosler.
- ¹⁵⁵ Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Leitlinien zum idiopathischen Parkinson-Syndrom.
- ¹⁵⁶ Martin-Bastida A, Lao-Kaim NP, Loane C, Politis M, Roussakis AA, Valle-Guzman N, Kefalopoulou Z, Paul-Visse G, Widner H, Xing Y, Schwarz ST, Auer DP, Foltynie T, Barker RA, Piccini P. Motor associations of iron accumulation in deep grey matter nuclei in Parkinson’s disease: a cross-sectional study of iron-related magnetic resonance imaging susceptibility. *Eur J Neurol.* 2017 Feb;24(2):357-365; [doi: 10.1111/ene.13208](https://doi.org/10.1111/ene.13208). Epub 2016 Dec 16.
- ¹⁵⁷ Guan X, Xuan M, Gu Q, Xu X, Huang P, Wang N, Shen Z, Xu J, Luo W, Zahng M. Influence of regional iron on the motor impairments of Parkinson’s disease: A quantitative susceptibility mapping study. *Journal of magnetic resonance imaging.* 2017 May;45(5):1335-1342; [doi: 10.1002/jmri.25434](https://doi.org/10.1002/jmri.25434). Epub 2016 Aug 22.
- ¹⁵⁸ Alves G, Larsen JP, Emre M, Wentzel-Larsen T, Aarsland D. Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson’s disease. [J]. *Mov Disord* 2006; 21:1123-30.

-
- ¹⁵⁹ Li DTH, Hui ES, Chan Q, Yao N, Chua SE, McAlonan GM, Pang SYY, Ho SL, Mak HKF. Quantitative susceptibility mapping as an indicator of subcortical and limbic iron abnormality in Parkinson's disease with dementia. *NeuroImage: Clinical*. 2018 Jul 27; 20:365-373. doi: 10.1016/j.nicl.2018.07.028.
- ¹⁶⁰ Guan X, Min X, Gu Q, et al. Regionally progressive accumulation of iron in Parkinson's disease as measured by quantitative susceptibility mapping. [J]. *Nmr in Biomedicine*, 2017, 30(4).
- ¹⁶¹ Kaufmann H, Nahm K, Purohit D, Wolfe D. Autonomic failure as the initial presentation of Parkinson disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2004; Sep 28;63(6):1093-5.
- ¹⁶² Shin C, Lee S, Lee JY, Rhim JH, Park SW. Non-Motor Symptom Burdens Are Not Associated with Iron Accumulation in Early Parkinson's Disease: a Quantitative Susceptibility Mapping Study. *J Korean Med Sci*. 2018 Mar 26;33(13): e96. doi: 10.3346/jkms.2018.33. e 96.
- ¹⁶³ Li DTH, Hui ES, Chan Q, Yao N, Chua SE, McAlonan GM, Pang SYY, Ho SL, Mak HKF. Quantitative susceptibility mapping as an indicator of subcortical and limbic iron abnormality in Parkinson's disease with dementia. *NeuroImage: Clinical*. 2018 Jul 27; 20:365-373. doi: 10.1016/j.nicl.2018.07.028.
- ¹⁶⁴ Aarsland D, Beyer MK, Kurz MW. Dementia in Parkinson's disease. *Curr. Opin. Neurol*. 2008; 21:676–682.
- ¹⁶⁵ Kalaitzakis M.E., Christian L.M., Moran L.B., Graeber M.B., Pearce R.K., Gentleman S.M. Dementia and visual hallucinations associated with limbic pathology in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord*. 2009; 15:196–204.
- ¹⁶⁶ Brar S, Henderson D, Schenck J, Zimmerman EA. Iron Accumulation in the Substantia Nigra of Patients with Alzheimer Disease and Parkinsonism. *Arch Neurol*. 2009;66(3):371-374; doi:10.1001/archneurol.2008.586.
- ¹⁶⁷ Liu Z, Shen H, Lian T, et al. Iron deposition in substantia nigra: abnormal iron metabolism, neuroinflammatory mechanism and clinical relevance. *Sci Rep*. 2017; 7, 14973; doi: 10.1038/s41598-017-14721-1.

7. Abkürzungsverzeichnis

AC	vordere Hirnkommissur (Commissura anterior)
B ₀	Hauptmagnetfeldes
CLi	Kaudaler linearer Kern
DNA	Desoxyribonukleinsäure
FDR	False Discovery Rate Algorithms
FLAIR	Fluid-attenuated Inversion Recovery
FLASH	Fast Low Angle Shot
FSL-BET	FMRIB's Software Library-Brain Extraction Tool
GABA	Gamma-Aminobutyric acid (Gamma-Aminobuttersäure)
GRE	Gradient Echo- (Sequenz)
H ⁺	Wasserstoffproton
HF Impulse	Hochfrequenz-Impulse
IF	Interfaszikulärer Kern
IPS	idiopathisches Parkinsonsyndrom
IR	Inversion- Recovery
L-Dopa	L-3,4-Dihydroxyphenylalanin
MB	Midbrain (Mittelhirn)
MoCA	Montreal- Cognitive- Assessment
MP-RAGE	Magnetization- prepared rapid Gradient Echo
MRT	Magnetresonanztomographie
MPTP	1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridin
Mz	Längsmagnetisierung
NBIA	Neurodegeneration mit Eisenablagerung im Gehirn
NMS-Scale	Non-Motor Symptoms Scale (for Parkinson's Disease)
NPP	Nucleus parabrachialis pigmentosus (= PBP)
OHDA	6-Hydroxydopamin
PaP	Parapeduncularer Kern
PBP	Nucleus parabrachialis pigmentosus (parabrachiale Pigmentierungskern)
PC	Commissura posterior (hintere Hirnkommissur)
PN	Paranigraler Kern
QSM	Quantitative Susceptibility Mapping
RBD	Rapid Eye Movement-Schlaf-Verhaltensstörung
REM	Rapid Eye Movement

