

Aus der Abteilung Klinische Neurophysiologie  
(Prof. Dr. med. W. Paulus)  
Im Zentrum für Neurologische Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

---

**Innovative MRT-Kontraste zur in-vivo-Differenzierung von  
Patienten mit typischem idiopathischen Parkinson  
und atypischen Parkinson-Syndromen**

**INAUGURAL – DISSERTATION**  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von  
Pia Marie Pantel  
aus  
Hannover

Göttingen 2013

**Dekan:** Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

**I. Berichtstatter:** Prof. Dr. med. W. Paulus

**II. Berichtstatter/in:**

**III. Berichtstatter/in:**

Tag der mündlichen Prüfung:

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>IV</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>V</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>VI</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1 Allgemeines Vorwort.....	1
1.2 Zielsetzung .....	2
1.3 Die Parkinsonerkrankung .....	3
1.3.1 Definition .....	3
1.3.2 Epidemiologie .....	3
1.3.3 Symptomatik .....	4
1.3.4 Einteilung und Ätiologie .....	4
1.3.5 Die Multisystematrophie (MSA) .....	5
1.3.6 Die Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP).....	6
1.3.7 Diagnostik und Differenzialdiagnostik .....	8
1.3.8 Grundsätze der Parkinsontherapie .....	9
1.4 Basalganglien .....	10
1.4.1 Pathophysiologie.....	10
1.4.2 Histopathologie .....	11
1.4.3 Der Zusammenhang von Eisenablagerungen und der Parkinsonerkrankung .....	13
1.5 Magnetresonanztomographie .....	14
1.5.1 Grundlagen der Magnetresonanztomographie .....	14
1.5.2 T2 (*) transversale /T1 longitudinale Relaxation/ MR-Relaxometrie .....	16
1.5.3 Diffusionstensor-gewichtete MR-Bildgebung, DTI-Mapping .....	18
1.5.4 Magnetisierungstransfer-(Ratio)-Bildgebung, MT(R)-Mapping .....	20
1.6 Der Einfluss von Eisen, Gliose und Neuronenverlust auf das MRT-Signal.....	21
1.7 Bisherige konventionelle MRT-Verfahren bei der Parkinsondiagnostik .....	22

---

1.8	Erweiterte quantitative MRT-Verfahren .....	24
<b>2</b>	<b>Material und Methoden.....</b>	<b>26</b>
2.1	Patienten- und Probandenkollektiv .....	26
2.2	MR- Protokoll-Sequenz-Parameter .....	27
2.3	Bildverarbeitung .....	28
2.4	Qualitätskontrolle .....	29
2.5	Manuelle Segmentation.....	29
2.5.1	Erstellung der "region of interests" (ROIs).....	29
2.5.2	Identifikation und Abgrenzung der Kerne der Basalganglien.....	30
2.6	Statistik.....	32
<b>3</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>34</b>
3.1	Varianzanalyse.....	34
3.1.1	Post-hoc-ANOVA-Varianzanalyse.....	34
3.1.2	IPS- Patienten im Vergleich zu den Kontrollen .....	34
3.1.3	MSA-P im Vergleich zu den Kontrollen .....	34
3.1.4	MSA-P im Vergleich zu den IPS-Patienten.....	34
3.1.5	PSP im Vergleich zu den Kontrollen.....	35
3.1.6	PSP im Vergleich zu den IPS-Patienten .....	35
3.1.7	PSP im Vergleich zu den MSA-P-Patienten.....	35
3.2	ROC-Analysen .....	36
3.2.1	Überblick.....	36
3.2.2	Differenzierung eines IPS .....	37
3.2.3	Differenzierung einer MSA .....	38
3.2.4	Differenzierung einer PSP .....	40
3.2.5	Differenzierung zwischen der PSP und der MSA.....	41
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>42</b>
4.1	Überblick.....	42
4.2	Differenzierung eines IPS durch quantitative MRT .....	42

---

4.2.1	R2(*)-Mapping.....	42
4.2.2	DTI- Mapping .....	45
4.2.3	MT(R)-Mapping.....	47
4.3	Differenzierung einer MSA-P durch quantitative MRT .....	48
4.3.1	R2(*)-Mapping.....	48
4.3.2	DTI-Mapping .....	51
4.3.3	MT(R)-Mapping.....	52
4.4	Differenzierung eines PSP durch quantitative MRT .....	54
4.4.1	R2(*)-Mapping.....	54
4.4.2	DTI-Mapping .....	54
4.4.3	MT(R)-Mapping.....	56
4.5	Differenzierung von MSA-P und PSP durch quantitative MRT .....	57
4.5.1	R2*-, MT(R)- und DTI-Mapping.....	57
4.6	Grenzen .....	58
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>60</b>
<b>6</b>	<b>Anhang: Tabellen 3-9.....</b>	<b>63</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>70</b>

# Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Anatomie der Basalganglien, 4 halbschematische Koronarschnitte. ....	10
<b>Abbildung 2:</b> Quer- und Längsmagnetisierung. ....	15
<b>Abbildung 3:</b> Die Längsmagnetisierung. ....	15
<b>Abbildung 4:</b> Die Quermagnetisierung. ....	16
<b>Abbildung 5:</b> Spinechos. ....	17
<b>Abbildung 6:</b> Region of interests (ROIs) über den quantitativen Bildkarten. ....	30
<b>Abbildung 7:</b> Region of interests (ROIs) in den Kerngebieten der Basalganglien über einer T1-Bildkarte. ....	31
<b>Abbildung 8:</b> Region of interests (ROIs) in der Substantia nigra über einer T1-Bildkarte im koronaren und transversalen Schnittbild. ....	32
<b>Abbildung 9:</b> Diagramm zu den Mittelwerten und Standardabweichungen der R2*-Messungen der linken und rechten Hirnhälfte. ....	38
<b>Abbildung 10:</b> Diagramm zu den Mittelwerten und Standardabweichungen der MTR-Messungen der linken und rechten Hirnhälfte. ....	39
<b>Abbildung 11:</b> Diagramm zu den Mittelwerten und Standardabweichungen der DTI/ MD-Messungen der linken und rechten Hirnhälfte. ....	40

# Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Demographische Charakteristika der Kontrollen und Patienten. ....	26
<b>Tabelle 2:</b> Ergebnisse der ROC- Analysen für jede quantitative Bildkarte sowie Hirnregion. ....	37
<b>Tabelle 3:</b> Diagnostische Kriterien der Multisystematrophie (MSA).....	64
<b>Tabelle 4:</b> Obligate Diagnosekriterien der progressiven supranukleären Blickparese (PSP).....	64
<b>Tabelle 5:</b> UK Brain Bank Kriterien für das IPS (Hughes 1992a). ....	66
<b>Tabelle 6:</b> Fakultative Befunde in der konventionellen Kernspintomographie für die Bestätigung von nichtidiopathischen Parkinsonsyndromen (Diener et al. 2008). ....	66
<b>Tabelle 7:</b> Klinische und demograpische Details der untersuchten Patienten und Kontrollen sowie verfügbare quantitative Diagnostikparameter.....	68
<b>Tabelle 8:</b> Mittelwerte und Standardabweichungen der “Region of interests” (ROIs) der jeweiligen quantitativen Bildkarten und Gruppen. ....	68
<b>Tabelle 9:</b> Post-hoc-ANOVA-Analyse.....	69

# Abkürzungsverzeichnis

$\alpha$	Alpha
AD	Axiale Diffusivität
ADC	Apparent Diffusion Coefficient (= Trace(D))
APS	Atypisches Parkinsonsyndrom (= Parkinson Plus Syndrom)
AUC	Area under the curve
Bo	Magnetfeld
bspw.	Beispielsweise
BWS	Brustwirbelsäule
CBD	Kortikobasale Degeneration
cMRT	konventionelle Magnetresonanztherapie
COMT	Catechol-O-Methyl-Transferase
D2-Rezeptor	Dopamin <sub>2</sub> -Rezeptor
DNA	Deoxyribonukleinsäure
DTI	Diffusion Tensor Imaging
DWI	Diffusionsgewichtete Bildgebung
EEG	Elektroenzephalogramm
EPI	EchoPlanarImaging
FA	Fraktionierte Anisotropie
FID	free induction decay, freien Induktionsabfall, MR-Signal
FLASH	fast low-angle shot
fsl	freie Softwarelösung



---

GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GE	Gradient- Echo
(gr.)	Griechisch
HF	Hochfrequenz
IPS	Idiopathisches Parkinsonsyndrom (= Morbus Parkinson)
KN	Kontrollen
(lat.)	Latein
L-Dopa	Levo-Dopa (Levo-Dihydroxyphenylalanin)
Lj.	Lebensjahre
MAO-B	Monoaminoxidase-B
MD	Mittlere Diffusivität
mm	Millimeter
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
MRV	volumetrische Messverfahren
ms	Millisekunden
MSA	Multisystematrophie
MSA-C	Zerebellärdominanter MSA-Typ
MSA-P	Parkinsondominanter MSA-Typ
MTC	Magnetisierungstransfer-Kontrast
MT(R)	Magnetisierungstransfer-(Ratio)
NC	Nucleus caudatus
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat

---

OPCA	Olivo-ponto-zerebelläre Ataxie / Atrophie
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PA	Pallidum = Globus pallidus internus und externus (GPI/GPE)
PAGF	Pure Akinesia with Gait Freezing
PD	Protondichte
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PSP	Progressive Supranukleäre Blickparese
PSP-P	PSP- Parkinsonsyndrom
PU	Putamen
qMRT	quantitative Magnetresonanztherapie
R1	T1-Relaxationsrate
R2	T2- Relaxationsrate
R2*	T2*-Relaxationsrate
ROC	Receiver operating characteristic
ROI	Region of interest
RS	Richardson`s Syndrom
s	Sekunden
SCP	Superiorer cerebellärer Pedunkel, oberer Kleinhirnschenkel
SDS	Shy-Drager-Syndrom
SN(c)	Substantia nigra (Pars compacta)
SNR	Signal-zu-Rauschverhältnis
s.o	siehe oben
SPECT	single photon emission computed tomography
STEAM	stimulated echo acquisition mode

---

T1	longitudinale Relaxation
T2	transversale Relaxation
TE	Echozeit
„tHS“	tiefe Hirnstimulation
TI	Inversionszeit
TR	Repetitionszeit
TSE	Turbo Spin Echos
UK	United Kingdom
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
VBM	voxelbasierte Methode
VBR	voxelbasierte Relaxometrie
Voxel	Wort ist zusammengesetzt aus `volumetric und pixel`
3D	Dreidimensional
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

# Einleitung

Meine Arbeit befasst sich mit neuen innovativen MRT-Verfahren zur Diagnostik des Parkinsonsyndroms. Den Hintergrund bildet die klinisch relevante Problematik, dass die verschiedenen Subtypen vor allem im Frühstadium der Erkrankung differentialdiagnostisch oft schwer zu trennen sind.

## 1.1 Allgemeines Vorwort

Vom idiopathischen Parkinsonsyndrom (IPS) können so genannte „atypische“ Parkinsonsyndrome unterschieden werden, die bezogen auf die Gesamtinzidenz der Parkinsonsyndrome einen Anteil von ca. 20% ausmachen (Jellinger 1996). Insgesamt zeichnen sie sich durch zusätzliche Krankheitssymptome und einen progredienteren Verlauf aus sowie durch eine schlechtere Prognose. Meist ist auch das Ansprechen auf eine dopaminerge Therapie geringer und die beim IPS üblichen Standard-Therapie-Empfehlungen sind bei einem atypischen Parkinsonsyndrom nicht sinnvoll (Krack et al. 1998, Litvan und Chase 1993). Daher ist es außerordentlich wichtig, innerhalb des Krankheitsverlaufs frühzeitig die richtige Diagnose zu stellen. Im Einzelfall kann das sehr schwierig sein und stellt vor allem beim multimorbiden Patienten auch für den geübten Untersucher eine Herausforderung dar (Litvan et al. 1996a, Müller et al. 2000).

Obwohl klinische Diagnosekriterien für das idiopathische wie auch das atypische Parkinsonsyndrom beschrieben wurden (Gibb und Lees 1988), gibt es besonders zu Beginn der Erkrankung, wenn sich die Krankheitsgruppen noch sehr ähnlich präsentieren, eine hohe Rate an Fehldiagnosen (Mahlknecht et al. 2010a). So berichtet eine Studie aus den frühen 90iger Jahren bei der Diagnose des idiopathischen Parkinsonsyndroms anhand klinischer Kriterien von einer Fehlerquote von ca. 25%, obwohl die Behandlung durch spezialisierte Neurologen erfolgte (Hughes 1992a, Rajput et al. 1991). Die Folge dieser schwierigen Differenzialdiagnostik ist, dass die atypischen Parkinsonerkrankungen, wie z.B. die Multisystematrophie (= MSA), als unterdiagnostiziert gelten. Laut einer Studie lebte ein Drittel der postmortem neuropathologisch bestätigten MSA-Patienten bis zu ihrem Tod mit einer später festgestellten Fehldiagnose (Litvan et al. 1997).

Oft muss die Diagnose im Laufe des Patientenlebens verändert werden. So wiesen Hughes et al. (2002) nach, dass im Verlauf der Erkrankung bei über 60% der Patienten eine andere Diagnose gestellt werden musste, von denen wiederum 60% initial als IPS fehldiagnostiziert waren (Hughes et al. 2002). Auch andere klinisch-pathologische Studien bestätigen diese Problematik (Wenning et al. 1998, Litvan et al. 1996a). Nach einer Studie von Jellinger (1996) mussten innerhalb einer postmortalen Kohorte von 620 initial als IPS diagnostizierten Fällen später 20,2 % den atypischen Parkin-

sonsyndromen und 10,8% einem sekundären Parkinson zugeordnet werden (Jellinger 1996). Aber auch 5-10% der Patienten mit einem initialen klinisch atypischen Krankheitsbild erhielten nach der Autopsie die Diagnose eines idiopathischen Parkinsonsyndroms (Hughes et al. 2002, Tolosa et al. 2006).

Diese Ergebnisse verdeutlichen die Notwendigkeit, im Laufe der Krankengeschichte eines jeden Patienten eine Reevaluierung der Diagnose durchzuführen (Tolosa et al. 2006). Wegen der verschiedensten unspezifischen und bei älteren Patienten ohnehin häufig vorliegenden Symptome, wie beispielsweise hypotone Blutdruckstörungen, Blasenentleerungsstörungen oder Schlafstörungen, bleiben die atypischen Parkinsonsyndrome eine interdisziplinäre, diagnostische und therapeutische Herausforderung (Wüllner und Klockgether 2003).

Neben einer besseren Kenntnis über die Heterogenität der klinischen Präsentation verschiedener Subtypen haben aber die technischen Fortschritte der bildgebenden Verfahren, wie z.B. der Magnetresonanztomographie (MRT) als auch der nuklearmedizinischen Untersuchungen in Spezialzentren für Bewegungsstörungen, bereits zu einer deutlichen Verbesserung der diagnostischen Richtigkeit geführt (Tolosa et al. 2006). Aufwendigere diagnostische Unternehmungen, wie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) (Antonini et al. 1997) oder genetische Untersuchungen (Gasser et al. 2011) sind sehr viel kostenintensiver und auch technisch nicht flächendeckend durchführbar und müssen daher für individuelle Spezialfälle vorbehalten bleiben (Tambasco et al. 2003).

Bei der Problematik der Parkinsondiagnostik geht es also insbesondere darum, innerhalb der üblicherweise verfügbaren bildgebenden Verfahren, wie der MRT, verbesserte differenzialdiagnostische Möglichkeiten zu erhalten.

## 1.2 Zielsetzung

Neben der etablierten konventionellen Magnetresonanztomographie haben sogenannte „erweiterte“ MRT-Verfahren bereits ihren Stellenwert zur Verbesserung der frühen Differenzialdiagnostik der Parkinsonsyndrome erlangt.

Ziel der vorliegenden Studie war es, diese innovativen, quantitativen MRT-Verfahren, wie:

- die MR- Relaxometrie
- die diffusionsgewichtete Bildgebung (DTI) sowie
- die Magnet-Transfer-Bildgebung (MTR)

für die frühzeitige Differenzialdiagnostik der verschiedenen Parkinsonsyndrome zu validieren.

Zu diesem Zweck wurden Gruppen von Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom sowie analoge Gruppen mit atypischen Parkinsonsyndromen, wie MSA- und PSP- Patienten und altersentsprechende Kontrollprobanden, miteinander verglichen. Das besondere unseres Arbeitsansatzes war

die Durchführung der Untersuchung an nur einer Kohorte, so dass dadurch die Güte der verschiedenen MRT- Verfahren direkt und quantitativ miteinander verglichen werden konnte.

## **1.3 Die Parkinsonerkrankung**

### **1.3.1 Definition**

Das Parkinsonsyndrom (PS) wird als symptomatischer Oberbegriff für Erkrankungen mit folgenden Kardinalsymptomen der klassischen, aber nicht obligaten „Parkinson-Trias“ verwendet.

Es treten auf: Bradykinese, welche bis hin zur Akinese führen kann, Rigor, Tremor sowie posturale Instabilität. Die aktuelle Definition des Parkinsonsyndroms (ICD-10: G 20) gibt das Vorhandensein einer Brady- bzw. Akinese mit mindestens einem der weiteren Symptome, wie Rigor, Tremor oder posturale Instabilität, vor (Diener et al. 2008).

### **1.3.2 Epidemiologie**

Beim Parkinsonsyndrom handelt es sich um eine meist sporadisch auftretende, neurodegenerative hypokinetisch-rigide Erkrankung des extrapyramidal-motorischen Systems mit langsam progredientem Verlauf (Müller et al. 2000, Gleixner et al. 2007). Man geht dabei von einer multifaktoriellen Genese aus, die sowohl von genetischen wie auch äußeren Einflüssen herrührt, welche zu der klassischen Degeneration der dopaminergen Neurone in den Basalganglien führen (Wichmann und DeLong 2003).

Hierbei stellen das Alter sowie Giftstoffe wie Pestizide einige Risikofaktoren dar (Petrovitch et al. 2002). Auch eine Exposition gegenüber Metallen wie Eisen und Kupfer scheinen mit einem erhöhten Parkinson-Risiko in Verbindung zu stehen (Gorell et al. 1999). Laut einer Studie war die Inzidenz unter Rauchern geringer (de Lau und Breteler 2006), weshalb ein schützender Effekt durch Nikotin möglich erscheint (Quik et al. 2008).

Gemäß den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie ist das Parkinsonsyndrom in Deutschland mit einer Prävalenz von 100- 200 pro 100.000 Einwohnern und einer Gesamtzahl von etwa 250.000 Erkrankten nach dem Morbus Alzheimer die zweithäufigste neurologische Erkrankung (Diener et al. 2008, Mahlke et al. 2010a).

Das verstärkte Auftreten der Krankheit bei steigendem Lebensalter bewirkt eine Prävalenz bei 65-Jährigen von bereits 2% (de Rijk et al. 1997). Es ist also anzunehmen, dass zukünftig, durch den demographischen Wandel bedingt, mit einer Zunahme von Neu-Erkrankungen zu rechnen ist (Dohm et al. 2009).

Das Manifestationsalter befindet sich zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr, wobei Männer etwas häufiger betroffen sind als Frauen (Gleixner et al. 2007). Je jünger der Patient beim Auftreten der ersten Symptome ist, desto höher ist seine Lebenserwartung (Elbaz et al. 2003). Beim „jugendlichen Parkinson“, der eine Inzidenz von 3 pro 100.000 Einwohnern zwischen dem 30. und 49. Lebensjahr aufweist (Bower et al. 1999), erkranken 3-10% vor ihren 40. Lebensjahr (Schrag und Schott 2006). Eine sehr seltene und meist familiär bedingte juvenile Form beschreibt einen Krankheitsausbruch bereits vor dem 21. Lebensjahr (Paviour et al. 2004).

### 1.3.3 Symptomatik

Im Laufe der Zeit ist eine Vielzahl deskriptiver Bezeichnungen für die typischen Parkinsonsymptome wie „Maskengesicht“ durch Hypomimie, „Salbengesicht“ durch Seborrhoe, „Pillendreher“ durch den grobschlächtigen Ruhetremor und das „Zahnradphänomen“ durch den Rigor entstanden (Gleixner et al. 2007).

Daneben sind verschiedene andere Symptome wie sensible Schmerzen oder Riechstörungen, vegetative Beeinträchtigungen wie Blutdruck- oder Temperaturstörungen, Inkontinenz, Impotenz oder vermehrter Speichelfluss möglich. Auch psychische und kognitive Einbußen sowie Depressionen und Schlafstörungen, frontale Störungen als auch eine Demenz in fortgeschrittenen Stadien können vorkommen (Diener et al. 2008).