RLi	Rostraler linearer Kern
RLS	Restless-Legs-Syndrom
RN	Red nucleus (Nucleus ruber, roter Kern)
RNA	Ribonukleinsäure
R2*	Transversale Relaxationsrate
SD	Standard Deviation
SDI	Superfast Dipole Algorithm
SN	Substantia nigra
SNc	Substantia nigra pars compacta
SNr	Substantia nigra pars reticulata
T1	Zeitkonstante der Längsrelaxation
T2	Zeitkonstante der Querrelaxation
T2*	T2-Relaxationsphase
TE	Echozeit
TGV	Total Generalized Variation
TR	Repetitionszeit
TRE	Target Registration Errors
U	Spannung
UPDRS-MDS	Unified Parkinson Disease Rating Scale von Movement Disorder Society
VBA	Voxelbasierte Analyse
VTA	Ventral Tegmental Area (ventrale tegmentale Region)
rVTA	Rostral Tegmental Area
ZNS	Zentralnervensystem
ω	Larmorfrequenz

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Verwendete MRT-Sequenzen und ihre Parameter.....	27
Tabelle 2 - Verwendete Tools zur MRT-Signalverarbeitung und Generierung eines MRT-Atlas mit Eisenkartierung	28
Tabelle 3 - Alter und Geschlecht der Probanden.....	32
Tabelle 4 - Erkrankungsdauer und Ausprägung der motorischen Symptome gemessen anhand der UPRDS-MDS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale- Movement Disorder Society) Teil 3 und Hoehn & Yahr Skala.....	33
Tabelle 5 - Morbus Parkinson-Manifestationssubtypen.....	33
Tabelle 6 - Dominante Seite der motorischen Morbus Parkinson-Symptome	33
Tabelle 7 – Eisenkonzentration in Gesunden versus IPS Patienten.	36
Tabelle 8 – Eisenkonzentration und Krankheitsdauer.....	38
Tabelle 9 – Eisenkonzentration versus Ausprägung der motorischen Parkinsonsymptomen.....	39
Tabelle 10 – Eisenkonzentration innerhalb der IPS-Subtypen.....	39
Tabelle 11 – Eisenkonzentration versus nicht-motorische IPS-Symptome.....	40

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Neuropathologische Einteilung und Abfolge der Parkinson Symptome nach Braak (Quelle: Braak 2002).....	10
Abbildung 2 – Funktionelle Organisation der Basalganglien	11
Abbildung 3 - Affektion der Basalganglien-Schleife bei Morbus Parkinson.....	11
Abbildung 4 - Faktoren und Mechanismen in der Ätiologie des IPS (eigene Darstellung basiert auf Referenzen).....	13
Abbildung 5 - Herstellung der MRT-Atlas und Eisenkartierung in Mittelhirnregion....	29
Abbildung 6 und 7 - Verteilungsmuster der motorischen Manifestationssubtypen von IPS und ihrer dominanten Seite.....	34
Abbildung 8 und 9 - Verteilungsmuster der nicht-motorischen Symptome Hyposmie und Obstipation.....	34
Abbildung 10 und 11 - Verteilungsmuster der nicht-motorischen Symptome Schlafstörung und kognitive Defizite.	35
Abbildung 12 - VBA-Analyse mit signifikant erhöhten Eisenablagerungen in IPS-Patienten	37
Abbildung 13 - Montreal Cognitive Assessment	72

10. Anhang

10.1. Montreal Cognitive Assessment¹²⁴

NAME : _____
 Ausbildung : _____
 Geschlecht : _____ Geburtsdatum : _____
 DATUM : _____

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)

VISUOSPATIAL / EXEKUTIV							PUNKTE
		Würfel nachzeichnen	Eine Uhr zeichnen (Zehn nach elf) (3 Punkte)				
<input type="checkbox"/> Ende <input type="checkbox"/> Beginn	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
							___/5
BENENNEN							
							___/3
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>			
GEDÄCHTNIS							
Wortliste vorlesen, wiederholen lassen. 2 Durchgänge. Nach 5 Minuten überprüfen (s.u.)		GESICHT	SAMT	KIRCHE	TULPE	ROT	Keine Punkte
		1. Versuch	[]	[]	[]	[]	
		2. Versuch	[]	[]	[]	[]	
AUFMERKSAMKEIT							
Zahlenliste vorlesen (1 Zahl/ Sek.)		In der vorgegebenen Reihenfolge wiederholen [] 2 1 8 5 4 Rückwärts wiederholen [] 7 4 2					___/2
Buchstabenliste vorlesen (1 Buchst./Sek.). Patient soll bei jedem Buchstaben „A“ mit der Hand klopfen. Keine Punkte bei 2 oder mehr Fehlern		[] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB					___/1
Fortlaufendes Abziehen von 7, mit 100 anfangen [] 93		[] 86	[] 79	[] 72	[] 65	4 oder 5 korrekte Ergebnisse 3 P., 2 oder 3 korrekt 2 P., 1 korrekt 1 P., 0 korrekt 0 P.	
		[]	[]	[]	[]	[]	___/3
SPRACHE							
Wiederholen: „Ich weiß lediglich, dass Hans heute an der Reihe ist zu helfen.“ [] „Die Katze versteckte sich immer unter der Couch, wenn die Hunde im Zimmer waren.“ []							___/2
Möglichst viele Wörter in einer Minute benennen, die mit dem Buchstaben F beginnen [] _____ (N ≥ 11 Wörter)							___/1
ABSTRAKTION							
Gemeinsamkeit von z.B. Banane und Apfelsine = Frucht [] Eisenbahn - Fahrrad [] Uhr - Lineal []							___/2
ERINNERUNG							
Worte erinnern OHNE HINWEIS		GESICHT	SAMT	KIRCHE	TULPE	ROT	Punkte nur bei richtigem Nennen OHNE Hinweis
		[]	[]	[]	[]	[]	___/5
Optional Hinweis zu Kategorie Mehrfachauswahl		[]	[]	[]	[]	[]	
ORIENTIERUNG							
[] Datum [] Monat [] Jahr [] Wochentag [] Ort [] Stadt							___/6
© Z Nasreddine MD Version 7, Nov. 2004 deutsche Übersetzung: SH Bartsch, SG Zipper		Normal ≥ 26 / 30			TOTAL ___/30 + 1 Punkt wenn ≤ 12 Jahre Ausbildung		
www.mocatest.org Untersucher: _____							