### 1.3.4 Einteilung und Ätiologie

Die Parkinsonsyndrome werden gemäß den aktuellen Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie in vier Gruppen unterteilt:

- Idiopathisches Parkinsonsyndrom (IPS) (= Morbus Parkinson)
- Familiäres Parkinsonsyndrom (= hereditäres PS)
- sekundäres, symptomatisches Parkinsonsyndrom
- atypisches Parkinsonsyndrom (APS) (= Parkinson Plus Syndrom) (Diener et al. 2008).

Die bedeutendste Erkrankungsgruppe aller Parkinsonsyndrome ist das Idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS) mit einem Anteil von ca. 75%. Es sind hierfür keine äußeren oder genetischen Ursachen bekannt. Typisch für ein IPS ist ein einseitiger Beginn bzw. eine im Verlauf asymmetrische Verteilung der Symptomatik, ein chronisch progredienter Verlauf sowie ein gutes Ansprechen auf die dopaminerge Medikation. Gemäß den klinischen Symptomen werden unterschiedliche Verlaufsformen wie der Akinetisch-Rigide, der Tremordominanz- oder der

Äquivalenz-Typ beschrieben (Diener et al. 2008).

Familiäre Formen werden in der zweiten Gruppe klassifiziert. Bei diesen wenigen Fällen handelt es sich um autosomal-dominante oder autosomal-rezessive Vererbungsmuster (Healy et al. 2004).

Beim sekundären symptomatischen, dem nicht-idiopathischen Parkinsonsyndrom der dritten Gruppe ist die Erkrankung sehr wohl auf eine bestimmte Ursache zurückführbar. Diese kann beispielsweise sowohl vaskulär, medikamenteninduziert (durch klassische Neuroleptika (D2-Rezeptor-Antagonisten), metabolisch (durch die Kupferspeicherkrankheit M. Wilson, durch einen Hypoparathyreodismus als auch entzündlich bedingt sein. Auch toxininduzierte Fälle (durch Kohlenmonoxid- oder Manganvergiftungen) oder aufgrund von posttraumatischen Ursachen (z.B. durch Boxkampftraumata) sind beschrieben (Mumenthaler und Mattle 2008).

Im Rahmen von Multisystemerkrankungen, auch Parkinson-Plussyndrom genannt, liegt ein neurodegeneratives Krankheitsbild mit anderen Schädigungsmustern vor. Zusätzlich zu den typischen Parkinson-Symptomen treten dabei sekundäre Symptome, wie bspw. Ataxie, orthostatische Dysregulation, autonome Störungen oder Demenz auf. Sie gehören der vierten Gruppe der Parkinsonsyndrome an, den atypischen Parkinsonsyndromen (APS), die einen Anteil von ca. 20% aller Parkinsonsyndrome ausmachen (Jellinger 1996). Hier müssen vor allem Subgruppen wie die Multisystematrophie (MSA), die Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP), die Kortikobasale Degeneration (CBD) sowie die Demenz mit Lewy-Körperchen erwähnt werden (Nacimientto 2006).

Wie in Punkt 1.2 "Zielsetzung" erwähnt, wird in dieser Arbeit jedoch ausschließlich auf die am häufigsten auftretenden atypischen Parkinsonsyndrome MSA- P und PSP eingegangen werden.

### **1.3.5 Die Multisystematrophie (MSA)**

Die MSA ist eine sporadisch auftretende, progressiv verlaufene, neurodegenerative Erkrankung. Mit einer Prävalenz von 4-5 pro 100.000 und einer Inzidenz von ca. 0,6 pro 100.000 Einwohnern (Schrag et al. 1999) ist die MSA zwar insgesamt eine seltene Erkrankung, aber eine der häufigsten atypischen Formen der Parkinsonsyndrome (Damon-Perrière et al. 2010).

Bis zu 10% der klinisch diagnostizierten Parkinsonpatienten können der MSA zugeordnet werden (Wenning et al. 1997b). Sie ist eine Erkrankung im mittleren Erwachsenenalter, die klinisch durch die Kombination von autonomen Störungen, wie Blasenfunktionsstörungen oder orthostatischer Dysregulation und motorischen Störungen in Form einer typischen Parkinsonsymptomatik, aber auch einer zerebellären Ataxie gekennzeichnet ist (Gilman et al. 2008). Der schnelle, progressive Krankheitsverlauf äußert sich in einer durchschnittlichen Überlebensrate von nur 6 bis 9 Jahren ab



Symptombeginn (Wenning und Stefanova 2009, Damon-Perrière et al. 2010).

In Abhängigkeit von vorhandenen Zusatzsymptomen wird sie in einen parkinsondominanten Typ (MSA-P) mit vorherrschender striatonigraler Degeneration sowie in einen zerebellärdominanten Typ (MSA-C) mit zugrunde liegender olivopontozerebellärer Atrophie eingeteilt. Laut einer Studie wurden 68% der Patienten als MSA-P-Typ und 32% als MSA-C-Typ klassifiziert (Köllensperger et al. 2010).

In der vorliegenden Studie sind ausschließlich Patienten mit der am häufigsten vorkommenden MSA-P-Unterform untersucht worden.

Der Begriff der Multisystematrophie wurde erstmals von Graham und Oppenheimer (1969) verwendet und umfasst die älteren Bezeichnungen wie olivopontozerebelläre Atrophie (OPCA), das Shy-Drager-Syndrom (SDS) als auch die Striatonigrale Degeneration (SND) (Graham und Oppenheimer 1969). Diese stellen jeweils unterschiedliche Ausprägungen im klinisch-neuropathologischen Spektrum der MSA dar (Gilman et al. 1999) und werden durch unklare symptomatische Abgrenzung mitverantwortlich für die hohe Rate an Fehldiagnosen bei diesem Krankheitsbild gemacht (Quinn 1989, Wüllner und Klockgether 2003).

Die Symptomatik kann sich in vielen Fällen während des Krankheitsverlaufs vom anfänglichen parkinsonoiden Typ zum später dominierenden, zerebellären Typ verändern (Gilman et al. 2008). Diese Dynamik macht die Differenzialdiagnose zum idiopathischen Parkinsonsyndrom vor allem zu Beginn der Erkrankung für den Kliniker zusätzlich schwierig (Colosimo et al. 1995).

Kennzeichnend für MSA ist das geringe bis fehlende Ansprechen auf eine L-Dopa-Therapie (Hughes et al. 1992b). Sowohl die MSA als auch das IPS gehören der neuropathologischen Gruppe der alpha-Synukleinopathien an (Spillantini et al. 1998). Der postmortale Nachweis einer striatonigralen und olivopontocerebellären Degeneration mit diesen Ablagerungen ist pathognomonisch und erlaubt nach den neusten Konsensuskriterien die Diagnose einer „definitiven“ MSA (Gilman et al. 2008) (siehe im Anhang Tabelle 3).

### **1.3.6 Die Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP)**

Dieses Krankheitsbild wird nach seinen Erstbeschreibern auch als Steel-Richardson-Olszewski-Syndrom benannt und ist eine sporadisch auftretende, rasch progressiv verlaufende Erkrankung (Steele et al. 1964). Sie ist durch ein akinetisch-rigides, typischerweise proximal betontes symmetrisches und meist L-Dopa-refraktäres Parkinsonsyndrom gekennzeichnet (Dohm et al. 2009). Mit einer Prävalenz, je nach Studie zwischen 1- 6,4 pro 100.000 Einwohnern (Golbe et al. 1988) und einer jährlichen Inzidenz bei über 50-jährigen von ca. 5,3 pro 100.000 Einwohnern, ist sie eine seltene Erkrankung, wobei aufgrund des demographischen Wandels und der hohen Rate an

Fehldiagnosen mittlerweile von höheren Zahlen ausgegangen werden muss (Litvan et al. 1996b). Der Krankheitsbeginn liegt zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr (Golbe 1994). Für den raschen Krankheitsverlauf liegen sehr unterschiedliche Angaben vor. Je nach Studie liegt die durchschnittliche Überlebensrate ab Symptombeginn zwischen 5,6 und 10 Jahren (Maher und Lees 1986, Golbe et al. 1988).

Geprägt wird das Krankheitsbild vor allem durch das Kardinalsymptom einer vertikalen supranukleären Blickparese, einem starren Blick mit aufgerissenen Augen und verminderter Lidschlagfrequenz (Masuhr und Neumann 2007). Hinzu kommen die oft initial auftretende posturale Instabilität mit Stürzen, eine axial betonte Rigidität und eine symmetrische Akinese. Im Gegensatz zum IPS tritt ein Tremor hier selten auf. Neben abnormen Kopf- bzw. Nackenhaltungen insbesondere in Form eines Retrokollis kann es zu weiteren Hirnstammsymptomen, wie einer Dysarthrie, einer Dysphonie oder Dysphagie kommen. Typisch ist ein früher Beginn der kognitiven Beeinträchtigung in Form einer progredienten Demenz, einer reduzierten verbalen Flüssigkeit oder von Frontalhirnzeichen mit pathologischem Lachen oder Weinen (Litvan et al. 1996a).

Histopathologisch wird die PSP zu den Tauopathien gezählt und unterscheidet sich diesbezüglich eindeutig vom idiopathischen Parkinsonsyndrom und der Multisystematrophie (Forman et al. 2000). Pollock beschrieb erstmals 1986 die Tau-Proteine für die PSP (Pollock et al. 1986). Man fand diese Proteinablagerungen bei der PSP aber auch beim Morbus Alzheimer und dem Morbus Pick, wobei man heute weiß, dass sie sich sowohl ultrastrukturell als auch in der Lokalisation unterscheiden (Baker et al. 1999).

Laut der deutschen Gesellschaft für Neurologie lassen sich aufgrund ihrer klinischen Ausprägung und ihrem Ansprechen auf eine L-Dopatherapie klinisch drei Phänotypen der PSP unterscheiden: das Richardson-Syndrom, das PSP-Parkinsonsyndrom und das Pure Akinesia with Gait Freezing (PAGF) (Williams et al. 2007, Diener et al. 2008).

Somit liegt die erschwerte initiale Differenzialdiagnostik vom PSP einerseits in der teilweise dem IPS sehr ähnlichen klinischen Präsentation, andererseits in der enormen Heterogenität seiner Klinik selbst (Williams und Lees 2009) und geht mit einer hohen Rate an Fehldiagnosen einher (Osaki et al. 2004). Die klinische Diagnose einer PSP wird gestützt durch die diagnostischen Litvan-Kriterien der Konsensuskonferenz von 1996 (Litvan et al. 1996b) (siehe im Anhang Tabelle 4).

Bestimmte obligate Einschluss- und Ausschlusskriterien stützen eine wahrscheinliche oder eine mögliche Diagnose einer PSP; die definitive Diagnose kann nur histopathologisch gestellt werden (Wenning et al. 1997a). Seit der Kenntnis des großen Spektrums an verschiedenen Phänotypen der PSP wird allerdings immer offensichtlicher, dass die klinisch basierte Differenzialdiagnostik nicht sensitiv genug ist (Williams und Lees 2009). Daher wurde die Forderung nach einer unterstützenden, bildgebenden Diagnostik zunehmend größer (Stamelou et al. 2011).

### 1.3.7 Diagnostik und Differenzialdiagnostik

Die Diagnostik des Parkinsonsyndroms basiert nach wie vor weitestgehend auf der Anamnese und der klinischen Untersuchung anhand klinischer Diagnosekriterien, wie den UK-Brain-Bank-Kriterien für das IPS, den neu überarbeiteten Konsensuskriterien von 2008 für die MSA und den Litvan-Kriterien der internationalen Konsensuskonferenz für die PSP (Tolosa et al. 2006, Hughes et al. 1992a) (siehe im Anhang Tabelle 3, Tabelle 4, Tabelle 5).

Anamnestisch müssen das Vorliegen einer familiären Form des Parkinsonsyndroms oder andere sekundäre Ursachen wie Medikamente, Insulte oder andere Noxen für das Auftreten von Parkinsonsymptomen abgeklärt werden. Spezielle Warn-Symptome, so genannte „red flags“, können hierbei auf die Möglichkeit eines atypischen Parkinsonsyndroms hinweisen (Quinn 1989, Gouider-Khouja et al. 1995), wie beispielsweise das Nichtansprechen auf hohe Dosen L-Dopa (Diener et al. 2008). Frühzeitig im Verlauf auftretende, schwere autonome sowie auch zerebelläre Zeichen, eine supranukleäre Blickparese, Dysphagie oder Dysarthrie und frühe posturale Instabilität mit Stürzen gehören ebenfalls zu den „red flags“ (Nacimiento 2006) (siehe im Anhang Tabelle 3).

Bestimmte unterstützende Kriterien für eine IPS, wie z.B. ein einseitiger Beginn und/oder eine persistierende, asymmetrische Symptomatik und/oder ein positiver L-Dopa-Test sprechen für das Vorliegen eines IPS (Diener et al. 2008).

Die Basisdiagnostik umfasst neben einer kompletten klinisch-neurologischen Untersuchung auch ein Staging, beispielsweise durch die Stadieneinteilung nach Hoehn & Yahr von 1967 (Hoehn und Yahr 2001) oder die *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (= *UPDRS*) (Fahn und Elton 1987).

Einen großen diagnostischen Stellenwert haben die bildgebenden Verfahren, die vor allem in der Differenzialdiagnostik unverzichtbar geworden sind. Vor allem zum Ausschluss eines symptomatischen, sekundären Parkinsonsyndroms wird in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie im Laufe der Gesamtdiagnostik eine einmalige bildgebende Untersuchung empfohlen (Diener et al. 2008). Etablierte Verfahren sind hier die Magnetresonanztomographie (MRT), die Computertomographie (CT) sowie das Elektroenzephalogramm (EEG). Bei Hinweisen auf Komplikationen oder besondere Risikofaktoren, wie beispielsweise kognitive Störungen oder Gefäßerkrankungen, ist auch eine transkraniale (Duplex-/Doppler-) Sonographie gerechtfertigt.

Weitere funktionelle bildgebende Verfahren wie SPECT und PET-Techniken können bei der ätiologischen Zuordnung des Parkinson-Syndroms und insbesondere bei diagnostischen Problemen, wie einem isolierten, atypischem Tremor hilfreiche Informationen liefern (Diener et al. 2008, Courbon et al. 2003, Seppi et al. 2004, Gilman 2005).

Beschränkte Verfügbarkeit, hohe Kosten sowie hochspezialisierte Kenntnisse zur korrekten

---

Durchführung behindern hingegen den Einzug in die Routinediagnostik (Dohm et al. 2009).

### 1.3.8 Grundsätze der Parkinsontherapie

Gemäß den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie stehen sowohl konservative medikamentöse als auch operative Therapieansätze zur Verfügung (Diener et al. 2008). Medikamentöses Therapieprinzip ist die Substitution des fehlenden Neurotransmitters L-Dopa (Levo-Dihydroxyphenylalanin) und /oder die Stimulation des Dopamin-Rezeptors mit Dopamin-Agonisten (Gleixner et al. 2007).

Die Substitutionstherapie mit L-Dopa sollte immer mit einem Decarboxylasehemmer kombiniert werden, der den peripheren Abbau von Dopamin vermindert. In dieser Kombination ist L-Dopa das wirksamste Medikament zur Behandlung eines IPS (Goetz et al. 2002, Diener et al. 2008). Dosisschwankungen sollten mit möglichst vielen Einzeldosen bzw. retardierten Präparaten reduziert werden (Gleixner et al. 2007). Wenn eine Monotherapie nicht mehr ausreicht, behilft man sich mit einer frühzeitigen Kombinationstherapie mit Dopamin-Agonisten (Diener et al. 2008).

Bei jüngeren Patienten (<55 Lj.) werden Dopamin-Agonisten wegen der nach Jahren auftretenden L-DOPA-Wirkungsschwankungen und anderen Nebenwirkungen, wie insbesondere der Dyskinesien, auch initial als Monotherapie verabreicht (Gleixner et al. 2007, Oertel et al. 2006).

Bei motorischen Wirkungsfluktuationen steht eine Kombinationstherapie mit COMT (Catechol-O-Methyl-Transferase)-Inhibitoren oder MAO-B (Monoamine Oxidase-B)-Inhibitoren zur Verfügung, welche den L-Dopa- Abbau hemmen (Kurth et al. 1997, Stern et al. 2004). Weitere Ansätze zur medikamentösen Behandlung beinhalten den NMDA-Antagonisten Amantadin (Butzer et al. 1975), der L-Dopa-assoziierte Dyskinesien reduzieren kann (Crosby et al. 2003). Auch Anticholinergika, welche die ältesten Parkinson-Medikamente darstellen, sollen vor allem bei vorherrschendem Ruhetremor nützlich sein (Diener et al. 2008). Bei relativer medikamentöser Therapieresistenz stehen neurochirurgische Behandlungsmöglichkeiten, wie die tiefe Hirnstimulation „tHS“ zur Verfügung (Deuschl et al. 2006). Einen wichtigen Stellenwert nehmen auch konservative, nicht medikamentöse Therapieoptionen, wie Krankengymnastik, Logopädie oder Ergotherapie ein.

Für die atypischen Parkinsonsyndrome empfehlen die Leitlinien bislang keine eigenständige medikamentöse Behandlung, da diese meist eine Refraktärität gegenüber L-Dopa als auch Dopaminagonisten zeigen (Hughes et al. 1992b). Somit sollen nur maximal 10% der PSP-Patienten, aber immerhin 30- 40% der MSA-Patienten zumindest transient von einer Behandlung mit L-Dopa oder Dopaminagonisten profitieren und ein Therapieversuch mit L-Dopa ist in jedem Fall gerechtfertigt (Wenning et al. 1994, Diener et al. 2008).

## 1.4 Basalganglien

### 1.4.1 Pathophysiologie

Vereinfacht stellen sich die pathophysiologischen Vorgänge in den Basalganglien beim Parkinsonsyndrom wie folgt dar:

Basalganglien, auch Stammganglien genannt, sind im Wesentlichen für die motorische Regulation von Bewegungsabläufen in Form von Koordination, Geschwindigkeit, Richtung, Kraft und Bewegungsamplitude verantwortlich (Trepel 2004).

Im engeren, rein anatomischen Zusammenhang werden folgende Kerne des Großhirnmarklagers dazu gerechnet: das Striatum, welches sich aus dem Nucleus caudatus (NC) und dem Putamen (PU) zusammensetzt sowie das Pallidum (= Globus pallidus internus und externus (GPI/GPE)). Des Öfteren kommt auch die ältere Bezeichnung „Nucleus lentiformis“ (= Linsenkern) für das Putamen und Pallidum vor. Im weiteren Sinne werden als funktionell zusammengehöriges System ebenfalls folgende Kerne ergänzt: der Nucleus subthalamicus im Diencephalon sowie die Substantia nigra (SN) im Mesenzephalon, die vor allem in der Unterregion der Pars compacta (SNc) durch Melanin schwarz (= nigra, lat.) gefärbt ist (Trepel 2004).

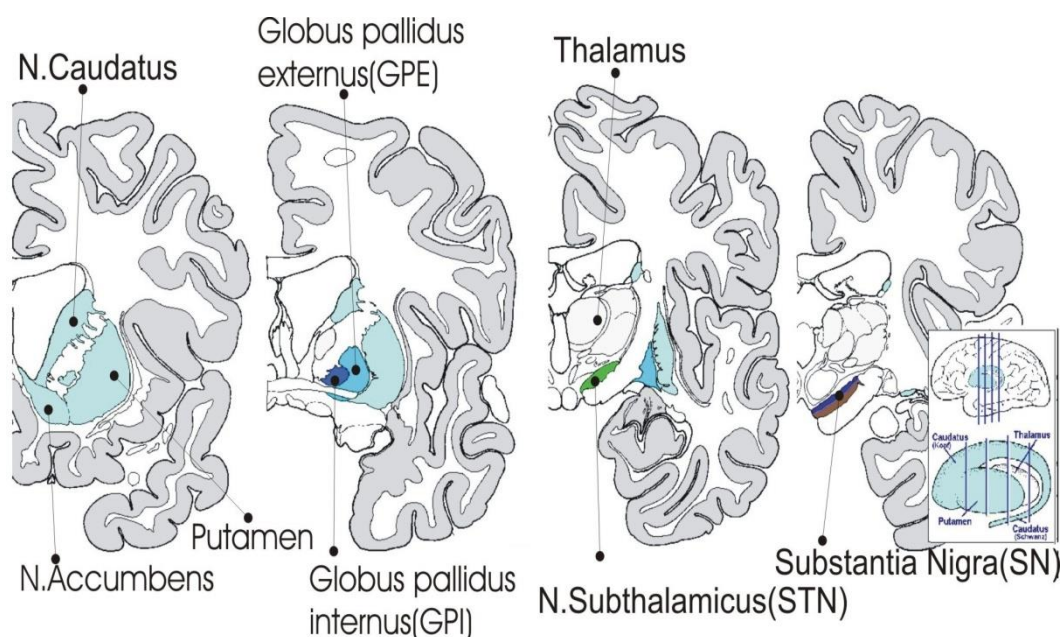


Abbildung 1: Anatomie der Basalganglien, 4 halbschematische Koronarschnitte.