Abbildung 13 - Montreal Cognitive Assessment¹²⁴

10.2. UPDRS- MDS – Unified Parkinson Disease Rating Scale-Movement Disorder Society¹²³

Teil I: Erfahrungen des täglichen Lebens

Der Teil I setzt die Interaktion Arzt- Patient oder Arzt- Pflegeperson voraus.
--

Intellektuelle Einschränkung

0. keine

1. leicht. Vergesslichkeit mit teilweiser Erinnerung an Ereignisse und keine anderweitigen Schwierigkeiten
2. mäßiger Gedächtnisverlust mit Desorientierung und mäßigen und mäßigen Schwierigkeiten beim Meistern komplexer Probleme. Leichte, aber definitive Einschränkung zu Hause mit der Notwendigkeit einer gelegentlichen Hilfe
3. Schwerer Gedächtnisverlust mit zeitlicher und häufig örtlicher Desorientierung. Schwere Einschränkung bei der Bewältigung von Problemen
4. Schwerer Gedächtnisverlust, Orientierung nur zur Person erhalten. Kann keine Urteile fällen und keine Probleme lösen. Benötigt bei der persönlichen Pflege viel Hilfe. Kann nicht mehr alleine gelassen werden.

Denkstörungen (als Folge von Demenz oder Medikamenten- Intoxikationen)

0. keine

1. lebhafte Träume
2. "gutartige" Halluzinationen mit erhaltener Einsicht
3. gelegentliche bis häufige Halluzinationen und Wahnvorstellungen; keine Einsicht; könnte sich störend auf die täglichen Aktivitäten auswirken
4. persistierende Halluzinationen, Wahnvorstellungen oder floride Psychose. Kann sich nicht selbst versorgen

Depression

0. nicht vorhanden

1. zeitweise Traurigkeit oder Schuldgefühl stärker als normal, niemals Tage oder Wochen anhaltend
2. anhaltende Depression (1 Woche oder länger)

3. anhaltende Depression mit vegetativen Symptomen (Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Verlust des Interesses)
4. anhaltende Depression mit vegetativen Symptomen und Selbstmordgedanken oder -absichten

Angst

0. normal: Keine Angstgefühle
1. angedeutet vorhanden: Angstgefühle vorhanden, die jeweils nicht länger als einen Tag andauern. Keine Beeinträchtigung der Fähigkeiten des Patienten, normale Aktivitäten und soziale Interaktionen zu verrichten
- 2 leicht ausgeprägt: Angstgefühle jeweils über mehr als einen Tag andauernd, aber ohne Beeinträchtigung der normalen Aktivitäten oder sozialen Interaktionen.
- 3.mäßig ausgeprägt: Angstgefühle interferieren mit der Fähigkeit des Patienten, normale Aktivitäten oder soziale Interaktionen zu verrichten, ohne ihn vollständig daran zu hindern
4. schwer ausgeprägt: Angstgefühle verhindern normale Alltagsaktivitäten und soziale Interaktionen des Patienten zu verrichten.

Motivation/Initiative

0. normal
1. weniger energisch als sonst; stärker passiv
2. fehlende Initiative oder Desinteresse an nicht routinemäßigen Aktivitäten
3. fehlende Initiative oder Desinteresse an täglichen (routinemäßigen) Aktivitäten
4. in sich gekehrt, völliges Fehlen von Motivation

Schlafstörung

0. normal: Keine Probleme
- 1 angedeutet vorhanden: Schlafprobleme sind vorhanden, erzeugen aber in der Regel keine Probleme, die Nacht durchzuschlafen
2. leicht ausgeprägt: Schlafprobleme führen meist zu gewissen Schwierigkeiten, die Nacht durchzuschlafen
3. mäßig ausgeprägt: Schlafprobleme führen zu erheblichen Schwierigkeiten, die Nacht durchzuschlafen. Ich kann aber dennoch in der Regel für mehr als die Hälfte der Nacht schlafen

4. schwer ausgeprägt: Den Großteil der Nacht schlafe ich nicht. 1.8 Tagesschläfrigkeit
Hatten Sie in der vergangenen

Tagesschläfrigkeit

0. normal: Keine Tagesschläfrigkeit

1. angedeutet vorhanden: Tagesschläfrigkeit kommt vor, aber ich schaffe es, wach zu bleiben

2. leicht ausgeprägt: Ich schlafe manchmal ein, wenn ich alleine bin und mich entspanne, zum Beispiel beim Lesen oder Fernsehen

3. mäßig ausgeprägt: Ich schlafe manchmal zu unpassenden Zeitpunkten ein, zum Beispiel bei Mahlzeiten oder im Gespräch mit anderen Personen

4. schwer ausgeprägt: Ich schlafe oft zu unpassenden Zeitpunkten ein, zum Beispiel bei Mahlzeiten oder im Gespräch mit anderen Menschen.

Schmerz und andere Empfindungen

0. normal: Keine unangenehmen Empfindungen

1. angedeutet vorhanden: Ich habe diese Empfindungen, aber ich kann ohne Schwierigkeiten meine Tätigkeiten erledigen und mit anderen Personen zusammen sein

2. leicht ausgeprägt. Diese Empfindungen bereiten mir gewisse Probleme, wenn ich meine Tätigkeiten erledige oder mit anderen Menschen zusammen bin

3. mäßig ausgeprägt: Diese Empfindungen verursachen erhebliche Probleme, halten mich aber nicht davon ab, meine Tätigkeiten zu erledigen oder mit anderen Menschen zusammen zu sein

4. schwer ausgeprägt: Diese Empfindungen halten mich davon ab, meine Tätigkeiten zu erledigen oder mit anderen Menschen zusammen zu sein

Blasenstörungen

0. normal: Keine Probleme bei der Kontrolle des Wasserlassens

1. angedeutet vorhanden: Ich muss oft oder dringend Wasser lassen. Diese Probleme erzeugen aber keine Schwierigkeiten bei meinen täglichen Aktivitäten

2. leicht ausgeprägt: Die Blasenstörungen erzeugen gewisse Schwierigkeiten in meinen täglichen Aktivitäten. Ich habe aber keinen unwillkürlichen Harnverlust

3. mäßig ausgeprägt: Die Blasenstörungen verursachen erhebliche Schwierigkeiten in meinen täglichen Aktivitäten, es kommt auch zum unwillkürlichen Harnverlust

4. schwer ausgeprägt: Ich habe keine Kontrolle über meine Blase und benötige Einlagen oder trage einen Blasenkatheter

Obstipation

0. normal: Keine Verstopfung

1. angedeutet vorhanden: Ich leide unter Verstopfung, der Stuhlgang erfordert besondere Anstrengungen. Dieses Problem beeinträchtigt mich aber nicht bei meinen Aktivitäten oder mein Wohlbefinden

2. leicht ausgeprägt: Die Verstopfung erzeugt gewisse Beschwerden, meine Tätigkeiten zu erledigen oder bezüglich meines Wohlbefindens

3. mäßig ausgeprägt: Die Verstopfung erzeugt erhebliche Beschwerden, meine Tätigkeiten zu erledigen oder bezüglich meines Wohlbefindens. Insgesamt verhindert sie jedoch nicht, meine Tätigkeiten erledigen

4. schwer ausgeprägt: Ich benötige meist fremde physische Hilfe bei meinem Stuhlgang

Schwindelgefühl im Stehen

0. normal: Keine Benommenheit oder Schwindelgefühle

1. angedeutet vorhanden: Benommenheit oder Schwindelgefühle treten auf, sie beeinträchtigen mich aber nicht bei meinen Tätigkeiten

2. leicht ausgeprägt: Bei Benommenheit oder Schwindelgefühlen muss ich mich manchmal abstützen, ich muss mich aber nicht setzen oder hinlegen

3. mäßig ausgeprägt: Bei Benommenheit oder Schwindelgefühlen muss ich mich setzen oder hinlegen, um einer Ohnmacht oder Stürzen vorzubeugen

4. schwer ausgeprägt: Benommenheit oder Schwindelgefühle führen zu Ohnmacht oder Stürzen.

Mattigkeit

0. normal: Keine Mattigkeit empfunden

1. angedeutet vorhanden: Die Mattigkeit besteht, diese verursacht aber keine Beschwerden, meine Tätigkeiten zu erledigen oder mit anderen Menschen zusammen sein

2. leicht ausgeprägt: Die Mattigkeit verursacht gewisse Beschwerden, meine Tätigkeiten zu erledigen oder mit anderen Menschen zusammen sein

3. mäßig ausgeprägt: Die Mattigkeit verursacht erhebliche Beschwerden, meine Tätigkeiten zu erledigen oder mit anderen Menschen zusammen zu sein. Insgesamt verhindert sie jedoch nicht, meine Tätigkeiten erledigen
4. schwer ausgeprägt: Die Mattigkeit verhindert es, meine Tätigkeiten zu erledigen oder mit anderen Menschen zusammen zu sein

Teil II: motorische Aspekte bei Erfahrungen des täglichen Lebens

Hier füllt der Patient/ Pflegeperson den Fragebogen unabhängig vom Untersucher aus. Der Fragebogen bezieht sich hauptsächlich auf motorische Aspekte des täglichen Lebens.

Sprache

0. Normal.
1. Leicht beeinträchtigt. Keine Verständigungsschwierigkeiten.
2. Mäßig beeinträchtigt. Wird bisweilen gebeten, etwas zu wiederholen.
3. Stark beeinträchtigt. Wird häufig gebeten, etwas zu wiederholen.
4. Meistens unverständlich.

Speichelsekretion

0. Normal.
1. Gering, aber eindeutig vermehrter Speichel im Mund; nachts gelegentlich Speichelaustritt.
2. Mäßig vermehrte Speichelsekretion; eventuell minimaler Speichelaustritt.
3. Deutlich vermehrte Speichelsekretion mit leichtem Speichelaustritt.
4. Ausgeprägter Speichelaustritt, muss ständig Papiertuch oder Taschentuch benutzen.

Schlucken

0. Normal.
1. Seltenes Würgen/Verschlucken.
2. Gelegentliches Würgen/Verschlucken.
3. Weiche Nahrung erforderlich.
4. Ernährung über Magensonde oder Gastrostomie erforderlich.