Abbildung entnommen aus der Quelle: <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/0d/Anatomie-Basalganglien-A.jpg>.

Das Striatum gilt in diesem System als eine zentrale Schaltstelle oder Eingangsstation von motorischen Impulsen, welches über komplexe Schleifen innerhalb der Basalganglienkerne, vor

allem hemmend über die Transmitter GABA und die Substanz P beeinflusst wird. Es treffen sowohl erregende, glutamaterge Fasern aus der gesamten Hirnrinde ein, jedoch vorwiegend hemmende, dopaminerge Fasern über D2-Rezeptoren aus der Pars compacta der Substantia nigra (SNc) im Striatum. Dort werden intrastriatale GABAerge und achetylcholinerge Interneurone gehemmt, was letztendlich dazu führt, dass sowohl das Striatum als auch die Substantia nigra insbesondere hemmende Efferenzen, z.T. über Zwischenschleifen über den Nucleus subthalamicus zum motorischen ventrolateralen Thalamus sendet. Somit wird dessen hohe Spontanaktivität zum motorischen Kortex gedämpft.

Dieses physiologisch fein balancierte Phänomen wird auch als kortiko-thalamo-kortikale skeletomotorische Schleife bezeichnet. Bei einer Störung dieses Gleichgewichtes infolge vorwiegend inhibitorischer Projektionen treten hyperkinetische Bewegungsstörungen (hyperkineses (gr.) = Überbewegung) auf. Bekannte Beispiele dafür sind das Krankheitsbild der Chorea Huntington oder auch Hyperkinesien bei Medikamentenüberdosierung im Rahmen der Parkinsontherapie mit L-Dopa (Trepel 2004).

Die Dopamin-Einflüsse der Substantia nigra sind also für eine normale Striatumfunktion und ein Gleichgewicht im Bewegungssystem sehr entscheidend. Fallen diese inhibitorischen, nigrostriatalen Bahnen durch den dopaminergen neuronalen Untergang weg, ergibt sich ein neurochemisches, präsynaptisches Defizit an Dopamin sowie ein relatives Überwiegen von Achetylcholin im Corpus striatum (Hoehn und Yahr 2001). Daraus resultiert eine Enthemmung des Striatums und infolgedessen eine überschießende Hemmung des motorischen Thalamus, dem Hauptregler der Willkürmotorik.

Bei >50-70% Degeneration der dopaminergen Neurone der Substantia nigra pars compacta entsteht das hypokinetisch-hypertone Krankheitsbild des Parkinsonsyndroms (Gleixner et al. 2007, Wichmann und DeLong 2003, Galvan und Wichmann 2008).

Bei der Multisystematrophie haben dagegen verschiedene Untersuchungen gezeigt, dass sowohl die präsynaptischen Neurone in der Substantia nigra als auch die mit dopaminergen Rezeptoren besetzten postsynaptischen Neurone im Striatum einem degenerativem Prozess unterliegen (Daniel 1999, Fearnley und Lees 1990). Damit unterscheidet sich die Pathogenese fundamental von der des idiopathischen Parkinsonsyndroms (Wenning et al. 1997b).

### **1.4.2 Histopathologie**

Neue Studien belegen, dass sowohl das idiopathische Parkinsonsyndrom als auch die sehr heterogene Gruppe der atypischen Parkinsonsyndrome durch abnorme, filamentäre Proteinablagerungen in Nervenzellen charakterisiert sind.

Diese sogenannten Proteinopathien spielen bei der Pathogenese vieler neurodegenerativer Erkrankungen eine Schlüsselrolle und ermöglichen eine neue Klassifizierung (Tonlay 2000, Jellinger 2003). Dies sind sogenannte alpha-Synukleine und Tauproteine. Es handelt sich dabei um präsynaptische Proteinaggregate von alpha-Synukleinfilamenten, die aus intraneuronal gelegenen eosinophilen Einschlusskörpern, den sogenannten Lewy-Körperchen, bestehen (Papp et al. 1989, Ozawa et al. 2006).

Die alpha-Synukleinopathie findet man unter anderem beim IPS, bei der MSA und der Demenz mit Lewy-Körperchen vor (Galvin et al. 2001). Die Mikrotubuliassoziierten Tauopathien kommen dagegen unter anderem bei der PSP und der CBD vor (Feany und Dickson 1996, Forman et al. 2000). Diese befinden sich neben der Substantia nigra auch in zahlreichen anderen Hirnarealen und Kerngebieten und sind bei der PSP vorrangig in Teilen der Basalganglien, im Mittelhirn, im oberen Kleinhirnschenkel und im Motorkortex gelegen (Baker et al. 1999, Tolnay 2000, Dickson et al. 2007).

Nach den neuesten Konsensus-Kriterien erlaubt der Nachweis der alpha-Synuklein-Ablagerungen die Diagnose einer „definitiven“ MSA (Gilman et al. 2008) (siehe im Anhang Tabelle 3).

Die pathogenetischen Mechanismen, die zu dieser abnormen Filamentaggregation führen, sind weitgehend unbekannt. Begünstigende Faktoren wie oxidativer Stress durch erhöhte Eisenablagerungen in den Basalganglien werden diskutiert (Hashimoto und Masliah 1999, Golts et al. 2002, Götz et al. 2004).

Metalle wie Eisen führen zumindest experimentell zu einer vermehrten alpha-Synukleinfibrillation (Uversky et al. 2001). Des Weiteren nimmt man an, dass die Lewy-Körperchen mechanischen Einfluss auf die Pathogenese des neuronalen- und glialen Zelltodes nehmen (Trojanowski und Lee 2000).

Dem widerspricht aber die Studie von Tompkins und Hill (1997), nach der die Mehrheit der degenerierten Neurone keine Lewy-Körperchen enthielten (Tompkins und Hill 1997).

Die Hirnareale der neuropathologischen Prozesse der atypischen Parkinsonsyndrome unterscheiden sich sowohl untereinander als auch von denen der idiopathischen Parkinsonsyndrome. Somit sind die neurodegenerativen Vorgänge mit Zellverlust und reaktiver Gliose bei der MSA hauptsächlich in nigrostriatalen und olivopontozerebellären Systemen zu finden (Wenning et al. 1997b, Fearnley und Lees 1990). Demgegenüber sind sie beim PSP vor allem im Hirnstamm sowie den Basalganglien, vorrangig im Pallidum und der Substantia nigra lokalisiert (Hauw et al. 1994). Nach Hughes et al. (1993) soll der Zelluntergang beim IPS ausschließlich in der Substantia nigra im Pars compacta stattfinden (Hughes et al. 1993).

Es besteht Einigkeit darüber, dass die radiologische Darstellung spezifischer und sensitiver Zeichen dieser unterschiedlichen neurodegenerativen Prozesse ein großes Potential für eine frühe

---

Differenzialdiagnostik sowie für das Monitoring der verschiedenen Parkinsonsyndrome beinhaltet (Eckert et al. 2004, Vymazal et al. 1999).

### **1.4.3 Der Zusammenhang von Eisenablagerungen und der Parkinsonerkrankung**

Eisen ist das mengenmäßig häufigste Metall im menschlichen Körper. In den extrapyramidalen Anteilen des gesunden Gehirns ist es in höchster Konzentration zu finden (Hallgren und Sourander 1958). Es ist essentiell für den normalen Metabolismus wie beispielsweise zur Produktion von Dopamin, infolgedessen ihm eine große Rolle bei Lern- und Gedächtnisfunktionen zugesprochen wird (Hardy et al. 2005). Schon früh wurde die Eisenverteilung in gesunden Gehirnen histologisch untersucht (Spatz 1922). Unter anderem wurde ein Zusammenhang zwischen dem fortschreitendem Alter und dem Anstieg des Eisens in allen betroffenen Hirnarealen hergestellt (Savoiaro 2003, Hallgren und Sourander 1958, Rutledge et al. 1987). Riederer und Kollegen bestätigten diese Annahmen. Sie maßen Eisenwerte, die selbst den Eisengehalt der Leber überstiegen, einem Organ mit bekannter eisenspeichernder sowie bereitstellender Funktion (Riederer et al. 1989). Schon 1924 konnte Lhermitte diese Beobachtung mittels histologischen Färbungen machen (Lhermitte et al. 1924). Der höchste Eisengehalt lag im Pallidum vor, dicht gefolgt vom Putamen und der Substantia nigra (Riederer et al. 1989). Dies ist die Region, in der sich die dopaminergen Neurone befinden und daher den empfindlichsten Ort in der Pathogenese des Parkinsonsyndroms darstellt (Dexter et al. 1993). Neben wichtigen Funktionen des Eisens im normalen Metabolismus wird ihm aber vor allem in freier, unkonjugierter, zweiwertiger Form ein zelltoxisches Verhalten über die Bildung freier Radikale zugesprochen (Buettner und Jurkiewicz 1996). Dies ist ein chemischer Zustand in dem Eisen vorliegt, wenn die Bindungskapazität des Transportproteins Transferrin durch starke Konzentrationszunahme überstiegen wird (Sian-Hülsmann et al. 2011). Freie Radikale sollen leicht mit Lipidmembranen und DNA reagieren und so über die Zerstörung von Mitochondrien und Lysosomen zum Zelluntergang führen (Eaton und Qian 2002, Sulzer 2010, Burke et al. 2008). Ferner werden direkte Interaktionen zwischen Eisen und alpha-Synuklein diskutiert (Hashimoto und Masliah 1999, Golts et al. 2002, Uversky et al. 2001). Die mögliche Beteiligung von eiseninduzierten, oxygenen freien Radikalen am neurodegenerativen Prozess der nigrostriatalen dopaminergen Neurone wurde durch viele Studien bekräftigt (Youdim et al. 1993, Götz et al. 2004). In biochemischen Analysen wurde bei IPS-Patienten eine signifikant reduzierte Eisenkonzentration im Pallidum gemessen (Dexter et al. 1993), wohingegen Riederer und andere beim IPS in der Substantia nigra Pars compacta einen durchschnittlich 35%-ig höheren Eisengehalt als bei gesunden Kontrollen feststellten. Interessanterweise wurde dieser bei den PSP- und der MSA-Patienten noch höher gemessen und lag bei 70% (PSP) und 59% (MSA) (Riederer et al. 1989, Gerlach et al. 1994).



Charakteristisch für die MSA ist zudem ein erhöhter Eisengehalt und neuronaler Untergang im Putamen, der beim IPS nicht zu finden ist (Olanow 1992).

Welche Rolle Eisen in der Pathogenese des Parkinsonsyndroms wirklich spielt und ob diese primärer oder sekundärer Natur ist, bleibt bis heute jedoch weiterhin unklar (Youdim et al. 1993, Götz et al. 2004, Sian-Hülsmann et al. 2011). Einige Autoren sehen in dem physiologischen, mit fortschreitendem Alter steigenden Eisengehalt (Rutledge et al. 1987) einen Risikofaktor bei der Entwicklung einer neurodegenerativen Erkrankung (Münch et al. 2000).

Baudrexel vermutet eine erhöhte Vulnerabilität gegenüber freien Radikalen, die zur Bildung von Lewy-Körperchen führt (Baudrexel et al. 2010b).

Es wird ebenfalls diskutiert, ob die Eisenakkumulation sowie der neuronale Zelltod als Folge einer Fehlsteuerung der Eisenhämostase betrachtet werden kann (Zecca et al. 2004, Berg et al. 2002a, Berg et al. 2002b).

## **1.5 Magnetresonanztomographie**

### **1.5.1 Grundlagen der Magnetresonanztomographie**

Die Grundlage der Magnetresonanztomographie ist das Phänomen der Kernresonanz. Dabei nutzt die MRT-Bildgebung die magnetischen Eigenschaften der Wasserstoffprotonen, die sie durch elektrische Ladung und spontane Rotation um die eigene Achse (Kernspin) erlangen (Heiland und Skalej 2001). Wasserstoff ist der elementare Bestandteil von Wasser und Fett und damit das häufigste Element im Körper. Im feldfreien Raum liegen die Wasserstoffmoleküle als kreisende Protonenspins zufällig ausgerichtet vor und wirken durch eine gegenseitige Kompensation nach außen völlig unmagnetisch (Hendrix 2003). In dem starken äußeren Magnetfeld eines Magnetresonanztomographens, das sich für klinische Zwecke zwischen 0,5 – 3 Tesla ( $T$ = magnetische Flussdichte) befindet (McGowan 2008), richten sich die Protonenspins nach den Feldlinien parallel zum Hauptmagnetvektor aus und verursachen eine Längsmagnetisierung. Wird nun von außen ein Hochfrequenz-(HF) Impuls eingestrahlt, werden die Protonenspins ausgelenkt. Das heißt, dass ihr eigener Magnetvektor kurzzeitig senkrecht zum Hauptmagnetfeldvektor steht, woraus eine Quermagnetisierung folgt. Die Protonenspins geraten dabei in einen als Kernresonanz bezeichneten Zustand, der „in Phase“ genannt wird. Dabei übernehmen sie einen Teil der HF-Energie. Dieser Zustand der Quermagnetisierung ist aber aufgrund von lokalen Magnetfeldschwankungen höchst instabil und relaxiert spontan wieder in die Ausgangssituation. Dieser Vorgang wird als Transversal- oder Querrelaxation mit der Zeitkonstante  $T_2$  bezeichnet. Gleichzeitig kommt es zu einem exponentiellen Wiederaufbau der Längsmagnetisierung, der

sogenannten longitudinalen oder T1-Relaxation (Hendrix 2003).

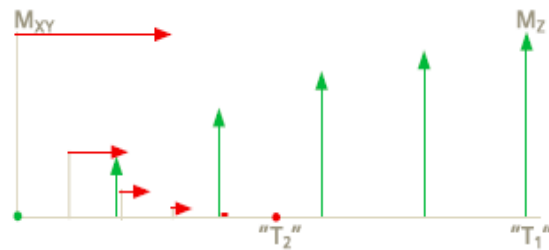


Abbildung 2: Quer- und Längsmagnetisierung.

Quer und Längsmagnetisierung getrennt betrachtet. Die Quersmagnetisierung  $T_2$  ( $M_{xy}$ ) zerfällt schneller als sich die Längsmagnetisierung  $T_1$  ( $M_z$ ) wieder aufbaut. Abbildung entnommen aus Hendrix (2003): Seite 66.

Die dabei frei werdende Energie wird in Form von HF-Wellen über geeignete Empfängerspulen als MR-Signal empfangen. Das MR-Signal lässt sich aufzeichnen und mittels entsprechender Variation des Hauptmagnetfeldes durch hinzu geschaltete Gradienten, über Ortskodierung und Fouriertransformation einem dreidimensionalen Volumen (Voxel) zuordnen (Hendrix 2003, Heiland und Skalej 2001). So kann ein Schnittbild, ein so genanntes Tomogramm errechnet werden. Der Grauwert eines jeden Bildpunktes entspricht dabei der Stärke des MR-Signals, das aus der entsprechenden Volumeneinheit (Voxel) empfangen wurde (Hendrix 2003).

Die MR-Kontraste entstehen hauptsächlich durch das unterschiedliche Relaxationsverhalten von Geweben sowie auch unterschiedliche Feldstärken.

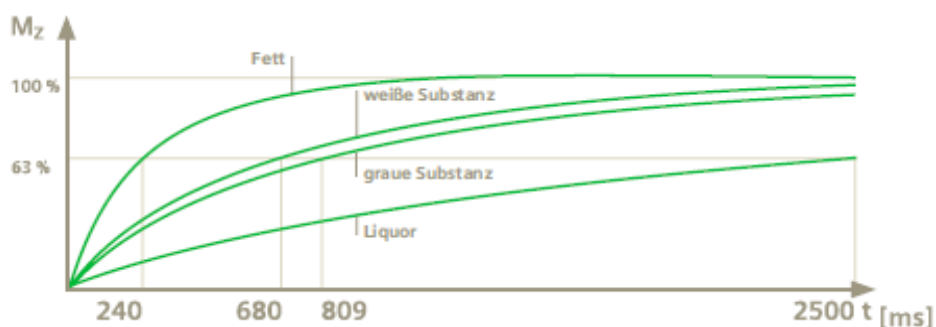


Abbildung 3: Die Längsmagnetisierung.

„Die Längsmagnetisierung baut sich langsam und exponentiell auf ( $T_1$ ). Sie ist gewebespezifisch und feldstärkenabhängig. Verschiedene Gewebearten zeigen unterschiedliche Relaxionszeiten auf, womit der Bildkontrast hervorrufen wird.“ Fett hat eine kurze, Wasser eine lange  $T_1$ - Relaxationszeit. Abbildung entnommen aus Hendrix (2003): Seite 73.

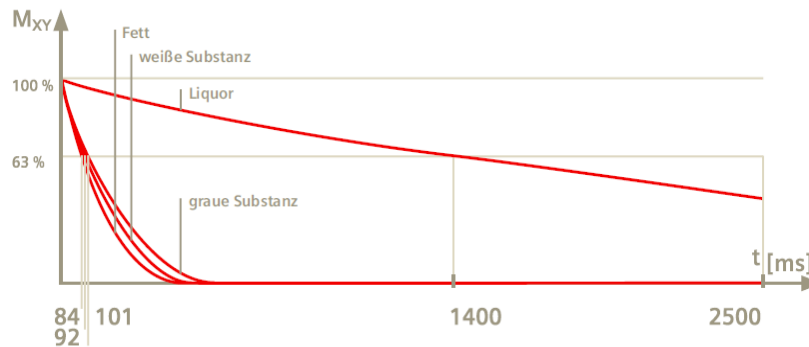


Abbildung 4: Die Quermagnetisierung.

Die Zeitkonstante  $T_2$  ist gewebespezifisch aber weitgehend feldstärkenunabhängig. Fett hat eine kurze, Wasser eine lange  $T_2$ -Relaxationszeit. Abbildung entnommen aus Hendrix (2003): Seite 81.

Durch den Einsatz verschiedener Kombinationen von Repetitions (TR)-und Echozeit (TE), zusätzlicher HF-Pulse und spezieller Gradienten können Bilder mit unterschiedlicher Wichtung der fundamentalen MR-Messparameter gewählt werden. Durch die geeignete Wahl dieser Messparameter, wie z.B.  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $T_2^*$ , PD oder MTR ist es zusätzlich möglich, unterschiedliche Bildkontraste herzustellen.

Die wichtigsten kontrastbringenden Eigenschaften des Hirngewebes sind zum einen die stochastischen Bewegungen der Wassermoleküle, die vor allem in  $T_1$  und  $T_2$ -gewichteter MRT sichtbar gemacht werden. Das so genannte „structural material“, wie beispielsweise Makromoleküle oder Membranen bilden sich vorrangig in der Protonendichte (PD)-Wichtung wie auch in der Magnetisierungstransfer-Ratio-Bildgebung (MTR) ab. Die diffusionsgewichtete MRT (DTI/ DWI) zeigt eine strukturelle (An)-Isotropie des Gewebes und beeinflussende Faktoren des Magnetfeldes ( $B_0$ ) wie Eisen oder andere lokale Suszeptibilitätseffekte können besonders gut in  $T_2^*$ - oder suszeptibilitäts-gewichteter (SWI) MRT erfasst werden (Hendrix 2003, Heiland und Skalej 2001, Köchli und Marincek 1998).

Folgend soll im Einzelnen auf die verschiedenen, in der vorliegenden Studie angewandten MRT-Verfahren eingegangen werden.

### 1.5.2 $T_2$ (\*) transversale / $T_1$ longitudinale Relaxation/ MR-Relaxometrie

Fluktuierende, lokale Magnetfeldveränderungen führen zum Energieaustausch der Spins untereinander (Spin-Spin-Wechselwirkungen), wodurch es schließlich zum Verlust der  $T_2$ -transversalen Magnetisierung kommt. Ebenso bewirken statische Magnetfeldinhomogenitäten eine Verstärkung des  $T_2$ -Effektes und eine zusätzliche Dephasierung mit der rascheren Zeitkonstante

$T_2^*$ . Diese  $T_2^*$ -Relaxation führt zu einem Signalzerfall bevor die Auslesung stattfinden kann. So genannte Refokussierungsimpulse und die Erzeugung von (Spin-) Echos bewirken eine Kompensation dieser störenden äußeren Einflüsse und ermöglichen damit die Messung des MR-Signals, das in einer sehr guten Bildqualität resultiert (Hendrix 2003, Heiland und Skalej 2001).

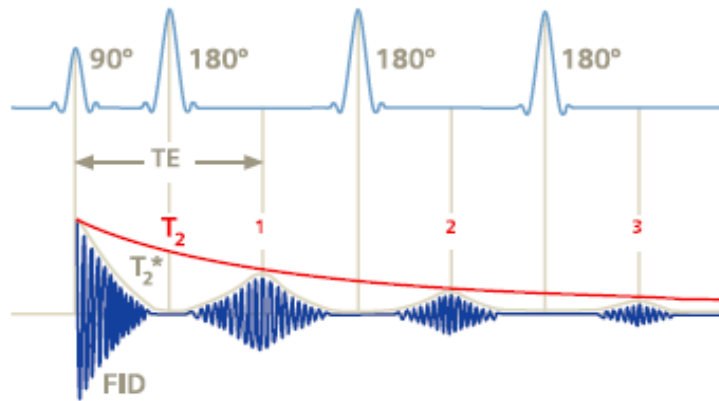


Abbildung 5: Spinechos.