Handschrift

0. Normal.
1. Etwas langsam oder klein.
2. Mäßig langsam oder klein; sämtliche Wörter leserlich.
3. Stark beeinträchtigt; nicht alle Wörter leserlich.
4. Die Mehrzahl der Wörter ist unleserlich.

Speisen schneiden und mit Utensilien umgehen

0. Normal.
1. Etwas langsam und unbeholfen, aber keine Hilfe erforderlich.
2. Kann die meisten Speisen schneiden, jedoch unbeholfen und langsam; etwas Hilfe erforderlich.
3. Speisen müssen von jemandem geschnitten werden, kann aber noch langsam essen.
4. Muss gefüttert werden.

Anziehen

0. Normal.
1. Etwas langsam, aber keine Hilfe erforderlich.
2. Gelegentliche Hilfe beim Knöpfen, beim Schlüpfen in die Ärmel.
3. Beträchtliche Hilfe erforderlich, kann aber manches alleine schaffen.
4. Hilflos.

Hygiene

0. Normal.
1. Etwas langsam, aber keine Hilfe erforderlich.
2. Braucht beim Duschen und Baden Hilfe; oder bei Körperpflege sehr langsam.
3. Braucht beim Waschen, Zähnebürsten, Haarekämmen und beim Gang auf die Toilette Hilfe.
4. Foley-Katheter oder andere mechanische Hilfsmittel.

Umdrehen im Bett und Bettwäsche zurechtziehen

0. Normal.
1. Etwas langsam und unbeholfen, benötigt aber keine Hilfe.
2. Kann sich alleine, jedoch unter großen Schwierigkeiten, herumdrehen und die

Bettwäsche zurechtziehen.

3. Beginnt, kann sich aber nicht alleine im Bett umdrehen oder die Bettwäsche zurechtziehen.

4. Hilflos.

Fallen (unabhängig von Starre)

0. Kein.

1. Seltenes Fallen.

2. Gelegentliches Fallen, weniger als einmal pro Tag.

3. Fällt durchschnittlich einmal pro Tag.

4. Fällt häufiger als einmal pro Tag.

Erstarren beim Gehen

0. Kein.

1. Seltenes Erstarren beim Gehen; eventuell verzögerter Start

2. Gelegentliches Erstarren beim Gehen.

3. Regelmäßiges Erstarren. Gelegentliches Fallen nach Erstarren.

4. Häufiges Fallen nach Erstarren.

Laufen

0. Normal.

1. Leichte Schwierigkeiten. Eventuell fehlendes Mitschwingen der Arme, eventuell Neigung das Bein nachzuziehen.

2. Mäßige Schwierigkeiten, benötigt jedoch wenig oder keine Hilfe.

3. Schwere Gehstörung, benötigt Hilfe.

4. Kann selbst mit Hilfe nicht mehr gehen.

Tremor

0. Keiner.

1. Leicht und selten auftretend.

2. Mäßig; für den Patienten lästig.

3. Stark, bei zahlreichen Aktivitäten hinderlich.

4. Ausgeprägt; bei den meisten Aktivitäten hinderlich.

Sensorische Beschwerden infolge von Parkinsonismus

0. Keine.
1. Gelegentliches Taubheitsgefühl, Kribbeln oder leichte Schmerzen.
2. Häufiges Taubheitsgefühl, Kribbeln oder Schmerzen, nicht störend.
3. Häufig schmerzhaft empfundene Empfindungen.
4. Unerträgliche Schmerzen.

Teil III: motorische Untersuchung
--

Freies Sprechen

0. normal: Überhaupt nicht (Keine Probleme)
1. angedeutet vorhanden: Meine Sprache ist leise, undeutlich oder ungleichmäßig, andere Personen müssen mich jedoch nicht um eine Wiederholung bitten
2. leicht ausgeprägt: Meine Sprache veranlasst andere Personen, mich gelegentlich, aber nicht täglich, um eine Wiederholung zu bitten
3. mäßig ausgeprägt: Meine Sprache ist so unverständlich, dass andere Personen mich jeden Tag bitten müssen, das Gesagte noch einmal zu wiederholen, obwohl das meiste verstanden wird
4. schwer ausgeprägt: Ich spreche meistens bzw. immer so undeutlich, dass ich nicht verstanden werde

Gesichtsausdruck

0. Normal: Normaler Gesichtsausdruck
1. angedeutet vorhanden: Minimaler maskenhafter Gesichtsausdruck, der sich nur durch die reduzierte Frequenz des Augenblinzeln manifestiert
2. leicht ausgeprägt: Zusätzlich zu der reduzierten Frequenz des Augenblinzeln zeigt sich ein maskenhafter Gesichtsausdruck auch im unteren Teil des Gesichts mit spärlichen Bewegungen im Mundbereich, wie etwa weniger spontanes Lächeln. Der Mund steht jedoch nicht offen
3. mäßig ausgeprägt: Maskenhafter Gesichtsausdruck mit zeitweise geöffnetem Mund, wenn nicht gesprochen wird
4. Maskenhafter Gesichtsausdruck mit überwiegend geöffnetem Mund, wenn nicht gesprochen wird.