„Erzeugung mehrerer Spinechos durch hintereinander folgende  $180^\circ$ - Pulse (Multiechosequenz). Das Spinecho-Signal selbst nimmt mit  $T_2^*$  ab, seine Stärke (Amplitude, Maximum) jedoch mit  $T_2$ . Da der FID (MR-Signal) gleich nach dem  $90^\circ$ -Puls abfällt, lässt sich seine Stärke schlecht messen. Daher verwendet man bevorzugt die Echos zur Bildgebung.“ TE = Echozeit. Abbildung entnommen aus Hendrix (2003): Seite 90.

Das  $T_2$ -Signal hängt in komplexer Weise sowohl vom Wassergehalt pro Volumen, der Protonendichte als auch vom Verhältnis von freiem zu gebundenem Wasser ab. Da freies Wasser (= Liquor) die Transversalmagnetisierung relativ lange aufrechterhalten kann (längere  $T_2$ -Zeit) erscheint es in der  $T_2$ -Wichtung hell. Wohingegen sich das Hirnparenchym in der  $T_2$ -Wichtung dunkel darstellt (Hendrix 2003) (siehe dazu auch Abbildung 4).

Auch viele Pathologien des ZNS, wie z.B. Ödem, Sklerose, Gliose, Nekrose, Tumor und Neuronenverluste gehen durch den erhöhten Wassergehalt des histologisch ersetzten Hirngewebes mit einer verlängerten  $T_2$ -Zeit und einer sichtbaren Signalsteigerung einher, also einer Hyperintensität auf den  $T_2$ -gewichteten Bildern. Dagegen beruhen pathologische Signalabsenkungen auf  $T_2$ -gewichteten Bildern üblicherweise auf Suszeptibilitätseffekten, etwa durch Eisenablagerungen und rufen bei höherer Feldstärke ( $>1,5T$ ) eine Hypointensität hervor (Schwarz et al. 1996, Lang et al. 1994, Savoirdo 2003).

Der Effekt der Suszeptibilität kann mit  $T_2^*$ -gewichteten Sequenzen noch weiter verstärkt werden. Hierbei wird bewusst auf den Refokussierungsimpuls der üblichen Spin-Echo-Sequenzen verzichtet. Der  $T_2$ -Zerfall verläuft dann nicht mehr mit der Zeitkonstante  $T_2$ , sondern mit der erheblich kürzeren Zeitkonstante  $T_2^*$ .

Der Unterschied kommt auch hier durch lokale, (para)magnetische Wechselwirkungen zustande, die

durch Metalle, wie Eisen, Calcium, Kupfer, Neuromelanin und andere (para)magnetische Substanzen, aber auch teilweise durch Luft-Flüssigkeitsgrenzen generiert werden (McGowan 2008). Im Gegensatz dazu führen bei der longitudinalen T1-Relaxation lokale Magnetfeldschwankungen, etwa durch Molekularbewegungen von Lipiden- oder Proteinmakromoleküle zur gewebsspezifischen Eigenschaft der Zeitkonstante T1. Dieses Phänomen wird auch Spin-Gitter-Relaxation genannt, da die dabei freiwerdende Energie an die Umgebung, das Gitter, abgegeben wird. Die T1-Relaxation hängt wesentlich von der Wärmeleitfähigkeit des Gewebes ab. Gewebe mit schnellem Wärmetransfer, wie z.B. Fettgewebe hat eine relativ kurze T1-Relaxationszeit und zeigt in T1-gewichteten Bildern eine Signalsteigerung, also eine Hyperintensität. Gewebe mit langsamer T1-Relaxationszeit, wie z.B. Wasser oder Liquor verursacht eine Signalabsenkung mit einer Hypointensität im MRT-Bild (Hendrix 2003).

Als MR-Relaxometrie bezeichnet man quantitative Messverfahren, mit denen so genannte Parameterkarten (Maps) der T1/T2(\*)-Relaxationszeiten sowie der Protonendichte (PD) erstellt werden können. Für jeden Grauwert in einem Pixel lässt sich somit ein absoluter mathematischer Wert errechnen. Somit können die Bilddaten verschiedener Probanden mittels „region-of-interest“ (ROI)-Analysen in Quer- und Längsstudien statistisch direkt miteinander verglichen werden (Baudrexel et al. 2010a, Preibisch und Deichmann 2009). Dabei hängt die manuell gezeichnete ROI- basierte Relaxometrie im Gegensatz zur automatisierten Voxel-basierten Methode (VBM) (Focke et al. 2011) wesentlich vom Anwender ab (Specht et al. 2005).

Da die Berechnung dieser Parameter aus Daten der konventionell gewichteten MRT-Techniken in der Regel nicht möglich ist, wird eine geeignete Datenverarbeitung benötigt (Baudrexel et al. 2010a). Die T2-Relaxation ist ein exponentieller Signalzerfall und erfordert für die Errechnung bzw. für das Approximieren der realen T2-Relaxationszeit eine Mehrfachechosequenz. Dafür sind mindestens zwei Echozeiten sowie Signalauslesungen erforderlich, z.B. mit einer Doppelecho-Sequenz also einer T2- und PD- gewichteten Auslesung.

Zur Errechnung der realen T1-Relaxationszeit erfolgten Messungen nach dem Verfahren der pulswinkelvariieren progressiven Sättigung. Da die T1-Relaxation ein exponentieller Wiederaufbau der Längsmagnetisierung ist, wurden mit der so genannten Zweiwinkelmethode mindestens zwei Wichtungen durch variierte Pulswinkel erzeugt. Ihre Signale erlaubten die Errechnung der realen T1-Relaxationszeit.

### **1.5.3 Diffusionstensor-gewichtete MR-Bildgebung, DTI-Mapping**

Die DTI gestattet es, unterschiedliche Diffusionsfähigkeiten in einem Gewebe zu messen, zu quantifizieren und in der Schnittbildgebung darzustellen (Le Bihan 2003, Basser et al. 1994,

Behrens et al. 2003).

Die Grundlage dieser Technik besteht darin, dass die Diffusion im ZNS zum größten Teil auf der Brown'schen Molekularbewegung des Wassers beruht. Diese willkürliche Diffusionsbewegung kann durch die Verwendung von „diffusion-sensitized gradients“ zwischen zwei radiofrequentierten Pulsen dargestellt werden (Le Bihan 2003). Abweichend zum inzwischen weit verbreiteten DWI-Verfahren, bei dem nur die Gesamtsumme der Diffusion in einem Voxel dargestellt wird und sich eine erleichterte Diffusion in erhöhten ADC bzw. Trace(D)- Werten zeigt, wird beim Diffusion Tensor Imaging (DTI) die Richtung der Diffusion im Raum zur Bildgebung verwendet. Somit ist sie die quantitative Analyse der DWI (Samuel und Colchester 2005), bei der quantitative Messwerte der Diffusionsrestriktion in vivo gewonnen werden. Diese können Aufschluss über die mikrostrukturellen Eigenschaften der Regionen bzw. über konkrete Gewebeabnormalitäten geben (Basser und Pierpaoli 1996), die in der quantitativen MRT normalerweise unentdeckt bleiben (Köchli und Marincek 1998, Canu et al. 2011).

Die DTI beruht auf der Tatsache, dass Wasser im ZNS nicht frei und ungerichtet diffundiert sondern insbesondere in der weißen Substanz vornehmlich entlang der Hauptfaserrichtung erfolgt, also gerichtet, d.h. anisotrop ist. Vereinfachend kann man sagen, je größer die Anisotropie in einer Volumeneinheit (Voxel oder ROI) ist, desto mehr parallel zueinander verlaufende Nervenfasern sind dort anzutreffen und desto weniger wird die Diffusion erleichtert (Le Bihan 2003).

In jedem Voxel, der kleinsten darstellbaren Einheit, werden allerdings alle Faserrichtungen miteinander verrechnet. Das bedeutet, dass eine Anisotropie durch mehrere in dieser Volumeneinheit senkrecht zueinander verlaufenden Fasertrakte herausgemittelt werden kann obwohl jeder durchquerende Trakt an sich hoch anisotrop ist. Ein quantitatives Maß für die Anisotropie ist die so genannte fraktionelle Anisotropie (FA). Diese bildet die „Gerichtetheit“ der Diffusion ab und reicht von 0 bis 1. Dabei bedeutet 0 eine völlige Isotropie, also gänzliche Ungerichtetheit durch erleichterte Diffusion, wobei 1 die maximale Anisotropie darstellt, also völlige Gerichtetheit durch erschwerte Diffusion. Die mittlere Diffusivität (MD) beschreibt dagegen in quantitativer Weise die durchschnittliche diffusionsbedingte Protonenbewegung und trägt die Einheit  $\text{mm}^2/\text{s}$  (Baudrexel et al. 2010a). Diese Maßzahlen ergeben sich vor allem durch die Axonendichte, ihre Kolinearität und den Myelinisierungsgrad des Gewebes (Le Bihan 2003, Mori et al. 2008). Dabei steht die MD in einem antiproportionalen, die FA in einem proportionalen Verhältnis zu diesen Gewebefaktoren. Laut Baudrexel et al. (2010) können somit neurodegenerative Prozesse oft schon vor dem Auftreten makroskopischer Läsionen aufgezeigt werden (Baudrexel et al. 2010a).

### 1.5.4 Magnetisierungstransfer-(Ratio)-Bildgebung, MT(R)-Mapping

Ein weiteres MRT-Verfahren ist die so genannte Magnetisierungstransfer-(Ratio)-Bildgebung. Diese Technik beruht darauf, dass im Gehirn Protonen im Wesentlichen in zwei Umgebungen vorliegen: in freiem Wasser („free pool“) oder gebunden an Makromoleküle, wie im Myelin oder den Zellmembranen („bound pool“) (Köchli und Marincek 1998). Fettgewebe zeigt beispielsweise eine relativ kurze T1-Relaxation, da T1 die Spin-Gitter-Relaxation beschreibt und Wasserstoffprotonen innerhalb eines relativ gering beweglichen Fettmoleküls ebenso wie Protonen die an Protein angelagert sind, die lokalen Feldschwankungen stark spüren: sie wechseln schnell in ihren Spinzustand zurück (Hendrix 2003). T2 stellt hingegen die Spin-Spin-Wechselwirkungen dar. Aufgrund der engen Nachbarschaft gebundener Spins unterliegen diese ständigen gegenseitigen magnetischen Wechselwirkungen mit Energieverlust und besitzen daher eine sehr kurze T2-Relaxationszeit. Sie erscheinen daher nie auf dem MR-Bild, ihr Signal ist längst abgeklungen bevor die Messung erfolgt ist (Wolff und Balaban 1989, Köchli und Marincek 1998).

Wie im Abschnitt 1.7 ‚MRT-Grundlagen‘ dargelegt, wird der Bildkontrast normalerweise wesentlich vom Anteil der freien Spins der Wasserprotonen bestimmt.

Beim Verfahren des Magnetisierungstransfer-Kontrastes (MTC) ist es möglich, einen Gewebekontrast in Abhängigkeit zu seinem makromolekularen Anteil darzustellen. Daher bietet es vor allem in der Bildgebung proteinreichen Gewebes, wie z.B. der Hirnsubstanz oder der Muskulatur einen Vorteil (Köchli und Marincek 1998). Durch zusätzliche, periodisch eingestrahelte Hochfrequenz-Impulse („MT-Pulse“) erfolgt eine magnetische Sättigung der dafür empfänglichen gebundenen Spins. Die „MT-Sättigung“ beschreibt die durch die MT-Impulse hervorgerufene prozentuale Reduktion der Längsmagnetisierung (Helms und Piringer 2005). Da die freien und gebundenen Protonen in ständiger Interaktion miteinander stehen, beeinflussen die makromolekularen, „unsichtbaren“ Protonen die Relaxationszeit der freien Protonen, indem sie eine Magnetisierung an sie abgeben. Dieser „Magnetisierungstransfer“ (MT) führt zu einer Signalreduktion der freien Spins. Also ist der makromolekulare Anteil im Gewebe desto höher anzunehmen, je schneller die Relaxation erfolgt und je stärker die Signalintensität abgesenkt ist.

Im ZNS ergibt sich der makromolekulare Anteil aus dem Myelinisierungsgrad und/oder der Axonendichte (Rademacher et al. 1999)(van Waesberghe et al. 1999). Im Liquor ist das Signal folglich nahezu Null (Köchli und Marincek 1998). Der prozentuale Signalverlust, also die Differenz zwischen dem Signal mit und ohne Magnetisierungstransfer durch MT-Sättigung nennt man das Magnetisierungstransferverhältnis (MTRatio) (van Buchem et al. 1999). In Gehirnregionen, in denen durch demyelinisierende- oder neurodegenerative Prozesse die Makromoleküle zerstört sind, findet man durch die Abnahme des Magnetisierungstransfers zwischen gebundenen und freien

Protonen demnach eine reduzierte MTR (van Buchem et al. 1999). Somit ist die MTR ein quantitatives Maß für die Integrität von Nervenfasern bzw. ihrer Myelinscheiden (van Waesberghe et al. 1999, Rademacher et al. 1999). Diese Messmethode ist bereits in einer Vielzahl von Studien, wie z.B. zur Multiplen Sklerose (Gass et al. 1994, Cercignani et al. 2001) oder zur Alzheimer Erkrankung (van der Flier et al. 2002) zur Anwendung gekommen.

Die MTR wird von lokalen Pulswinkelinhomogenitäten beeinflusst und hängt grundsätzlich sowohl von der MT-Sättigung, als auch der T1-Relaxation ab (Helms et al. 2010).

R1 und MT-Sättigung nehmen mit dem Anteil an gebundenen Spins zu, da ja die T1-Relaxationszeit ( $R1 = 1/T1$ ) gebundener Spins kürzer ist als die der freien (Helms und Hagberg 2009). Damit ist die MTR zum einen für eisenbedingte T1-Signalverkürzung anfällig (Helms et al. 2009) zum anderen kann ein Zelluntergang aber auch eine Signalverlängerung von T1 induzieren, da durch Wassereinlagerungen der Anteil freier gegenüber gebundener Protonenspins zunimmt. Inwiefern diese teilweise entgegengesetzten T1-Signalausrichtungen die MTR beeinflussen und vermutlich sogar verstärkend oder abschwächend wirken, ist noch nicht bekannt.

Im Gegensatz zu den quantitativen MTR-Parameterkarten (vergleiche dazu auch Kapitel 1.8) ist es mit der Berechnung des semi-quantitativen Parameters der MT-Sättigung hingegen möglich, reine Magnetisierungstransfer-, auch MT-Saturation-Parameterkarten genannt, zu erhalten. Dies sind räumlich homogene Karten mit hoher isotroper Bildauflösung, die weder von lokalen Pulswinkel-Inhomogenitäten noch von lokalen Spulensensitivitäten abhängen und sich dadurch von den MTR-Parameterkarten unterscheiden (Helms et al. 2009). Sie ähneln im Kontrast T1-gewichteten Bildern, sind aber von T1 und der Protonendichte unabhängig und scheinen gegenüber konventionellen MRT-Bildern Vorteile zu haben (Helms et al. 2008b). Diesbezüglich sind insbesondere eine hoch kontrastierte Darstellung von grauer und weißer Hirnsubstanz zu nennen (Gringel et al. 2009) sowie eine Unabhängigkeit von Eisenablagerungen in den Kernen der tiefen grauen Substanz (Helms et al. 2009). Durch die fehlenden T1-bedingten Bildeinflüsse soll eine „reinere Bildauswertung“ der strukturellen MT-Karten erfolgen können, welche somit ein direktes Maß für die Konzentration der Makromoleküle, wie Myelin darstellen (Helms et al. 2009).

## **1.6 Der Einfluss von Eisen, Gliose und Neuronenverlust auf das MRT-Signal**

Beim Parkinsonsyndrom sind die neuropathologischen Prozesse der Basalganglien und infratentorialen Hirnstrukturen durch Zelldegeneration, erhöhte Eisenablagerungen sowie astrogliale Reaktionen mit mikroglialer Proliferation charakterisiert (Jellinger 2001). Diese führen bekanntlich zu den charakteristischen Signalveränderungen der verschiedenen MRT-Sequenzen (Gupta et al. 2008, Hirsch und Hunot 2009). Das Phänomen der Hypointensität in der T2(\*)-



gewichteten MRT bei hohen Feldstärken (1,5T) durch eiseninduzierte, paramagnetische Effekte und lokale Inhomogenitäten ist schon lange bekannt (Drayer 1989, Olanow 1992, Lang et al. 1994, Schwarz et al. 1996). Als Beispiel ist das typische Zeichen der „posterolateralen Hypointensität“ beim MSA-P zu nennen (Schrag et al. 2000).

In vielen T2-gewichteten MRT-Studien wurde die Korrelation zwischen postmortal gemessenen Eisenablagerungen in der Substantia nigra und den eisenbedingten MRT-Veränderungen untersucht (Graham et al. 2000, Ordidge et al. 1994, Gorell et al. 1995). Einige Studien lassen eine lineare Abhängigkeit vom R2\*-Signalanstieg und dem Eisengehalt erkennen ( $R2 = 1/T2$ ) (Yao et al. 2009, Hardy et al. 2005) und auch die Bedeutung von Eisen als Progressionsmarker wird diskutiert (Baudrexel et al. 2010a, Martin et al. 2008, Martin 2009). Die durch Gliose induzierten T2-Signalverlängerungen spiegeln sich in der T2-gewichteten MRT beispielsweise im „hyperintensiven putaminalen Randsaum“ der MSA-P Patienten wider (Kraft et al. 1999, Schwarz et al. 1996).

Der Signalanstieg ist durch den erhöhten Wassergehalt in diesem Bereich bedingt, in dem Neuronen- und Myelinverluste sowie Gliosebildung histopathologisch prädominieren (Savoiaro 2003). Wohingegen neuronaler Verlust und gliotischer Umbau der nigrostriatalen Areale beim IPS in der T1-gewichteten MRT Signalabsenkungen hervorrufen soll (Baudrexel et al. 2010b) und durch Diffusivitätserleichterung in einer verringerten fraktionellen Anisotropie (FA) zum Ausdruck kommen kann (Boska et al. 2007).

## **1.7 Bisherige konventionelle MRT-Verfahren bei der Parkinsondiagnostik**

Der Einsatz der MRT in der Diagnostik von neurologischen Erkrankungen ist seit den 1980er Jahren kontinuierlich etabliert worden. Nach den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie wird im Rahmen der Basisdiagnostik der Parkinsonsyndrome eine einmalige strukturelle Bildgebung - vorzugsweise eine MRT - vor allem zum Ausschluss eines symptomatischen Parkinsonsyndroms ausdrücklich empfohlen (Diener et al. 2008).

Die Erkenntnisse zweier Studien, die 1986 in der Fachzeitschrift 'Radiology' erschienen, trieben die MRT-Forschung auf dem Gebiet der Differenzialdiagnostik der verschiedenen Parkinsonsyndrome erneut voran (Pastakia et al. 1986, Drayer et al. 1986). Im Laufe der Zeit haben sich verschiedenste konventionelle MRT-Verfahren (cMRT) mit Standardsequenzen, wie T1/T2(\*)/PD /FLAIR in der Diagnostik des Parkinsonsyndroms etabliert (Samuel und Colchester 2005).

Für die atypischen Parkinsonsyndrome sind einige typische radiologische Zeichen beschrieben worden, die vor allem in fortgeschrittenen Stadien die Differenzialdiagnostik erleichtern können (Hotter et al. 2009, Csoti et al. 2004) (siehe im Anhang Tabelle 6).

Im heutigen klinischen Gebrauch liegt die bisher wichtigste Rolle der konventionellen MRT

allerdings im zuverlässigen Ausschluss eines symptomatischen sekundären Parkinsonsyndroms. Dieses wäre auf eine bestimmte, in der MRT sicher darstellbare Pathologie, wie beispielsweise einen Hirntumor oder vaskuläre Läsionen zurückführbar (Mahlknecht et al. 2010a, Krauss et al. 1995, Sibon und Tison 2004, Tranchant et al. 1995).

In der Regel zeigt sich das idiopathische Parkinsonsyndrom in der konventionellen MRT vor allem im Frühstadium unauffällig (Seppi und Schocke 2005). Dagegen können bei den atypischen Parkinsonsyndromen eine Vielzahl fassbarer, radiologischer Zeichen, wie eine Atrophie oder abnorme Signalveränderungen in der MRT schon in frühen Erkrankungsstadien beobachtet werden (Hotter et al. 2009, Seppi und Schocke 2005, Csoti et al. 2004). So spricht in der T2-Wichtung bei 1,5 Tesla eine posterolaterale putaminale Hypointensität, manchmal in Kombination mit einem hyperintensiven putaminalen Randsaum für eine MSA-P (Schrug et al. 2000, Horimoto et al. 2002, Konagaya et al. 1994) (siehe im Anhang Tabelle 6). Allerdings sind solche Befunde auch regelmäßig bei gesunden Kontrollpersonen beschrieben, wenn höhere Magnetfeldstärken ( $\geq 3$  Tesla) eingesetzt werden und sind somit als unspezifische Zeichen unklarer pathologischer Relevanz zu deuten (Lee WH et al. 2005).

In späteren Stadien des IPS können sich dann ebenfalls bestimmte Zeichen in der konventionellen MRT, wie beispielsweise einer hippokampalen und präfrontalen kortikalen Atrophie zeigen (Jokinen et al. 2009).

Ferner existieren bereits etliche Studien zur Differenzierbarkeit des idiopathischen Parkinsons von den atypischen Formen und Kontrollen anhand von eiseninduzierten T2(\*)-gewichteten MRT Signalveränderungen in der Substantia nigra (Antonini et al. 1993, Ordidge et al. 1994, Vymazal et al. 1999, Gorell et al. 1995, Ryvlin et al. 1995). Bislang war es jedoch noch nicht möglich, anhand dieser Messungen signifikante Gruppenunterschiede zu zeigen und IPS von gesunden Kontrollen zu differenzieren (Minati et al. 2007, Baudrexel et al. 2010a).

Diese Problematik, die auch die Ausgangslage unserer Untersuchung bildet, kann wie folgt beschrieben werden:

Die konventionellen MRT-Verfahren unterliegen einer visuellen qualitativen Auswertung der Bilder. Trotz recht hoher Spezifität für die Abgrenzung vaskulärer Läsionen fehlt es der konventionellen MRT vor allem in Frühstadien der Erkrankung an Sensitivität zur Diskriminierung des IPS von den verschiedenen atypischen Parkinsonsyndromen (APS) sowie Kontrollen und ebenso bleibt die Spezifität zur Differenzierung der einzelnen APS untereinander unzureichend gering (Lee WH et al. 2005, Savoiardo 2003, Lee EA et al. 2004, Bhattacharya et al. 2002, Schrag et al. 2000).

Daher ist das Interesse an spezifischen quantitativen MRT-Markern, die dem Kliniker vor allem in der frühen Differenzialdiagnose des Parkinsonsyndroms helfen sollen, nach wie vor groß. Also gilt es, praktikable Verfahren dafür zu finden.

## 1.8 Erweiterte quantitative MRT-Verfahren

Die Magnetresonanztomographie bietet besondere Möglichkeiten, welche in der Erhebung von quantitativen Parametern in Form von absoluten Messwerten pro Bildpixel liegen, welche die Mikrostrukturen des Gehirns in vivo widerspiegeln.

Die konventionelle MRT als qualitatives Verfahren stützt sich auf eine subjektive visuelle Auswertung anhand von Grauwertskalen (Kraft et al. 2002), womit die Interpretation und der Vergleich von Signalkontrasten und Signalveränderungen immer subjektiv ist. Dagegen bietet die quantitative Auswertung der in der vorliegenden Studie angewandten MRT-Verfahren die Möglichkeit objektivere und gewebespezifischere Bilddaten durch direkte Errechnung der Protonendichte und Relaxationszeiten in absoluten Messwerten zu erhalten (Pierpaoli 2010, Deoni et al. 2008, Deoni 2010).

Die Problematik in der konventionellen MRT, dass unterschiedliche physiologische und pathologische Substrate dieselben Bildkontraste hervorrufen (Lee WH et al. 2005, Baudrexel et al. 2010b), kann auch in der quantitativen MRT (qMRT) nicht gänzlich vermieden werden; dennoch ermöglicht sie eine verbesserte Gewebecharakterisierung (Pierpaoli 2010).

Über die Erfassung von quantitativen Parameterkarten, den so genannten Maps, kann eine objektivere und sensitivere Messung von krankheitsspezifischen Hirnveränderungen, wie z.B. eine Atrophie oder Eisenablagerungen bei neurodegenerativen Erkrankungen erfolgen (Deoni 2010, Deoni et al. 2008).

Bilddaten verschiedener Probanden sind somit mittels „region-of-interest“ (ROI)-Analysen in Quer- und Längsstudien statistisch direkt miteinander vergleichbar und eine objektivere Verlaufsbeurteilung von Signalveränderungen wird möglich (Baudrexel et al. 2009, Baudrexel et al. 2010a, Preibisch und Deichmann 2009, Deoni 2010).

Somit wird die quantitative MRT (qMRT) zunehmend zur Bewertung von normalen zerebralen Alterungsprozessen und neurodegenerativen Vorgängen genutzt (Deoni 2010). Diese neuen Techniken erwecken Hoffnungen für eine höhere Sensitivität bei differenzialdiagnostischen Aussagen sowie für ein besseres Verständnis der pathophysiologischen Vorgänge der verschiedenen Parkinsonformen (Hotter et al. 2009, Seppi und Schocke 2005).

---

Für eine quantitative MRT (qMRT) stehen einerseits „strukturelle Verfahren“ wie

- die MR-Relaxometrie (T1/T2(\*)),
- die Diffusionsbildgebung (DTI) sowie
- die Magnetisierungstransfer(-Ratio)-Bildgebung (MT(R))

zur Verfügung.

Andererseits finden zur Beurteilung von Hirnatrophien auch planimetrische sowie volumetrische Messverfahren (MRV) ihre Anwendung, welchen die voxel-basierte Relaxometrie (VBR) sowie die voxel-basierte Morphometrie (VBM) zuzuordnen sind (Ashburner und Friston 2000, Baudrexel et al. 2010a).

In der vorliegenden quantitativen MRT-Vergleichsstudie sollte das differenzialdiagnostische Potential der ROI-basierten MR-Relaxometrie, der Magnetisierungstransfer(-Ratio)-Bildgebung sowie der Diffusionsbildgebung in der Frühdiagnostik der verschiedenen Parkinsonsubtypen beleuchtet werden.

# Material und Methoden

## 1.9 Patienten- und Probandenkollektiv

Es wurden die MR-Schnittbilder von 31 Patienten mit einem Parkinsonsyndrom (12 IPS, 10 MSA-P und 9 PSP) sowie eine gesunde Kontrollgruppe von 13 Personen untersucht. Hierfür fand eine fortlaufende Rekrutierung von ambulanten und stationären Patienten statt, die für eine valide Gruppenzuordnung folgende Kriterien erfüllen mussten: MSA-Patienten gemäß den klinischen Konsensus-Kriterien (Gilman et al. 2008), PSP-Patienten gemäß der Empfehlung von Litvan und Kollegen (Litvan et al. 1996b) und IPS-Patienten gemäß den UK Brain Bank Kriterien (Hughes et al. 1992a). Insgesamt betrug das mittlere Alter der Patienten 66,0 +/- 8,3 Jahre, wobei das der Kontrollgruppe bei 67,6 +/- 10,5 Jahre (8 Frauen) lag. Das Alter der IPS-Gruppe lag bei 66,5 +/- 7,8 Jahre (2 Frauen), das der PSP-Gruppe bei 67,0 +/- 4,3 Jahre (2 Frauen) und das der MSA-P Gruppe bei 62,5 +/- 8,5 Jahre (5 Frauen). Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (zweiseitiger Test  $p < 0.05$ ) zwischen den Gruppen, sowohl bezogen auf das Alter (unverbundener t-Test) als auch auf das Geschlecht (Mann-Whitney-U Test).

Die atypischen Parkinsonpatienten (MSA-P/PSP) wurden aus dem ambulanten und stationären Patientenkollektiv der Paracelsus-Elena-Klinik in Kassel, einer Spezialklinik für Bewegungsstörungen rekrutiert. Die IPS Patienten stammten sowohl aus dem Patientenkollektiv der Abteilung Klinische Neurophysiologie der Universitätsklinik Göttingen als auch aus der Paracelsus-Elena-Klinik in Kassel. Die Zusammenfassung der demographischen Charakteristika findet sich in Tabelle 1.

	Anzahl	Alter (Mittelwert +/- Standardabweichung)	Geschlecht (weiblich/männlich)
Kontrollen	13	67.6+/-10.5	8/5
IPS	12	66.3+/-7.8	2/10
MSA-P	10	62.5+/-8.5	5/5
PSP	9	67.0+/-4.3	2/7
Total	44	66.0+/-8.3	17/27

Tabelle 1: Demographische Charakteristika der Kontrollen und Patienten.

Die gesunden Kontrollprobanden wurden aus Göttinger Sport-und Freizeitzentren sowie Kirchengemeinden rekrutiert. Bei keinem der Teilnehmer bestand eine Kontraindikation für eine MRT-Untersuchung oder andere begleitende Hirnerkrankungen. Die Patienten sowie die

Kontrollprobanden wurden vor Beginn der Studie aufgeklärt und alle gaben Ihre schriftliche Einwilligung zur Teilnahme (Informed Consent) an der Studie ab. Ebenso lag ein positives Votum der zuständigen Ethik-Kommission des Universitätsklinikums Göttingen vor (Ethiknummer 30/09/06).

#### Allgemeine Ausschlusskriterien:

- Herzschrittmacher
- Metallimplantate (Shunt, Schmerzpumpe, Clips o.ä.), deren MR-Tauglichkeit im 3-Tesla-Gerät nicht zweifelsfrei feststeht,
- sonstige intrakorporale Metallteile, die über Wanderung oder Erwärmung zu Schädigung des Patienten führen können (bspw. Granatsplitter),
- Alter <40,
- Klaustrophobie,
- Drogen-, Medikamenten- und/oder Alkoholabhängigkeit,
- Eingeschränkter Bewusstseinszustand (Somnolenz, Sopor, Delir),
- Fehlende Einsichtsfähigkeit (ausgeprägte Demenz).

#### Spezielle Ausschlusskriterien:

- wenn die technische Untersuchbarkeit der Patienten nicht gegeben war, z.B. durch die Unfähigkeit während der Messung ruhig zu liegen,
- nicht korrigierbare, gravierende Bildartefakte, z.B. durch implantierte Fremdmaterialien oder eine stark deformierende Wirbelsäulenerkrankung, wie z.B. Hyperkyphose der BWS, die eine sichere Lagerung im MRT nicht zulässt.

### **1.10 MR- Protokoll-Sequenz-Parameter**

Die MR-Untersuchungen wurden von der Forschungsgruppe MR-Forschung in der Neurologie und Psychiatrie an der Universitätsmedizin Göttingen an einem 3 Tesla MR-Tomographen (Magnetom Trio, Siemens Healthcare, Erlangen) unter Anwendung einer Ganzkörperspule für die Transmission und einer 8-Kanal Kopfspule für den Signalempfang (Invivo, Gainesville, FL. USA) durchgeführt. Das MR-Protokoll bestand aus strukturellen T1- und T2-gewichteten 3D MRT-Sequenzen mit 1mm isotroper Auflösung: T1-Wichtung durch "Magnetization-Prepared Rapid Acquisition of Gradient Echos" (MPRAGE); TE (Echozeit) = 3.26 ms, TR (Repetitionzeit) = 2250 ms, TI = 900 ms und T2-Wichtung durch TSE (Turbo Spin Echos) mit variablen Refokussierungs-Pulswinkeln mit 198 hintereinander folgenden Echos, effektive TE = 427 ms, TR = 2900 ms.

Eine Gradientenecho-3D Sequenz (fast low angle shot, FLASH) mit 10 Echos  $TE = 4.92, 9.84, 14.8, 19.7, 24.6, 29.5, 34.4, 39.4, 44.3$  und  $49.2$  ms,  $TR = 54$  ms,  $\alpha = 16^\circ$ ) und 1.7 mm isotroper Auflösung wurde für die  $R2^*$ -Kartierung ( $R2^* = 1/T2^*$  in 1/sek) verwendet. Der TE-Bereich und die Auflösung wurden hierbei entsprechend einem gängigen 3 Tesla-Protokoll (Péran et al. 2007) gewählt.

Für das  $R2$ -Mapping wurden Multi-Spin-Echo-Sequenzen mit 3,4 mm Schichtdicke und isotroper „in-plane“ Auflösung von 1,7 mm verwendet. Es wurden nur die gradzahligen Echos ausgewertet (bei  $TE$  30, 60, 90, 120 und 150ms,  $TR = 4500$  ms), die nicht durch andere Echo-Signale gestört waren.

Die Magnetisierungstransfer (MT)-und  $R1$ -Kartierung wurden mit einer nicht selektiven 3D FLASH-Sequenz und einer isotropen Auflösung von 1,25mm durchgeführt, wie zuvor beschreiben (Helms et al. 2008b). Ergänzend zum MT-gewichteten Datensatz (erzeugt durch Einstrahlung eines 12, 8 ms langen gaussförmigem HF-Puls mit  $540^\circ$  Pulswinkel und 2.2 kHz Frequenzoffset;  $TR = 25$  ms,  $\alpha = 5^\circ$ ) wurden zwei weitere Datensätze mit Protonendichte (PD)-und  $T1$ -Wichtung ( $TR = 11$  ms,  $\alpha = 5^\circ$  und  $15^\circ$ ) aufgenommen.

Zur Diffusionstensor-gewichteten Bildgebung (DTI) wurde eine single-shot STEAM Sequenz verwendet ( $TE = 7$  ms,  $TR = 15.44$  s über 38 zusammenhängende Schichten von 2.2 mm isotroper Auflösung) (Finsterbusch und Frahm 2002). Es wurden 5 nicht gewichtete Referenzmessungen und Diffusionswichtungen mit  $b = 950$ s/  $mm^2$  bei  $TE = 50$  ms; in 24 Richtungen aufgenommen (Rieseberg et al. 2005). Zur Messung des lokalen Pulswinkels nahm man zwei einzelne STEAM-Datensätze mit einer isotropen Auflösung von 3.5 mm ( $TE = 6$ ms;  $TR = 22.4$  ms über 54 Schichten) auf (Helms et al. 2008c).

## 1.11 Bildverarbeitung

Die Auswertung der Datensätze erfolgte mit dem frei erhältlichen Software-Paket „fsl“ (Oxford, FMRIB Analysis Group) (Smith et al. 2004), dem ebenfalls freien MRICron-Programm von Chris Rorden sowie dem Programmpaket SPM5 des Wellcome Department of Imaging Neuroscience, University College of London. Die entstandenen DICOM-Bilder wurden dann zu einem Linux-basierten Bildserver transferiert und mittels „mriconvert“ (<http://lcn.uoregon.edu/~jolinda/MRIconvert/>) in ein 3D-NIFTI Format überführt. Die weitere Bildverarbeitung fand mit der FMRIB-Software Library statt (FSL 4.1 of the Centre for Functional Magnetic Resonance of the Brain, University of Oxford, UK <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>). Für die DTI-Bildbearbeitung wurde der FDT-toolkit verwendet; nach einer Korrektur von kleineren Bewegungen mittels „eddy\_correct“ konnten mittels „dtifit“ Fraktionale Anisotropie (FA) und

mittlere Diffusivitäts (MD)-Bildkarten errechnet werden.

Die Bildkarten der R2- und R2\*-Relaxationsraten wurden mit den entsprechenden Echozeiten durch logarithmische Regression errechnet. Aus dem zweifachen Winkel-FLASH (fast low angle shot) ergaben sich die Parameterkarten der Signalamplituden und R1 (nach der Korrektur von Pulswinkelinhomogenitäten). Diese Karten dienten wiederum der Errechnung der MT-Sättigungskarten vom MT-gewichteten FLASH, wobei T1- und Pulswinkeleffekte berücksichtigt wurden (Helms et al. 2008a, Helms et al. 2008b). Mit dieser Methode konnten ebenfalls MTR-Bildkarten erstellt werden.

Alle strukturellen Volumina- und quantitativen Parameterkarten wurden mittels "FLIRT"- und folgender Prozedur koregistriert. Zuerst wurden die T1-gewichteten MP-RAGE Scans durch eine rigide Koregistrierung (6 Freiheitsgrade) auf die MNI152-Vorlage transformiert um eine individuelle T1-gewichtete Referenz von 1 mm Auflösung zu erhalten. Die T2-gewichteten TSE Volumen-Scans wurden als Basis für alle auf die T2-gewichteten Bilder basierenden Messungen (DTI, R2 und R2\*) verwendet. Dann wurden die nativen Parameter-Karten auf den jeweiligen 3D T1-gewichteten Datensatz koregistriert. Um eine übermäßige Weichzeichnung zu verhindern wurde durch die Verkettung der individuellen Transformations-Matrixen dabei sicher gestellt, dass jede Karte nur einmalig rekonstruiert wurde.

## 1.12 Qualitätskontrolle

Nach einer Qualitätsprüfung aller MRT-Bilder und erstellten Karten wurden diejenigen von der weiteren Analyse ausgeschlossen, bei denen sich signifikante Artefakte, z.B. durch Bewegungen, technische Probleme oder bei begleitenden, nicht altersbedingten Hirnläsionen zeigten.

Im Gesamten konnten einige Datensätze nicht berücksichtigt werden. Beim R2\*-Mapping waren es die von zwei Kontrollen, von einem IPS- und einem MSA-Patienten; beim R2-Mapping ebenso die von einem IPS- und einem MSA-Patienten sowie von einer Kontrolle; beim DTI-Mapping die von einem PSP-Patienten und beim MT/T1-Mapping die Bilder von einer Kontrolle und einem IPS-Patienten (Klinische und demographische Details in Tabelle 7 im Anhang).

## 1.13 Manuelle Segmentation

### 1.13.1 Erstellung der "region of interests" (ROIs)

Anschließend wurden dreidimensionale "region-of-interests", die sogenannte ROIs mittels des "MRICron"-Programms (<http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricron/>) anhand der T1-sowie MT-



gewichteten Bildvorlagen manuell gezeichnet. Letzte waren vor allem für die Substantia nigra-Region von Bedeutung, da sich diese in den MT-Bildern klarer als in den T1- gewichteten Bildern darstellten. Die Markierung der ROI-Regionen erfolgte durch eine einzelne, in Bezug auf die Daten und Diagnosen der Patienten und Kontrollen verblindeten Person. Von jeder quantitativen Bildkarte konnten schließlich für jede ROI die Signalwerte mittels “fslstats” quantitativ bestimmt werden.

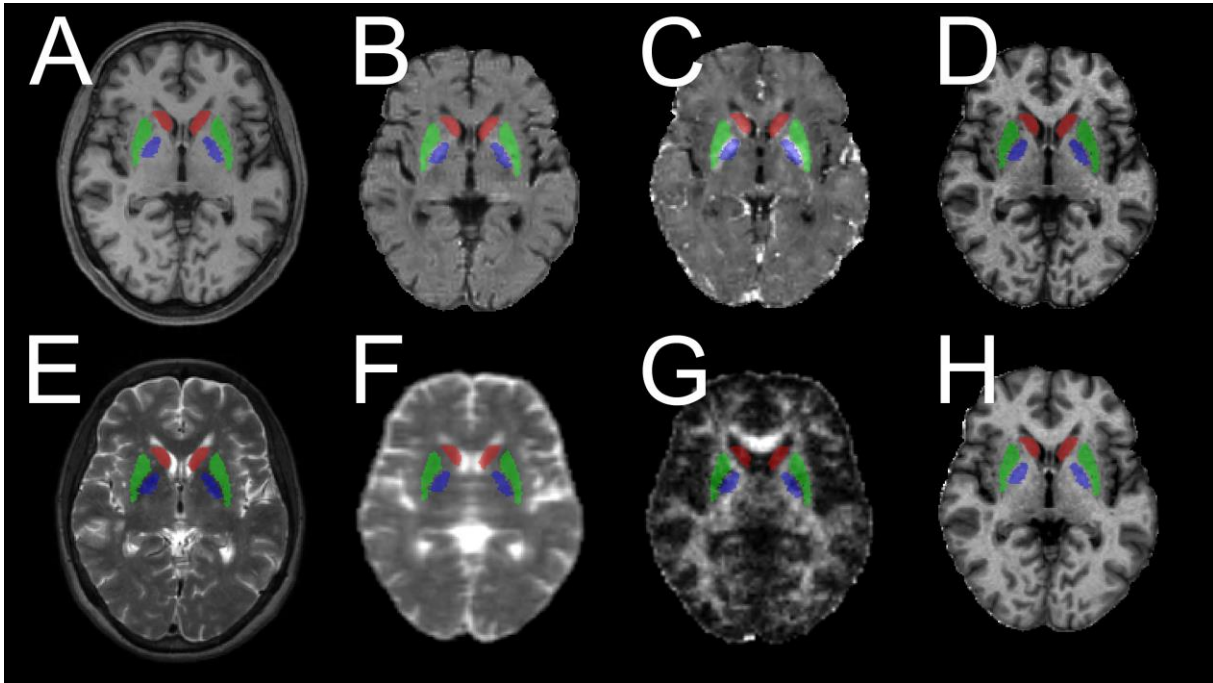


Abbildung 6: Region of interests (ROIs) über den quantitativen Bildkarten.