Rigor

0. kein Rigor
1. Rigor nur durch Fazilitation
2. Rigor ohne Fazilitation vorhanden aber der ganze Bewegungsumfang wird problemlos erreicht
3. Rigor ohne Fazilitation vorhanden, der ganze Bewegungsumfang wird nur mit Mühe erreicht
4. Rigor ohne Fazilitation vorhanden, der ganze Bewegungsumfang wird nicht erreicht

Fingertippen

0. normal.
1. a) der reguläre Rhythmus wird durch eine oder zwei Pausen unterbrochen, b) die Bewegungsgeschwindigkeit ist leicht erniedrigt, c) die Bewegungsamplitude wird kleiner am Ende der Übungssequenz
2. a) 3 bis 5 Pausen während des Tippens, b) Bewegungsgeschwindigkeit ist erniedrigt, c) Bewegungsamplitude wird kleiner in der Mitte der Übungssequenz
3. a) mehr als 5 Pausen während des Tippens oder mindestens eine lange Pause (Freezing) im Laufe der Bewegungen, b) mäßige Bewegungsgeschwindigkeit, c) die Bewegungsamplitude wird kleiner schon nach dem ersten Fingertippen
4. der Patient kann nicht/ kann sehr schlecht die Bewegungen durchführen, weil die Geschwindigkeit extrem niedrig ist, die Pausen extrem lang/ häufig sind und die Bewegungsamplitude stark herabgesetzt ist

Handbewegungen

0. normal
1. a) der reguläre Rhythmus wird durch eine oder zwei Pausen unterbrochen, b) die Bewegungsgeschwindigkeit ist leicht erniedrigt, c) die Bewegungsamplitude wird kleiner am Ende der Übungssequenz
2. a) 3 bis 5 Pausen im Laufe der Bewegung, b) Bewegungsgeschwindigkeit ist erniedrigt, c) Bewegungsamplitude wird kleiner in der Mitte der Übungssequenz
3. a) mehr als 5 Pausen im Laufe der Bewegung oder mindestens eine lange Pause (Freezing) im Laufe der Bewegungen, b) mäßige Bewegungsgeschwindigkeit, c) die Bewegungsamplitude wird kleiner schon nach der ersten Übungssequenz

4. der Patient kann nicht/ kann sehr schlecht die Bewegungen durchführen, weil die Geschwindigkeit extrem niedrig ist, die Pausen extrem lang/ häufig sind und die Bewegungsamplitude stark herabgesetzt ist

Pronation und Supination der Hände

0. normal

1. a) der reguläre Rhythmus wird durch eine oder zwei Pausen unterbrochen, b) die Bewegungsgeschwindigkeit ist leicht erniedrigt, c) die Bewegungsamplitude wird kleiner am Ende der Übungssequenz

2. a) 3 bis 5 Pausen im Lauf der Bewegung, b) Bewegungsgeschwindigkeit ist erniedrigt, c) Bewegungsamplitude wird kleiner in der Mitte der Übungssequenz

3. a) mehr als 5 Pausen im Laufe der Bewegung oder mindestens eine lange Pause (Freezing) im Laufe der Bewegungen, b) mäßige Bewegungsgeschwindigkeit, c) die Bewegungsamplitude wird kleiner schon nach der ersten Bewegungssequenz

4. der Patient kann nicht/ kann sehr schlecht die Bewegungen durchführen, weil die Geschwindigkeit extrem niedrig ist, die Pausen extrem lang/ häufig sind und die Bewegungsamplitude stark herabgesetzt ist

Zehentippen

0. normal

1. a) der reguläre Rhythmus wird durch eine oder zwei Pausen unterbrochen, b) die Bewegungsgeschwindigkeit ist leicht erniedrigt, c) die Bewegungsamplitude wird kleiner am Ende der Übungssequenz

2. a) 3 bis 5 Pausen im Lauf der Bewegung, b) Bewegungsgeschwindigkeit ist erniedrigt, c) Bewegungsamplitude wird kleiner in der Mitte der Übungssequenz

3. a) mehr als 5 Pausen im Laufe der Bewegung oder mindestens eine lange Pause (Freezing) im Laufe der Bewegungen, b) mäßige Bewegungsgeschwindigkeit, c) die Bewegungsamplitude wird kleiner schon nach der ersten Bewegungssequenz

4. der Patient kann nicht/ kann sehr schlecht die Bewegungen durchführen, weil die Geschwindigkeit extrem niedrig ist, die Pausen extrem lang/ häufig sind und die Bewegungsamplitude stark herabgesetzt ist

Agilität der Beine

0. normal

1. a) der reguläre Rhythmus wird durch eine oder zwei Pausen unterbrochen, b) die Bewegungsgeschwindigkeit ist leicht erniedrigt, c) die Bewegungsamplitude wird kleiner am Ende der Übungssequenz
2. a) 3 bis 5 Pausen im Lauf der Bewegung, b) Bewegungsgeschwindigkeit ist erniedrigt, c) Bewegungsamplitude wird kleiner in der Mitte der Übungssequenz
3. a) mehr als 5 Pausen im Laufe der Bewegung oder mindestens eine lange Pause (Freezing) im Laufe der Bewegungen, b) mäßige Bewegungsgeschwindigkeit, c) die Bewegungsamplitude wird kleiner schon nach der ersten Bewegungssequenz
4. der Patient kann nicht/ kann sehr schlecht die Bewegungen durchführen, weil die Geschwindigkeit extrem niedrig ist, die Pausen extrem lang/ häufig sind und die Bewegungsamplitude stark herabgesetzt ist

Aufstehen vom Stuhl

0. normal, fähig vom Stuhl aufzustehen, schnell und ohne Verzögerung

1. steht langsamer auf als normal oder braucht mehr als einen Versuch dafür oder muss nach vorne rutschen um aufstehen zu können. Der Patient stützt sich nicht an die Armlehnen um aufzustehen
2. stützt die Arme an die Armlehnen um aufzustehen, steht aber ohne Schwierigkeiten auf
3. muss sich an die Armlehnen stützen, neigt aber zum Zurückfallen oder muss mehr als einen Versuch unternehmen um aufstehen zu können, kann aber ohne Hilfe aufstehen
4. nicht fähig ohne Hilfe vom Stuhl aufzustehen