Nucleus caudatus (rot), Putamen (grün), Pallidum (blau). A) T1- gewichtetes Bild, B) R2- Bildkarte, C) R2\*- Bildkarte, D) MT- Bildkarte, E) T2- gewichtete Bilder, F) DTI (MD), G) DTI (FA) und H) R1- Bildkarten. Abbildung entnommen aus der Publikation von Focke et al. 2011, S.3.

### 1.13.2 Identifikation und Abgrenzung der Kerne der Basalganglien

Die Markierung der ROIs erfolgte jeweils für beide Hirnhälften getrennt in der koronaren Ebene Schicht für Schicht in fronto-okzipitaler Richtung und wurden beidseitig in das Putamen (PU), das Pallidum (PA), den Kopf des Nucleus caudatus (CN) sowie in die Substantia nigra (SN) gesetzt.

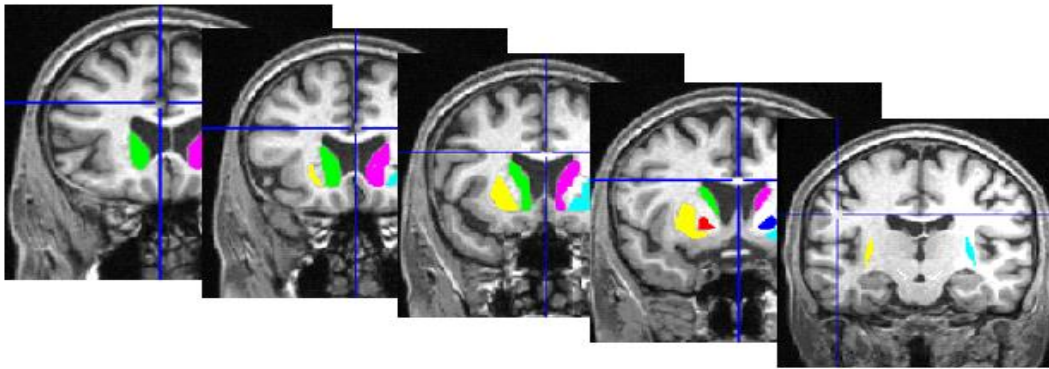


Abbildung 7: Region of interests (ROIs) in den Kerngebieten der Basalganglien über einer T1-Bildkarte. Verschiedene Schnittbilder in der koronaren Ebene in fronto-okzipitaler Richtung. Grün= linker Nucleus caudatus, pink= rechter Nucleus caudatus, gelb= linkes Putamen, türkis= rechtes Putamen, rot= linkes Pallidum, blau= rechtes Pallidum weiss= Substantia nigra.

Da die Kerngebiete nicht in jeder koronaren Ebene gut abgrenzbar waren, wurden vorerst in sagittalen und transversalen Schnittbildern orientierende Markierungspunkte an den deutlich erkennbaren Kerngrenzen gesetzt. Die Kerngebiete wurden dann vorrangig in fronto-okzipitaler Richtung auf jedem Schnittbild einzeln markiert; die Markierung erfolgte durch manuelles Umfahren mit dem Mauscursor und dem anschließenden Ausfüllen der umrandeten Flächen. Vorausgesetzt wurde bei diesem Verfahren, dass Strukturen ähnlicher visueller Voxelintensität dem gleichen Gewebetyp entsprechen. Anschließend wurden die transversalen bzw. sagittalen Ebenen nochmal zur Kontrolle hinzugezogen.

Putamen: Die Abgrenzung des Putamens nach lateral orientierte sich am Verlauf der Capsula externa sowie nach medial-kränial an der Capsula interna und dem Pallidum. Nach kaudal erfolgte die Abgrenzung zu einer schmalen mediobasalen Fläche von weißer Substanz. Nach ventral und dorsal endete das Putamen frei.

Pallidum: Die Abgrenzung des Pallidums nach lateral orientierte sich am Putamen und nach medial-kränial an der Capsula interna. Nach kaudal erfolgte die Abgrenzung zu einer schmalen mediobasalen Fläche weißer Substanz. Nach ventral und dorsal endete das Pallidum frei.

Nucleus caudatus: Für die Abgrenzung des Nucleus caudatus nach medial-kränial und ventral diente das Vorderhorn des Seitenventrikels als Grenze. Die Capsula interna bildete die dorso-laterale sowie etwas weiter dorsal der Thalamus die kaudale Abgrenzung.

Substantia nigra: Die Abgrenzungen der SN orientierte sich nach kränial an dem Areal des Nucleus subthalamicus. Der anteroinferolaterale Sitz der SN zum Nucleus ruber war stets zu beachten.

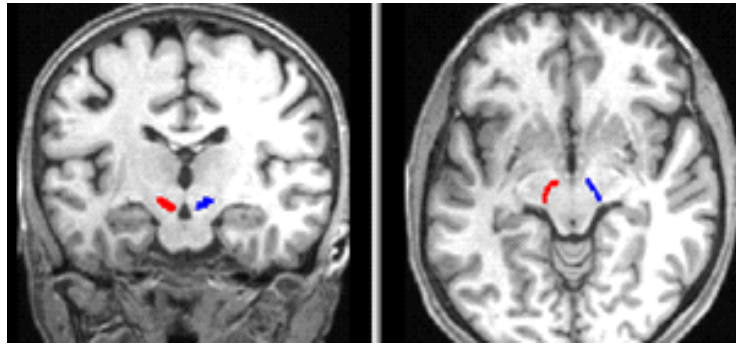


Abbildung 8: Region of interests (ROIs) in der Substantia nigra über einer T1-Bildkarte im koronaren und transversalen Schnittbild.

Eine Kontrolle in der transversalen Schnittebene im Mittelhirn auf Höhe der oberen Zueihügelplatte gewährleistete die medio-dorsale Abgrenzung zum etwas hyperintenseren Areal (T1-gewichtet) des Nucleus ruber und nach ventral-lateral zum Pedunculus cerebri. Zur Orientierung wurde ein anatomischer Atlas herangezogen (Kahle und Frotscher 2002).

## 1.14 Statistik

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte in Bezug auf folgende Fragestellungen:

Mit welchen der angewandten Messverfahren lassen sich die Subgruppen der Parkinsonerkrankten (IPS, MSA-P, PSP und Kontrollen) am besten anhand welcher untersuchten Hirnregionen differenzieren bzw. vorhersagen?

Die statistische Analyse erfolgte mit dem Programm PASW v18 (SPSS, Inc., Chicago, IL), die Diagramme wurden mit Microsoft-Excel 2010 erstellt.

Für jede quantitative Bildkarte der jeweiligen Subgruppen wurden Mittelwert und Standardabweichungen errechnet (siehe im Anhang Tabelle 8). Um Gruppenunterschiede bezüglich des Alters sowie des Geschlechtes festzustellen erfolgte ein unverbundener t-Test sowie ein Mann-Whitney-U Test.

Zusätzlich zu den genannten Analyse-Verfahren wurde eine post-hoc-ANOVA-Varianzanalyse durchgeführt. Dabei verglichen wir jede Subgruppe (IPS/MSA-P/PSP/Kontrolle) paarweise miteinander. Dies erfolgte sowohl für jedes durchgeführte Messverfahren (R1/R2(\*)/DTI/MT(R)) als auch als auch für jede Hirnregion (PA, PU, NC, SN). Um die Fehlerwahrscheinlichkeit eines Tests bei multiplen multiplen Paarvergleichen zu reduzieren ist jeweils eine Korrektur der p-Werte nach Bonferroni durchgeführt worden (siehe im Anhang

Tabelle 9).

Das statistische Signifikanzniveau wurde für diese Analysen auf  $p < 0,05$  (bzw. einem

---

Konfidenzintervall von 95%) festgelegt.

Ferner erfolgte eine ROC-Analyse (Receiver Operating Characteristic-Kurven). Nach entsprechender Fehlerkorrektur errechnete sich hierfür ein Signifikanzniveau von  $p < 0,0083$  ( $=p$   $0,05 \times$  Anzahl der gemessenen Regionen). Mittels ROC-Kurven und der Berechnung der AUC (area under the curve) als Maß für die Güte des Tests ließen sich schließlich signifikante Prädiktoren unter den Messverfahren ermitteln (siehe dazu Tabelle 2 S. 37).

# Ergebnisse

## 1.15 Varianzanalyse

### 1.15.1 Post-hoc-ANOVA-Varianzanalyse

Es sind sowohl die einzelnen Parkinsonsubgruppen und Kontrollen als auch die jeweils untersuchten untersuchten Regionen (ROIs) nach dem Parameter der Signalintensität auf eine signifikante Differenzierbarkeit durch eines der untersuchten Messverfahren paarweise miteinander verglichen worden (siehe im Anhang

Tabelle 9).

Die Tabelle 8 im Anhang zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der Signalintensitäten der untersuchten Hirnregionen (ROI) der jeweiligen Subgruppen (IPS/MSA-P/PSP/Kontrollen) auf. Es gilt:  $p\text{-Wert} < 0,05$  = signifikant,  $p > 0,10$  nicht signifikant. Im Trendlevel liegen Ergebnisse zwischen  $p < 0,10$  und  $p > 0,05$ .

### 1.15.2 IPS- Patienten im Vergleich zu den Kontrollen

Im MT-Mapping konnten deutliche Veränderungen im linken Nucleus caudatus der IPS-Patienten im Vergleich zu den Kontrollen gezeigt werden. Für diese Region wies die durchgeführte ANOVA-Varianzanalyse signifikante Gruppenunterschiede zwischen IPS- Patienten und Kontrollen auf ( $p=0,027$ ). In keinen anderen Regionen konnten jedoch weitere signifikante Unterschiede ermittelt werden.

### 1.15.3 MSA-P im Vergleich zu den Kontrollen

Die statistische Analyse wies sowohl beidseits im Putamen (liPU  $p=0,003$ / rePU  $p=0,005$ ) als auch im rechten Pallidum ( $p=0,039$ ) deutliche Unterschiede der Signalintensitäten zwischen den MSA-P und Kontrollen im R2\*-Mapping auf.

### 1.15.4 MSA-P im Vergleich zu den IPS-Patienten

Auch beim Vergleich von MSA-P mit IPS-Patienten im R2\*-Mapping ermöglichten deutliche Signalintensitätsunterschiede im Putamen beidseits (liPU  $p=0,003$ /rePU  $p < 0,001$ ) als auch im

rechten Pallidum ( $p < 0,001$ ) eine signifikante Unterscheidung der MSA-P von IPS-Patienten. Das MTR-Mapping zeigte ebenfalls Differenzen der Signalintensität beim Vergleich dieser beiden Gruppen. Die statistische Analyse wies sowohl im Putamen beidseits (liPU  $p = 0,025$ / rePU  $p = 0,006$ ) als auch in der linken Substantia nigra ( $p = 0,011$ ) deutliche Unterschiede in den Signalintensitäten auf.

### **1.15.5 PSP im Vergleich zu den Kontrollen**

Signifikante Gruppenunterschiede zwischen PSP-Patienten und den Kontrollen zeigten sich in den DTI(MD)-Messungen sowohl beidseitig im Pallidum (liPA  $p = 0,021$ / rePA  $p = 0,007$ ) als auch beidseitig in der Substantia nigra (liSN  $p < 0,001$ / reSN  $p = 0,001$ ). Auch bei der Messung der fraktionalen Anisotropie (FA) zeigten sich zwischen den PSP-Patienten und den Kontrollen signifikante Signalunterschiede im rechten Nucleus caudatus ( $p = 0,004$ ).

PSP-Patienten wiesen im Vergleich zu Kontrollen auch im R1-Mapping beidseitig im Nucleus caudatus signifikant unterschiedliche Signalintensitäten auf (liNC  $p = 0,016$ / reNC  $p = 0,026$ ). Auch in den MT-Messungen im linken Nucleus caudatus ( $p = 0,042$ ) konnten diese Unterschiede zwischen PSP-Patienten und Kontrollen nachgewiesen werden.

### **1.15.6 PSP im Vergleich zu den IPS-Patienten**

Die deutlichsten Ergebnisse bezüglich der Signalunterschiede zwischen PSP- und IPS-Patienten wurden ebenfalls in den DTI(MD)-Messungen erzielt. Die ANOVA-Varianzanalyse ergab dabei einen signifikanten Gruppenunterschied anhand der Signalveränderungen sowohl im rechten Pallidum ( $p = 0,010$ ) und in der rechten Substantia nigra ( $p = 0,023$ ) als auch trendweise linksseitig ( $p = 0,090$ ).

Auch im MTR-Mapping waren die Signalunterschiede zwischen PSP- und IPS-Patienten signifikant. Die Unterschiede in den Signalintensitäten waren dabei im rechten Pallidum ( $p = 0,025$ ) stärker ausgeprägt als linksseitig ( $p = 0,081$ ).

### **1.15.7 PSP im Vergleich zu den MSA-P-Patienten**

Beim Vergleich von PSP und MSA-P-Patienten zeigte die durchgeführte ANOVA-Varianzanalyse signifikante Unterschiede der Signalintensitäten im Pallidum sowohl im R2-Mapping (liPA  $p = 0,024$ / rePA  $p = 0,050$ ) als auch im R2\*-Mapping (rePA  $p = 0,011$ ). Auch die Ergebnisse der DTI

(MD)-Messung beidseitig in der Substantia nigra deckten signifikante Signalintensitätsunterschiede zwischen den PSP und MSA-P-Patienten (liSN  $p=0,005$ / reSN  $p=0,044$ ) auf.

## 1.16 ROC-Analysen

### 1.16.1 Überblick

Während der ROC-Analysen wurden drei Parameter gleichzeitig miteinander verglichen um den Vorhersagekraftwert zur Differenzierung der Subgruppe durch eines der angewandten Messverfahren zu erhalten. Zum einen waren dies die paarweise betrachteten Parkinsonuntergruppen und Kontrollen, dann die definierten Hirnregionen und schließlich die verschiedenen Messverfahren im Hinblick auf signifikante Signalunterschiede.

Je näher AUC an 0.5 liegt, desto schlechter ist die Testgüte zur Differenzierung zweier Gruppen. Je näher AUC an 1 liegt, desto mehr steigt die Güte des Tests. Eine AUC von 1 bedeutet eine 100%ige Trennschärfe, also die beste Güte eines Tests. Das Signifikanzniveau wurde aufgrund der erforderlichen Fehlerkorrektur auf  $p<0,0083$  festgelegt.

Die detaillierten Ergebnisse der ROC-Analysen (AUC und P-Werte) sind in Tabelle 2 dargestellt.

MRT	Probanden	Putamen		Pallidum		Nucleus Caudatus		Substantia nigra	
		Left	Right	Left	Right	Left	Right	Left	Right
R2	IPS - Cx	0.67 <sup>l</sup>	0.62 <sup>l</sup>	0.69 <sup>l</sup>	0.64 <sup>l</sup>	0.64 <sup>h</sup>	0.58 <sup>h</sup>	0.54 <sup>l</sup>	0.52 <sup>l</sup>
	MSA-P - Cx	0.50 <sup>h</sup>	0.55 <sup>l</sup>	0.57 <sup>h</sup>	0.70 <sup>h</sup>	0.70 <sup>h</sup>	0.78 <sup>h</sup>	0.56 <sup>l</sup>	0.52 <sup>h</sup>
	PSP - Cx	0.57 <sup>l</sup>	0.58 <sup>l</sup>	0.74 <sup>l</sup>	0.66 <sup>l</sup>	0.65 <sup>h</sup>	0.74 <sup>h</sup>	0.57 <sup>l</sup>	0.53 <sup>h</sup>
	MSA-P - IPS	0.77 <sup>h</sup> (0.044)	0.64 <sup>h</sup>	0.78 <sup>h</sup> (0.037)	0.85 <sup>h</sup> (0.009)	0.60 <sup>h</sup>	0.66 <sup>h</sup>	0.52 <sup>h</sup>	0.51 <sup>h</sup>
	PSP - IPS	0.61 <sup>h</sup>	0.52 <sup>h</sup>	0.67 <sup>l</sup>	0.53 <sup>h</sup>	0.52 <sup>h</sup>	0.59 <sup>h</sup>	0.56 <sup>l</sup>	0.61 <sup>h</sup>
	PSP - MSA-P	0.61 <sup>l</sup>	0.54 <sup>l</sup>	0.83 <sup>l</sup> (0.019)	0.84 <sup>l</sup> (0.015)	0.58 <sup>l</sup>	0.52 <sup>l</sup>	0.53 <sup>l</sup>	0.54 <sup>h</sup>
R2*	IPS - Cx	0.58 <sup>h</sup>	0.60 <sup>l</sup>	0.50 <sup>h</sup>	0.72 <sup>l</sup>	0.58 <sup>l</sup>	0.50 <sup>l</sup>	0.66 <sup>h</sup>	0.52 <sup>h</sup>
	MSA-P - Cx	<b>0.88<sup>h</sup> (0.004)</b>	<b>0.87<sup>h</sup> (0.006)</b>	0.75 <sup>h</sup>	<b>0.88<sup>h</sup> (0.004)</b>	0.62 <sup>h</sup>	0.73 <sup>h</sup>	0.69 <sup>h</sup>	0.72 <sup>h</sup>
	PSP - Cx	0.69 <sup>h</sup>	0.68 <sup>h</sup>	0.53 <sup>l</sup>	0.54 <sup>h</sup>	0.54 <sup>l</sup>	0.54 <sup>h</sup>	0.61 <sup>h</sup>	0.61 <sup>h</sup>
	MSA-P - IPS	<b>0.94<sup>h</sup> (0.001)</b>	<b>0.95<sup>h</sup> (0.001)</b>	0.74 <sup>h</sup>	<b>0.96<sup>h</sup> (0.001)</b>	0.68 <sup>h</sup>	0.71 <sup>h</sup>	0.53 <sup>h</sup>	0.67 <sup>h</sup>
	PSP - IPS	0.65 <sup>h</sup>	0.74 <sup>h</sup>	0.53 <sup>h</sup>	0.70 <sup>h</sup>	0.58 <sup>h</sup>	0.57 <sup>h</sup>	0.55 <sup>l</sup>	0.57 <sup>h</sup>
	PSP - MSA-P	0.79 <sup>l</sup> (0.038)	0.80 <sup>l</sup> (0.031)	0.75 <sup>l</sup>	<b>0.89<sup>l</sup> (0.005)</b>	0.62 <sup>l</sup>	0.63 <sup>l</sup>	0.54 <sup>l</sup>	0.63 <sup>l</sup>
MT	IPS - Cx	0.64 <sup>h</sup>	0.58 <sup>h</sup>	0.50 <sup>h</sup>	0.50 <sup>l</sup>	0.80 <sup>h</sup> (0.014)	0.66 <sup>h</sup>	0.57 <sup>h</sup>	0.51 <sup>h</sup>
	MSA-P - Cx	0.59 <sup>l</sup>	0.68 <sup>l</sup>	0.60 <sup>l</sup>	0.63 <sup>l</sup>	0.62 <sup>h</sup>	0.65 <sup>h</sup>	0.70 <sup>l</sup>	0.69 <sup>l</sup>
	PSP - Cx	0.60 <sup>h</sup>	0.57 <sup>h</sup>	0.64 <sup>l</sup>	0.71 <sup>l</sup>	0.80 <sup>h</sup> (0.021)	0.74 <sup>h</sup>	0.57 <sup>l</sup>	0.74 <sup>l</sup>
	MSA-P - IPS	0.64 <sup>l</sup>	0.75 <sup>l</sup>	0.56 <sup>l</sup>	0.56 <sup>l</sup>	0.67 <sup>l</sup>	0.56 <sup>l</sup>	0.73 <sup>l</sup>	0.64 <sup>l</sup>
	PSP - IPS	0.51 <sup>l</sup>	0.57 <sup>h</sup>	0.69 <sup>l</sup>	0.74 <sup>l</sup>	0.53 <sup>l</sup>	0.58 <sup>h</sup>	0.66 <sup>l</sup>	0.72 <sup>l</sup>
	PSP - MSA-P	0.70 <sup>h</sup>	0.73 <sup>h</sup>	0.67 <sup>l</sup>	0.68 <sup>l</sup>	0.72 <sup>h</sup>	0.66 <sup>h</sup>	0.64 <sup>h</sup>	0.61 <sup>l</sup>
MTR	IPS - Cx	0.76 <sup>h</sup> (0.034)	0.65 <sup>h</sup>	0.64 <sup>h</sup>	0.54 <sup>h</sup>	0.81 <sup>h</sup> (0.010)	0.77 <sup>h</sup> (0.026)	0.59 <sup>h</sup>	0.52 <sup>h</sup>
	MSA-P - Cx	0.62 <sup>l</sup>	0.73 <sup>l</sup>	0.56 <sup>l</sup>	0.67 <sup>l</sup>	0.60 <sup>h</sup>	0.67 <sup>h</sup>	0.77 <sup>l</sup> (0.030)	0.71 <sup>l</sup>
	PSP - Cx	0.57 <sup>h</sup>	0.54 <sup>l</sup>	0.65 <sup>l</sup>	0.73 <sup>l</sup>	0.54 <sup>h</sup>	0.62 <sup>h</sup>	0.56 <sup>l</sup>	0.70 <sup>l</sup>
	MSA-P - IPS	0.78 <sup>l</sup> (0.029)	<b>0.86<sup>l</sup> (0.005)</b>	0.67 <sup>l</sup>	0.75 <sup>l</sup>	0.76 <sup>l</sup> (0.041)	0.58 <sup>l</sup>	<b>0.88<sup>l</sup> (0.003)</b>	0.71 <sup>l</sup>
	PSP - IPS	0.64 <sup>l</sup>	0.66 <sup>l</sup>	0.80 <sup>l</sup> (0.025)	0.82 <sup>l</sup> (0.017)	0.81 <sup>l</sup> (0.020)	0.61 <sup>l</sup>	0.69 <sup>l</sup>	0.71 <sup>l</sup>
	PSP - MSA-P	0.70 <sup>h</sup>	0.78 <sup>h</sup> (0.041)	0.62 <sup>l</sup>	0.61 <sup>l</sup>	0.58 <sup>l</sup>	0.53 <sup>l</sup>	0.76 <sup>h</sup>	0.54 <sup>l</sup>
R1	IPS - Cx	0.52 <sup>l</sup>	0.57 <sup>h</sup>	0.50 <sup>l</sup>	0.51 <sup>h</sup>	0.73 <sup>h</sup>	0.71 <sup>h</sup>	0.51 <sup>h</sup>	0.52 <sup>h</sup>
	MSA-P - Cx	0.66 <sup>h</sup>	0.62 <sup>h</sup>	0.54 <sup>h</sup>	0.67 <sup>h</sup>	0.73 <sup>h</sup>	0.76 <sup>h</sup>	0.74 <sup>h</sup>	<b>0.84<sup>h</sup> (0.006)</b>
	PSP - Cx	0.50 <sup>h</sup>	0.64 <sup>h</sup>	0.58 <sup>l</sup>	0.54 <sup>l</sup>	0.77 <sup>h</sup> (0.035)	0.80 <sup>h</sup> (0.018)	0.58 <sup>l</sup>	0.59 <sup>l</sup>
	MSA-P - IPS	0.70 <sup>h</sup>	0.55 <sup>h</sup>	0.63 <sup>h</sup>	0.72 <sup>h</sup>	0.53 <sup>l</sup>	0.57 <sup>h</sup>	0.64 <sup>h</sup>	0.66 <sup>h</sup>

	PSP - IPS	0.62 <sup>h</sup>	0.62 <sup>h</sup>	0.56 <sup>l</sup>	0.52 <sup>l</sup>	0.68 <sup>h</sup>	0.70 <sup>h</sup>	0.53 <sup>h</sup>	0.54 <sup>l</sup>
	PSP - MSA-P	0.63 <sup>l</sup>	0.56 <sup>h</sup>	0.70 <sup>l</sup>	0.74 <sup>l</sup>	0.63 <sup>h</sup>	0.56 <sup>h</sup>	0.83 <sup>l</sup> (0.014)	0.80 <sup>l</sup> (0.027)
DTI/	IPS - Cx	0.52 <sup>l</sup>	0.56 <sup>h</sup>	0.51 <sup>l</sup>	0.57 <sup>h</sup>	0.59 <sup>h</sup>	0.75 <sup>h</sup> (0.040)	0.55 <sup>h</sup>	0.55 <sup>h</sup>
FA	MSA-P - Cx	0.62 <sup>h</sup>	0.66 <sup>h</sup>	0.54 <sup>h</sup>	0.63 <sup>h</sup>	0.69 <sup>h</sup>	0.74 <sup>h</sup>	0.61 <sup>h</sup>	0.52 <sup>l</sup>
	PSP - Cx	0.65 <sup>h</sup>	0.61 <sup>h</sup>	0.52 <sup>l</sup>	0.71 <sup>l</sup>	0.64 <sup>h</sup>	<b>0.90<sup>h</sup> (0.002)</b>	0.51 <sup>l</sup>	0.68 <sup>h</sup>
	MSA-P - IPS	0.62 <sup>h</sup>	0.62 <sup>h</sup>	0.54 <sup>l</sup>	0.57 <sup>h</sup>	0.60 <sup>h</sup>	0.51 <sup>h</sup>	0.62 <sup>h</sup>	0.62 <sup>l</sup>
	PSP - IPS	0.66 <sup>h</sup>	0.58 <sup>h</sup>	0.56 <sup>l</sup>	0.80 <sup>l</sup> (0.032)	0.54 <sup>h</sup>	0.67 <sup>h</sup>	0.53 <sup>l</sup>	0.65 <sup>h</sup>
	PSP - MSA-P	0.51 <sup>h</sup>	0.51 <sup>l</sup>	0.61 <sup>l</sup>	0.84 <sup>l</sup> (0.016)	0.56 <sup>l</sup>	0.74 <sup>h</sup>	0.56 <sup>l</sup>	0.68 <sup>h</sup>
DTI/	IPS - Cx	0.57 <sup>h</sup>	0.52 <sup>h</sup>	0.61 <sup>h</sup>	0.56 <sup>h</sup>	0.65 <sup>h</sup>	0.55 <sup>l</sup>	0.81 <sup>h</sup> (0.010)	0.67 <sup>h</sup>
MD	MSA-P - Cx	0.67 <sup>h</sup>	0.68 <sup>h</sup>	0.69 <sup>h</sup>	0.67 <sup>h</sup>	0.61 <sup>l</sup>	0.52 <sup>l</sup>	0.61 <sup>h</sup>	0.76 <sup>h</sup> (0.035)
	PSP - Cx	0.74 <sup>h</sup>	0.71 <sup>h</sup>	0.84 <sup>h</sup> (0.016)	<b>0.88<sup>h</sup> (0.004)</b>	0.68 <sup>h</sup>	0.58 <sup>l</sup>	<b>0.94<sup>h</sup> (0.001)</b>	<b>0.87<sup>h</sup> (0.006)</b>
	MSA-P - IPS	0.70 <sup>h</sup>	0.72 <sup>h</sup>	0.51 <sup>l</sup>	0.63 <sup>h</sup>	0.66 <sup>l</sup>	0.56 <sup>l</sup>	0.71 <sup>l</sup>	0.56 <sup>h</sup>
	PSP - IPS	0.67 <sup>h</sup>	0.71 <sup>h</sup>	0.76 <sup>h</sup> (0.058)	0.88 <sup>h</sup> (0.006)	0.58 <sup>h</sup>	0.54 <sup>l</sup>	0.73 <sup>h</sup> (0.099)	0.82 <sup>h</sup> (0.021)
	PSP - MSA-P	0.54 <sup>h</sup>	0.55 <sup>l</sup>	0.83 <sup>h</sup> (0.021)	0.81 <sup>h</sup> (0.026)	0.71 <sup>h</sup>	0.50 <sup>h</sup>	0.83 <sup>h</sup> (0.021)	0.83 <sup>h</sup> (0.021)

Tabelle 2: Ergebnisse der ROC- Analysen für jede quantitative Bildkarte sowie Hirnregion.

Eine AUC von 1 bedeutet eine perfekte Trennung zwischen den betrachteten Gruppen durch die angewante Messung/ Region. Eine AUC von 0,5 ist der minimale Wert um Gruppen voneinander zu unterscheiden. Werte in Klammern sind asymptotische p-Werte (Nullhypothese AUC=0,5) und dargestellt wenn  $p < 0,05$  und fett gedruckt, wenn das strenge Signifikanzniveau von  $p < 0,0083$  eingehalten wurde. <sup>h</sup> =höhere Werte als positiver Indikator, <sup>l</sup> =niedrige Werte als positiver Indikator.

### 1.16.2 Differenzierung eines IPS

Zur Differenzierung der IPS-Patienten von den Kontrollen (KN) lieferten zwei der Messverfahren signifikante Ergebnisse ( $p < 0,05$ ), wobei das fehlerkorrigierte Signifikanzniveau von  $p < 0,0083$  bei keiner der Messungen erreicht wurde. Es zeigte sich eine erhöhte mittlere Diffusivität (MD) in den DTI-Messungen in der linken Substantia nigra im Vergleich zu den Kontrollen. Die ROC-Analyse ermöglichte zwar eine statistisch signifikante Differenzierung der beiden Gruppen untereinander (AUC liSN: 0,81 ( $p = 0,010$ )), die Ergebnisse sind allerdings unter Beachtung des strengen Signifikanzniveaus als grenzwertig zu beurteilen. Es gelang mit diesem Messverfahren eine ebenso grenzwertige Vorhersage von PSP- gegenüber IPS-Patienten. Hierbei zeigte sich zwar eine stärkere Diffusionserleichterung bei den PSP-Patienten in der Substantia nigra, aber das strenge Signifikanzniveau konnte auch hier nicht erreicht werden (AUC liSN: 0,73 ( $p = 0,099$ )/AUC reSN: 0,82 ( $p = 0,021$ )).

Durch kaudale Signalverstärkungen im MTR-Mapping sowie im MT-Mapping konnte, ausschließlich linksseitig, eine signifikante Abgrenzbarkeit der IPS-Patienten von gesunden Kontrollen beobachtet werden. Dabei errechnete sich der beste Vorhersagewert durch die MTR-Messungen im linken Nucleus caudatus (AUC liNC: 0,81 ( $p = 0,010$ )). Im Vergleich dazu lag der p-Wert für das MT-Mapping in dieser Region bei  $p = 0,014$ .



### 1.16.3 Differenzierung einer MSA

Zwischen den MSA-P-Patienten und Kontrollen zeigten sich große Signalunterschiede in den putaminalen R2\*-Messungen. Dabei waren die R2\*-Mittelwerte der MSA-P deutlich höher als die der Kontrollen (MSA: 34,74 (+/-4,18) vs. KN: 28,26 (+/-3,95)). Die ROC-Analyse ergab hierfür im linken Putamen eine AUC von 0,88 (p=0,004) und eine AUC rechtsseitig von 0,87 (p=0,006) für eine hochsignifikante Vorhersagekraft einer MSA-P. Ähnliches galt auch für Signalintensitätssteigerungen in den R2\*-Messungen im rechten Pallidum der MSA-P-Patienten, so dass sich eine hochsignifikante Vorhersagekraft (AUC 0,88 (p=0,004) für MSA-P-Patienten im Vergleich zu den Kontrollen auch für diese Region errechnete. Aber die MSA-P-Patienten ließen sich nicht nur von den Kontrollen sondern auch von den IPS-Patienten mittels putaminaler und pallidaler Signalveränderungen in R2\*-Messungen hochsignifikant differenzieren. Die ROC-Analyse dieser Ergebnisse ergab mit folgenden AUC-Werten die höchste Güte aller durchgeführten Messungen (putaminale AUC links 0,94 (p=0,001)/AUC rechts 0,95 (p=0,001)/pallidale AUC rechts 0,96 (p=0,001).

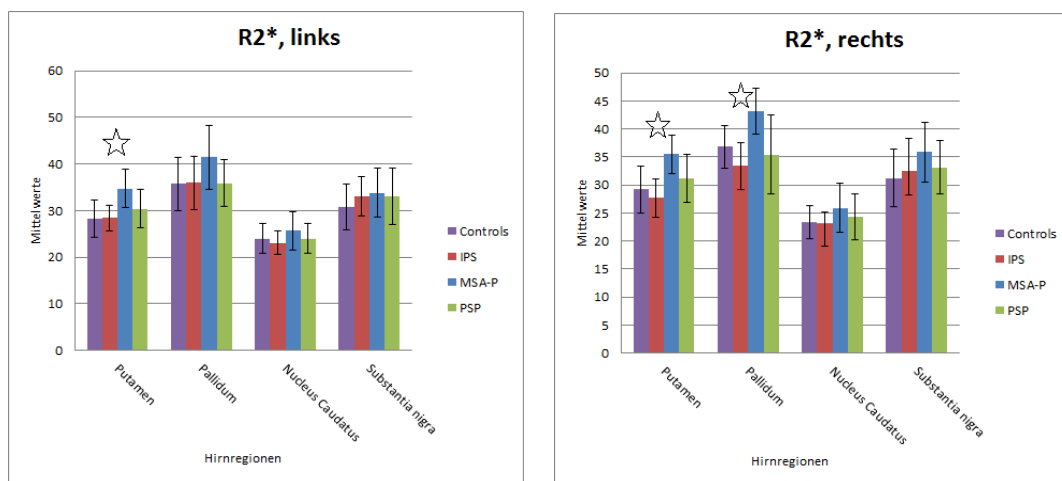


Abbildung 9: Diagramm zu den Mittelwerten und Standardabweichungen der R2\*-Messungen der linken und rechten Hirnhälfte.

Sternchen R2\*- links- PU: hochsignifikante Vorhersagekraft in ROC- Analysen für eine MSA-P gegenüber Kontrollen (p=0,004) sowie IPS-Patienten (p=0,001). Sternchen R2\*-rechts- PU: hochsignifikante Vorhersagekraft in ROC- Analysen für eine MSA-P gegenüber Kontrollen (p=0,006) sowie IPS-Patienten (p=0,001). Sternchen R2\*- rechts- PA: hochsignifikante Vorhersagekraft in ROC- Analysen für eine MSA-P gegenüber Kontrollen (p=0,004) sowie IPS-Patienten (p=0,001).

Auch die R2-Messungen wiesen eine mittlere Signalintensitätszunahme im linken Putamen (p=0,04) und im beidseitigen Pallidum auf (links p=0,037, rechts p=0,009), was ebenfalls die

signifikante Differenzierung, jedoch ohne Erreichen des fehlerkorrigierten Signifikanzniveaus der MSA-P-Patienten von IPS- Patienten ermöglichte.

Die Differenzierung der MSA-P von IPS-Patienten gelang anhand des MTR-Mapping sowohl im Putamen als auch in der Substantia nigra. Wir maßen bei MSA-P Patienten im Vergleich zu den IPS-Patienten im Putamen, vorrangig rechtsseitig eine signifikant reduzierte mittlere MTR-Signalintensität (MSA-P rePU: 42,05 (+/-2,18) vs. IPS rePU: 44,64+/-1,14) mit einem p-Wert von 0,005 sowie in der linken Substantia nigra (MSA-P liSN: 44,38(+/-1,17) vs. IPS liSN: 46,95(+/-2,23)) mit einem p-Wert von 0,003.

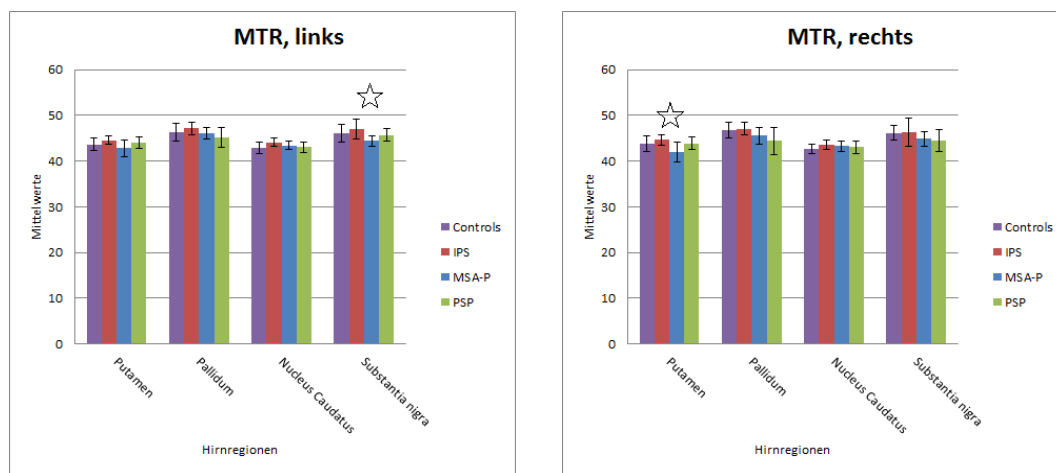


Abbildung 10: Diagramm zu den Mittelwerten und Standardabweichungen der MTR-Messungen der linken und rechten Hirnhälfte.

Sternchen MTR- links- SN: hochsignifikante Vorhersagekraft in ROC- Analysen für eine MSA-P gegenüber IPS-Patienten ( $p=0,003$ ). Sternchen MTR-rechts- PU: hochsignifikante Vorhersagekraft in ROC- Analysen für eine MSA-P gegenüber IPS-Patienten ( $p=0,003$ ).

Des Weiteren war die hochsignifikante Differenzierung der MSA-P-Patienten von Kontrollen im R1-Mapping durch eine Signalintensitätszunahme ausschließlich in der rechten Substantia nigra (AUC 0,84 ( $p=0,006$ )) möglich. Dabei ergaben sich bei den MSA-P-Patienten im Kontrollvergleich erhöhte mittlere R1-Signale in der rechten Substantia nigra. Auch im Vergleich zu den PSP-Patienten konnte mit verstärkten nigralen Signalintensitäten in der R1-Messung beidseits ein Trend für die Vorhersage für eine MSA-P aufgezeigt werden (rechts  $p=0,027$ , links  $p=0,014$ ).

### 1.16.4 Differenzierung einer PSP

Eine hochsignifikante Differenzierbarkeit der PSP-Patienten von den Kontrollen zeigte sich in den DTI (MD)-Messungen. Hierbei wurde bei den PSP-Patienten im rechten Pallidum eine erleichterte mittlere Diffusion (PSP rePA: 0,93 (+/-0,07) vs. KN rePA: 0,80 (+/-0,09)) gemessen ( $p=0,004$ ), wohingegen die Vorhersagekraft der linken Pallidumseite weniger stark ausfiel ( $p=0,016$ ). Auch zu den IPS-Patienten war die hochsignifikante Abgrenzung im rechtsseitigen Pallidum ( $p=0,006$ ) mittels dieser Messungen möglich sowie trendweise auch die zu den MSA-Patienten im beidseitigen Pallidum ( $p=0,026/ p=0,021$ ).

Die deutlichsten mittleren Diffusivitätsunterschiede zwischen PSP-Patienten und Kontrollen sowie MSA-P-Patienten konnten allerdings in der Substantia nigra festgestellt werden (PSP liSN: 0,90 (+/-0,09) vs. KN liSN: 0,80 (+/-0,03) vs. MSA liSN: 0,81 (+/-0,05)// PSP reSN: 0,87 (+/-0,08) vs. KN reSN: 0,77 (+/-0,03) vs. MSA reSN: 0,80 (+/-0,05). Dabei ergab die ROC-Analyse zur hochsignifikanten Vorhersage einer PSP gegenüber den Kontrollen eine Testgüte von AUC liSN: 0,94 ( $p=0,001$ ) und AUC reSN: 0,87 ( $p=0,006$ ). Zur Differenzierung der PSP- von MSA-P-Patienten ergaben sich in der beidseitigen Substantia nigra eine Testgüte von nur AUC li/reSN: 0,83 ( $p=0,021$ ).

In der DTI (FA)-Messung zeigten die PSP-Patienten im Vergleich zu den Kontrollen im rechten Nucleus caudatus eine weniger herabgesetzte fraktionelle Anisotropie (FA) (PSP reNC: 0,19 (+/-0,02) vs. KN reNC: 0,15 (+/-0,02)). Die beiden Gruppen ließen sich dadurch mit hochsignifikanter Vorhersagekraft voneinander unterscheiden ( $p=0,002$ ).

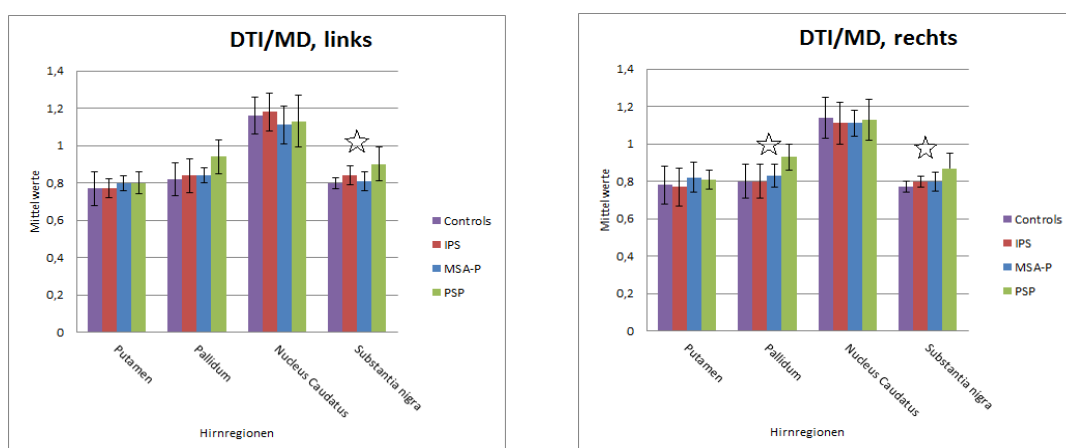


Abbildung 11: Diagramm zu den Mittelwerten und Standardabweichungen der DTI/ MD- Messungen der linken und rechten Hirnhälfte.