Gang

0. normal

1. Starrung (Freezing) mit nur einer Pause bei Starten, bei Umdrehen oder bei Gehen durch Türe. Dann macht der Patient aber problemlos weiter, ohne Starrung während des geradeaus Gehen
2. Starrung mit mehr als eine Pause bei Starten, bei Umdrehen und Gehen durch Türe. Dann macht der Patient aber problemlos weiter, ohne Starrung während des geradeaus Gehen
3. einmal Starren während des geradeaus Gehens
4. mehrmals Starren während des geradeaus Gehens

Posturale Stabilität

0. normal, der Patient erreicht mit einem oder mit zwei Schritten das Gleichgewicht wieder
1. 3 bis 5 Schritte sind notwendig um die Haltung auszugleichen, das Gleichgewicht wird aber ohne fremde Hilfe erreicht
2. mehr als 5 Schritte sind notwendig um die Haltung auszugleichen, das Gleichgewicht wird aber ohne fremde Hilfe erreicht
3. der Patient steht sicher zeigt aber keine posturale Antwort, der Patient fällt, wenn der Untersucher ihn nicht auffängt
4. Patient sehr instabil, neigt dazu das Gleichgewicht spontan oder durch ein leichtes Ziehen an den Schultern zu verlieren

Haltung

0. normal
1. steht nicht sehr gerade aber die Haltung könnte für eine Person in seinem Alter normal sein
2. definitive Flexion, Skoliose oder Seitenneigung. Der Patient kann aber eine korrekte Haltung einnehmen, wenn er dazu aufgefordert wird
3. abgebaute Haltung, Skoliose oder Seitenneigung. Der Patient kann nicht eine korrekte Haltung einnehmen, wenn er danach gefragt wird
4. Flexion, Skoliose, Seitenneigung mit extrem abnormaler Haltung

Globale Spontaneität der Bewegung (Bradykinesie des Körpers)

0. normal
1. minimal pauschale Langsamkeit und Armut von spontanen Bewegungen
2. mild pauschale Langsamkeit und Armut von spontanen Bewegungen
3. mäßig pauschale Langsamkeit und Armut von spontanen Bewegungen
4. stark pauschale Langsamkeit und Armut von spontanen Bewegungen

Posturaler Tremor der Hände

0. kein Tremor
1. Tremoramplitude kleiner als 1 cm
2. Tremoramplitude größer als 1 cm und kleiner als 3 cm
3. Tremoramplitude größer als 3 cm und kleiner als 10 cm

4. Tremoramplitude größer als 10 cm

Kinetischer Tremor der Hände

0. kein Tremor

1. Tremoramplitude kleiner als 1 cm

2. Tremoramplitude größer als 1 cm und kleiner als 3 cm

3. Tremoramplitude größer als 3 cm und kleiner als 10 cm

4. Tremoramplitude größer als 10 cm

Amplitude des Ruhetremors (obere und untere Extremität sowie Lippen und Kiefer)

0. kein Tremor

1. Tremoramplitude kleiner als 1 cm

2. Tremoramplitude größer als 1 cm und kleiner als 3 cm

3. Tremoramplitude größer als 3 cm und kleiner als 10 cm

4. Tremoramplitude größer als 10 cm

Für die Lippen und Kiefer ist eine andere Skala zu benutzen.

0. kein Tremor

1. Tremoramplitude kleiner als 1 cm

2. Tremoramplitude größer als 1 cm und kleiner als 2 cm

3. Tremoramplitude größer als 2 cm und kleiner als 3 cm

4. Tremoramplitude größer als 3 cm

Beständigkeit des Ruhetremors

0. kein Tremor

1. Tremor anwesend in < 25 % der Untersuchungszeit

2. Tremor anwesend in 26-50 % der Untersuchungszeit

3. Tremor anwesend in 51-75 % der Untersuchungszeit

4. Tremor anwesend in > 75 % der Untersuchungszeit

Teil IV: motorische Komplikationen

Dyskinesien

0. Normal: Keine Dyskinesien

1. Angedeutet vorhanden: $\leq 25\%$ der Wachzeit tagsüber
2. Leicht ausgeprägt: 26-50% der Wachzeit tagsüber
3. Mäßig ausgeprägt: 51-75% der Wachzeit tagsüber
4. Schwer ausgeprägt: $> 75\%$ der Wachzeit tagsüber

Funktionelle Beeinträchtigung durch die Dyskinesien

0. Normal: Keine Dyskinesien oder keine Beeinträchtigung der Aktivitäten oder sozialen Interaktionen durch Dyskinesien

1. Angedeutet vorhanden: Dyskinesien beeinträchtigen wenige Aktivitäten, aber der Patient führt normalerweise alle Aktivitäten während der Dyskinesie-Perioden durch und nimmt an allen sozialen Interaktionen teil

2. Leicht ausgeprägt: Dyskinesien beeinträchtigen mehrere Aktivitäten, aber der Patient führt normalerweise alle Aktivitäten während der Dyskinesie-Perioden durch und nimmt an allen sozialen Interaktionen teil

3. Mäßig ausgeprägt: Dyskinesien beeinträchtigen die Aktivitäten soweit, dass der Patient während der Dyskinesie-Perioden gewisse Aktivitäten nicht durchführt oder nicht an sozialen Aktivitäten teilnimmt

4. Schwer ausgeprägt: Dyskinesien beeinträchtigen die Funktion soweit, dass der Patient während der Dyskinesie-Perioden die meisten Aktivitäten nicht durchführt oder an den meisten sozialen Interaktionen nicht teilnimmt

Dauer der Off-Phasen

0. Normal: Keine OFF-Zeit

1. Angedeutet vorhanden: $\leq 25\%$ der Wachzeit tagsüber

2. Leicht ausgeprägt: 26-50% der Wachzeit tagsüber

3. Mäßig ausgeprägt: 51-75% der Wachzeit tagsüber

4. Schwer ausgeprägt: $> 75\%$ der Wachzeit tagsüber

Funktionelle Beeinträchtigung durch Fluktuationen

0. Normal: Keine Fluktuationen oder keine Beeinträchtigung der Aktivitäten oder sozialen Interaktionen durch Fluktuationen

1. Angedeutet vorhanden: Fluktuationen beeinträchtigen einzelne Aktivitäten, aber der Patient führt trotzdem alle Aktivitäten während der OFF - Phase durch und nimmt an allen sozialen Interaktionen teil, die typischerweise in der ON - Phase stattfinden

2. Leicht ausgeprägt: Fluktuationen beeinträchtigen mehrere Aktivitäten, aber der Patient führt normalerweise alle Aktivitäten während der OFF-Phase durch und nimmt an allen sozialen Interaktionen teil, die typischerweise in der ON - Phase stattfinden

3. Mäßig ausgeprägt: Fluktuationen beeinträchtigen die Durchführung der Aktivitäten während der OFFPhase soweit, dass der Patient gewisse Aktivitäten nicht durchführt und an gewissen sozialen Interaktionen nicht teilnimmt, die typischerweise in der ON - Phase stattfinden

4. Schwer ausgeprägt: Fluktuationen beeinträchtigen die Funktion soweit, dass der Patient während der OFF-Phase die meisten Aktivitäten nicht durchführt oder an den meisten sozialen Interaktionen nicht teilnimmt, die typischerweise in der ON - Phase stattfinden

Komplexität der motorischen Fluktuationen

0. Normal: Keine motorischen Fluktuationen

1. Angedeutet vorhanden: OFF - Phasen sind immer oder fast immer vorhersehbar (>75%)

2. Leicht ausgeprägt: OFF - Phasen sind meistens vorhersehbar (51-75%)

3. Mäßig ausgeprägt: OFF - Phasen sind manchmal vorhersehbar (26-50%) 4: Schwer ausgeprägt: OFF - Phasen sind selten vorhersehbar ($\leq 25\%$)

4. Schwer ausgeprägt: OFF - Phasen sind selten vorhersehbar ($\leq 25\%$)

Schmerzhafte Off-Stadium Dystonie

0. Normal: Keine Dystonie oder keine OFF-Phase

1. Angedeutet vorhanden: $\leq 25\%$ der Zeit im OFF-Stadium

2. Leicht ausgeprägt: 26-50% der Zeit im OFF-Stadium

3. Mäßig ausgeprägt: 51-75% der Zeit im OFF-Stadium

4. Schwer ausgeprägt: > 75% der Zeit im OFF-Stadium

10.3. Hoehn & Yahr Skala¹³⁵

- Stadium 0** Keine Anzeichen der Erkrankung
- Stadium 1** Einseitige Erkrankung
- Stadium 1.5** Einseitige Erkrankung und Beteiligung der Körperachse
- Stadium 2** Beidseitige Erkrankung ohne Gleichgewichtsstörung
- Stadium 2.5** Leichte beidseitige Erkrankung mit Ausgleich beim Zugtest
- Stadium 3** Leichte bis mäßige beidseitige Erkrankung - es besteht eine leichte Haltungsinstabilität, der Patient ist aber körperlich noch unabhängig
- Stadium 4** Starke Behinderung - der Patient kann aber noch ohne Hilfe laufen oder stehen
- Stadium 5** Der Patient ist ohne fremde Hilfe an den Rollstuhl gefesselt oder bettlägerig

11. Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank meinen Doktorvätern Herrn Prof. Dr. med. Johannes Levin und Herrn Prof. med. Kai Bötzel für ihre wissenschaftliche und menschliche Unterstützung während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation. Außerdem gilt mein Dank Frau Dr. med. Annika Eißner, die mich bei der Bearbeitung durch zielführende Diskussionen und anhaltende Hilfestellung begleitet und kräftig unterstützt hat. Herrn Dr. Seyed-Ahmad Ahmadi danke ich besonders für die unermüdlichen fachlichen und auch nicht wissenschaftlichen Gespräche welche, eine starke Motivationsquelle für mich waren.

Herrn Prof. Dr. Olaf Dietrich, Frau Prof. Dr. Ertl-Wagner und ihrem Radiologie Team, Frau Denise Steffinger sowie allen Patienten und Probanden meiner Studie bin ich sehr dankbar für die gute und zahlreiche Unterstützung sowie die konstruktive und angenehme Zusammenarbeit.

Dank an den Freunden Ohnmar Hsam, Barbara Müller und Julia Vowinckel für Korrekturlesen und nützliche Tipps. Arnaldo da Silva Pereira danke ich ebenfalls sehr für die langjährige Freundschaft und unerlässliche Unterstützung in der Formatierungsarbeit dieser Dissertation.

Besonders möchte ich an dieser Stelle auch meiner Eltern Ademir und Maria Helena sowie meiner deutschen Familie Megies für die Stärkung und Motivierung danken.

Und zuletzt danke ich meinem Ehemann Christopher und unserem Sohn Raphael, die durch ihre Liebe, Verständnis und Geduld mir Lebensfreude und Kraft in allen Lebenssituationen schenken.

12. Eidstaatliche Erklärung

Ich erkläre eidesstattlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 20. April 2023

.....
Juliana Deolinda Inacio Maiostre Megies