Sternchen MTR- SN: hochsignifikante Vorhersagekraft in ROC- Analysen für eine PSP gegenüber Kontrollen links ( $p=0,001$ ), rechts ( $p=0,006$ ). Sternchen MTR-rechts- PA: hochsignifikante Vorhersagekraft in

---

ROC- Analysen für eine PSP gegenüber Kontrollen (0,004) sowie gegenüber IPS-Patienten (p=0,006).

### **1.16.5 Differenzierung zwischen der PSP und der MSA**

Für die Differenzierung der atypischen Parkinsonformen untereinander konnten insgesamt weniger signifikante Messergebnisse erzielt werden.

Die beste Trennung war dabei durch das R2\*-Mapping im rechten Pallidum zu erreichen. Im Vergleich fanden sich hierbei im rechten Pallidum der PSP-Patienten deutlich niedrigere Signalintensitäten als bei den MSA-P-Patienten, was zu einer hochsignifikanten Vorhersagekraft für ein PSP führte (AUC: 0,89/p=0,005). Ein Trend ließ sich auch im Putamen beidseits erkennen (liPU p=0,038/rePU p=0,031). Ähnlich wie in den R2\*-Messung konnten auch im R2-Mapping im Pallidum niedrigere mittlere Signalintensitäten bei PSP-Patienten im Vergleich zu den MSA-P-Patienten aufgezeigt werden, womit eine signifikante Abgrenzung voneinander möglich wurde (liPA p=0,019/ rePA p=0,015), jedoch ohne das fehlerkorrigierte Signifikanzniveau zu erreichen. Ergänzend zu den bereits beschriebenen signifikanten Vorhersagewerten von PSP- gegenüber IPS-Patienten lassen sich in den MTR-Messungen Trendwerte für ein PSP im Pallidum beidseits (liPA p=0,025/rePA=0,017) sowie im linken Nucleus caudatus (p=0,020) erkennen.

# Diskussion

## 1.17 Überblick

Die zentrale Fragestellung dieser Arbeit ist, ob mittels ROI-basierter, quantitativer MRT-Messungen signifikante Signalunterschiede in definierten Hirnregionen von Parkinsonerkrankten feststellbar sind, die eine differenzialdiagnostische Aussagekraft unter den Subtypen erreichen.

Das Besondere unseres Arbeitsansatzes war, dass die Untersuchung an nur einer Kohorte durchgeführt wurde und damit die Güte der verschiedenen MRT-Verfahren direkt und quantitativ miteinander verglichen werden konnte. Dadurch war es möglich, diejenigen Verfahren zu identifizieren, welche die besten Vorhersagewerte erbrachten.

MSA-P-Patienten konnten anhand des R2\*-Mappings im Putamen sowohl von gesunden Kontrollen als auch von IPS-Patienten hochsignifikant differenziert werden. Ferner war es mit Hilfe des Diffusions-Tensor Imaging (DTI)-Mappings möglich, PSP-Patienten von gesunden Kontrollen sowohl in der Substantia nigra, als auch im Pallidum hochsignifikant zu unterscheiden.

## 1.18 Differenzierung eines IPS durch quantitative MRT

### 1.18.1 R2(\*)-Mapping

Obwohl die Diagnose des idiopathischen Parkinsonsyndroms zumeist klinisch erfolgt (Tolosa et al. 2006, Gibb und Lees 1988), weist sie bisher keine zufriedenstellende Genauigkeit auf (Hughes et al. 1992a, Caslake et al. 2008). Im Gegensatz zur Diagnostik der atypischen Parkinsonsyndrome zeigen sich bei den IPS-Patienten keine krankheitsspezifischen Auffälligkeiten in der Routine-MRT (Seppi und Schocke 2005, Tolosa et al. 2006, Brooks 2000). Der derzeitige klinische Wert konventioneller MRT-Verfahren, wie bspw. der T1- und T2(\*)-gewichteten Bildgebung, liegt vor allem im Ausschluss sekundärer Parkinsonsyndrome (Mahlknecht et al. 2010a).

Pathophysiologisch stellt die Substantia nigra die bedeutendste Region im neuropathologischen Prozess des idiopathischen Parkinsonsyndroms dar (Hughes et al. 1993). Wie bereits beschrieben kommt es neben Zellverlusten und reaktiver Gliose nachweislich auch zu erhöhten Eisenablagerungen in dieser Region (siehe dazu auch Kapitel 1.4.2, 1.4.3) (Riederer et al. 1989). Die Eigenschaft von Eisen, in einem statischen Magnetfeld Feldverzerrungen und einen T2 und T2\*-Signalabfall hervorzurufen, ist schon lange bekannt (Chavhan et al. 2009, Brass et al. 2006, Ryvlin et al. 1995, Bartzokis et al. 1999). Seit den 90er Jahren macht man sich die Kenntnis über

die Korrelation von erhöhten Eisenwerten mit dem Verlust von nigralen dopaminergen Neuronen beim IPS zunutzte (Hughes et al. 1993, Götz et al. 2004), krankheitsassoziierte Eisenablagerungen für diagnostische Zwecke bildgebend nachzuweisen (Antonini et al. 1993, Ye et al. 1996, Vymazal et al. 1999). Diverse Arbeitsgruppen beschäftigten sich durch die indirekte Messung nigralen Eisens mit differenzialdiagnostischen Fragestellungen der Parkinsonerkrankung (Graham et al. 2000, Michaeli et al. 2007, Ordidge et al. 1994, Menke et al. 2009). Wegen der höheren Sensitivität gegenüber Eisen ließen sich vor allem in  $R2^*$  oder  $R2^{\prime}(=R2^*-R2)$ -relaxometrischen Verfahren die Veränderungen in der Substantia nigra gut aufzeigen (Gorell et al. 1995, Wallis et al. 2008, Martin et al. 2008, Baudrexel et al. 2010b, Brass et al. 2006, Chavhan et al. 2009). In zwei Studien gelang zusätzlich die lokalisiertere Darstellung einer verstärkten  $T2^*$ -Signalverkürzung, vor allem in der Pars compacta der Substantia nigra (Péran et al. 2010, Martin et al. 2008). Histopathologisch ist in dieser Unterregion der größte Verlust an dopaminergen Neuronen zu verzeichnen (Lhermitte et al. 1924, Dexter et al. 1989, Fearnley und Lees 1991). Die quantifizierte Eisenmessung als Erfolg versprechender Progressionsmarker veranlasste auch einige Forschungsgruppen, die Korrelation zwischen dem eiseninduzierten  $R2^*$ -Signal und dem Schweregrad der Erkrankung zu prüfen. Einige Forscher konnten dieses Potential bisher aufzeigen, wobei Längsschnittstudien abzuwarten sind (Gorell et al. 1995, Martin et al. 2008, Wallis et al. 2008). Andere Untersuchungsergebnisse konnten diese Korrelation allerdings nicht bestätigen (Antonini et al. 1993, Graham et al. 2000). Baudrexel et al. (2010) sahen die nigralen  $T2^*$  Signalabsenkungen in ihrer Studie vorrangig im Zusammenhang mit einer generell erhöhten Erkrankungsvulnerabilität und nicht als Hinweis auf einen echten Progressionsmarker (Baudrexel et al. 2010b).

In keiner der zuvor genannten Studien (Gorell et al. 1995, Wallis et al. 2008, Martin et al. 2008, Baudrexel et al. 2010b, Brass et al. 2006, Chavhan et al. 2009, Péran et al. 2010, Martin et al. 2008) gelang hingegen die signifikante Gruppentrennung von IPS- Patienten gegenüber gesunden Kontrollen anhand  $T2^*$ - relaxometrisch gemessenen Signalunterschieden in der Substantia nigra. Somit stellten Baudrexel et al. (2010a) kürzlich das differenzialdiagnostische Potential der  $T2^*$ -Relaxometrie beim IPS aufgrund der vielen inkonsistenten, teils widersprüchlichen und überlappenden Befunde vergangener Studien wieder in Frage (Baudrexel et al. 2010a).

Unter anderem werden folgende Erklärungsansätze für die heterogenen Studienergebnisse zur Substantia nigra diskutiert:

Primär erscheint das relativ kleine Volumen der Substantia nigra selber und die damit erschwerte Lokalisation und Abgrenzung anhand konventioneller, oft kontrastarmer  $T1/T2$ -gewichteter MRT-Bilder limitierend zu sein (Hotter et al. 2009). In Frühstadien des IPS kommt erschwerend hinzu, dass pathomorphologische Veränderungen möglicherweise zu schwach ausgeprägt sind, um signifikante Signalveränderungen hervorrufen zu können (Baudrexel et al. 2010a), auch wenn zum

Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits mindestens 50-70% der nigralen dopaminergen Neurone degeneriert sind (Gleixner et al. 2007). Des Weiteren sind die vor allem in älteren Studien häufig verwendeten niedrigeren Magnetfeldstärken von 0,5- 1,5 Tesla zu beachten. Diese weisen bekanntlich eine geringere Sensitivität gegenüber eiseninduzierten Suszeptibilitätseffekten auf und sind durch ein geringeres Signal-Rauschverhältnis sowie eine schlechtere Bildauflösung charakterisiert (Brooks 2000, Haacke et al. 2005). Auch Luft/Flüssigkeitsgrenzen können Magnetfeldinhomogenitäten induzieren und so einen T2-Signalverlust hervorrufen. Dadurch können Signale, beispielsweise aus basalgangliennahen, paranasalen Sinus das Signalmuster mit beeinflussen (Martin et al. 2008).

Ebenso ist zu bedenken, dass die degenerativen Veränderungen in der Substantia nigra nicht IPS-spezifisch sind (vergleiche hierzu auch Kapitel 1.4.3) (Hauw et al. 1994, Lantos und Papp 1994, Dexter et al. 1993). Diese werden regelmäßig auch bei den atypischen Subtypen gefunden (Eckert et al. 2004) und scheinen daher zur Unterscheidung des IPS von atypischen Parkinsonsyndromen nicht geeignet zu sein (Tambasco et al. 2003, Gorell et al. 1995).

Im Einklang damit stehen die Befunde unserer quantitativen Messungen. Abgesehen von einem grenzwertigen Vorhersagewert für ein IPS gegenüber den Kontrollen (AUC 0,81,  $p=0,010$ ) im DTI-Mapping (vergleiche hierzu auch Kapitel 4.2.2) konnte keine signifikante Differenzierung der IPS-Patienten von den Kontrollen anhand des  $R2^*$ -Mappings ausgemacht werden.

Demgegenüber stehen die Ergebnisse einer multimodalen Studie von Péran et al (2010), welche im  $R2^*$ -Mapping in der Substantia nigra von IPS-Patienten signifikant höhere Werte als bei gesunden Kontrollen maßen. Durch die kombinierte Messung aus diffusionsgewichteter MRT sowie  $R2^*$ -Mappings von Substantia nigra, Nucleus caudatus und Putamen gelang ihnen die hochsignifikante Gruppentrennung (max. AUC 98%). Die jeweiligen einzelnen Messungen ( $R2^*/DTI$ ) fielen dabei aber weitaus schlechter aus. Beispielsweise betrug die AUC für die Substantia nigra im  $R2^*$ -Mapping nur noch 75- 77%, was den additiven Effekt der einzelnen MR-Parameter unterstreicht (Péran et al. 2010). Weitere Studien werden gebraucht, um eine mögliche verbesserte Vorhersagekraft solcher kombinierter Messverfahren zu prüfen.

Erstaunlicherweise demarkierten sich bei unseren Messungen, im Gegensatz zu vorherigen Studienergebnissen (s.o), nicht einmal isolierte Signalveränderungen in der Substantia nigra und das in keiner der von uns zum IPS durchgeführten quantitativen Messungen unter besten Voraussetzungen an 3,0-Tesla-Kernspintomographen.

Daher müssen neben den bereits aufgeführten möglichen Ursachen auch noch andere studienspezifischere Einflussfaktoren des Untersuchungsmaterials selbst beachtet werden.

Die Identifikation und Markierung der Substantia nigra- Region unserer Messungen geschah in den MT-gewichteten Bildern, in denen sie sich am Klarsten darstellte und wurde über die Erstellung von

ROI- Masken auf alle anderen MR-Parameter angewandt. Im Gegensatz zu den größeren Regionen der Basalganglien, wie dem Putamen oder dem Nucleus caudatus war die Identifizierung und Abgrenzung dieser sehr kleinen Region auch aufgrund einer immer noch relativ kontrastarmen Darstellung erschwert, so dass Markierungsfehler nicht vollständig auszuschließen sind. Dagegen verwendeten Peran et al. (2010) beispielsweise hochauflösende T2\*-gewichtete Bilder zur ROI-Segmentierung und maßen deutliche Signalunterschiede (s.o). Zukünftig muss weiterhin geprüft werden, welche Bildvorlagen die optimalsten Bedingungen für eine fehlerfreie manuelle ROI-Segmentierung bieten.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass die Studienergebnisse zur Differentialdiagnostik eines IPS bislang von großer Heterogenität geprägt sind und der differenzialdiagnostische Nutzen von Signalveränderungen in der Substantia nigra bisher nicht eindeutig aufgezeigt werden konnte.

Es bleibt weiterhin zu untersuchen, welche pathophysiologische Rolle nigrale Eisenablagerungen bei der Entwicklung des IPS spielen und inwieweit sich diese Ablagerungen und ihre radiologische Darstellung von gesunden Kontrollen unterscheiden.

### **1.18.2 DTI- Mapping**

Das DTI-Mapping ist durch seine quantifizierten Messparameter der fraktionellen Anisotropie (FA) sowie der mittleren Diffusivität (MD) eine gute Methode zur Identifikation von mikrostrukturellen, degenerativen Veränderungen des idiopathischen Parkinsonsyndroms (Menke et al. 2009).

Da sich die Parameter des DTIs vor allem aus der Axondichte, ihrer Kolinearität und dem Myelinisierungsgrad des Gewebes ergeben (Le Bihan 2003), wird dieses Messverfahren vor allem in Studien zur weißen Hirnsubstanz angewandt (Zhang et al. 2011, Cercignani et al. 2001). Bozzali et al. (2002) fanden auch in der grauen Hirnsubstanz eine gesteigerte Protonendiffusion bei Patienten mit Multipler Sklerose (Bozzali et al. 2002). Mittlerweile liegen auch eine Reihe von Untersuchungen zur Parkinsonerkrankung mittels DTI vor.

Boska et al. (2007) vermuten in der DTI eine indirekte Messmethode des Zellverlustes auch bei Parkinsonerkrankten, da neuronaler Untergang über eine verringerte mikrostrukturelle Integrität einen wesentlichen Einfluss auf die molekulare Diffusivität hat (Boska et al. 2007). Einige Arbeitsgruppen zeigten die signifikante Trennung der IPS-Patienten von gesunden Kontrollen anhand einer verminderten FA in der Substantia nigra (Chan et al. 2007, Péran et al. 2010, Vaillancourt et al. 2009, Boska et al. 2007) sowie in nigrostriatalen Projektionen (Yoshikawa et al. 2004). Teilweise wird von einem stärkeren Signalabfall im kaudalen Teil der Substantia nigra, der Pars compacta, berichtet (Vaillancourt et al. 2009, Boska et al. 2007), welcher histopathologischen Erkenntnissen zufolge, den degenerativ stärker beeinträchtigten Teil darstellt (Fearnley und Lees



1991). Die Arbeitsgruppe um Chan et al. (2007) konnte darüber hinaus eine Korrelation zwischen den Signalveränderungen und dem klinischen Schweregrad der Patienten feststellen (Chan et al. 2007). Laut Baudrexel et al. (2010) haben die diffusionsgewichtete MRT wie auch relaxometrische MRT-Messungen sogar das Potential, bereits vor dem Auftreten makroskopischer Läsionen neurodegenerative Prozesse darstellen und quantifizieren zu können (Baudrexel et al. 2010a).

Dagegen zeigen unsere diffusionsgewichteten Messungen allerdings nur einen Trend einer Vorhersage für ein IPS und diesen auch nur für die linksseitige Substantia nigra, wobei das strenge Signifikanzniveau der ROC-Analyse nicht erreicht wurde (siehe dazu Tabelle 2, S. 37).

Möglicherweise liegt die Ursache in der von uns verwendeten Technik des so genannten STEAM-basierten DTIs (stimulated echo acquisition mode) anstatt der häufiger verwendeten konventionellen EPI-basierten DTI-Messungen (EchoPlanarImaging). Der Vorteil der von uns eingesetzten STEAM-Technik liegt in einer geringeren Gefahr für Bildverzerrungen, die bei der EPI-Methode insbesondere für Regionen in der Nähe von Luft-/Gewebe-Grenzschichten auftreten (Embleton et al. 2010). Wegen der räumlichen Nähe zum Nasopharynx und einigen Sinus sind die Basalganglien daher eine typische Region für EPI-Verzerrungen. Ähnliches gilt auch für den im Rahmen von Studien häufigen Einsatz höherer Magnetfeldstärken, bei denen es mit der EPI-Technik vermehrt zu Artefakten und Bildverzerrungen gekommen ist (Stöcker et al. 2009). Die geringere Anfälligkeit des STEAM-basierten DTIs gegenüber Suszeptibilitätseffekten geht allerdings mit einer längeren Messzeit und einem schlechteren Signal-zu-Rauschverhältnis (SNR) einher, das wiederum eine schlechtere Bildauflösung nach sich zieht (Rieseberg et al. 2005). Hinzu kommt eine verringerte Sensitivität gegenüber eiseninduzierten Suszeptibilitätseffekten (Finsterbusch und Frahm 2002, Rieseberg et al. 2005), was sich insbesondere bei unserer Fragestellung nachteilig auswirken und als ein möglicher Grund für die fehlenden Signalunterschiede der einzelnen Subgruppen angeführt werden könnte. Solange also eine Verzerrungsfreiheit nicht primär erforderlich ist erscheint die EPI-Technik für weitere Studien empfehlenswerter.

Auch bei der DTI gelten dieselben Vorbehalte gegenüber der manuellen ROI-Segmentierungstechnik wie bereits beim R2\*-Mapping beschrieben. In den zuvor genannten Studien wurden sehr unterschiedliche Strategien zur Identifizierung bzw. Definierung der Substantia nigra-Region angewandt und kontrovers über die beste Segmentierungsmethode diskutiert (Oikawa et al. 2002). Durch unsere ROI-Segmentierungstechnik wurde das gesamte dreidimensionale Volumen eines Kerngebietes erfasst. Dagegen setzte die Arbeitsgruppe um Chan et al. (2007) beispielweise nur ein einziges ROI-Volumen von 40 mm<sup>3</sup> in die Region der Substantia nigra (Chan et al. 2007), wohingegen bei Vaillancourt et al. (2009) drei kleine ROI-Kreise in Einzelschichten auf drei Subregionen (kaudal/ mitte/ rostral) der Substantia nigra aufgeteilt wurden. Demzufolge konnten unterschiedliche Signale aus genau definierten Unterregionen, wie beispielsweise der Pars

compacta erhoben werden. Ihnen gelang die sehr gute Differenzierung der IPS-Patienten von Kontrollen mit einer hohen Sensitivität sowie Spezifität (Vaillancourt et al. 2009). Inwiefern die unterschiedlichen Methoden zur ROI-Segmentierung Einfluss auf die Messergebnisse haben ist bislang unklar und erfordert weitere Untersuchungen.

### 1.18.3 MT(R)-Mapping

Eine Reihe von Studienergebnissen deuten auf das große Potential der Magnetisierungstransfer-Ratio-Bildgebung bei der Differenzierung der verschiedenen Parkinsonsubtypen hin (Tambasco et al. 2003, Hanyu et al. 2001, Anik et al. 2007). Man weiß, dass die MTR eng mit neurodegenerativen Faktoren wie der Axondichte und dem Myelinisierungsgrad korreliert (Rademacher et al. 1999, van Waesberghe et al. 1999). Laut Helms et al. (2009) weist es durch seine Abhängigkeit von T1 eine Sensitivität gegenüber signalverkürzenden Suszeptibilitätseffekten durch Eisen auf (vergleiche dazu auch Kapitel 1.7.3) (Helms et al. 2009). Daher ergibt sich nach Eckert et al. (2004) erwartungsgemäß ein typisches Signalverteilungsmuster unter den Parkinsonsubtypen. Dieses entsteht gemäß der am stärksten degenerativ betroffenen Hirnregionen und könnte somit wesentlich zur Differenzialdiagnostik beitragen (Eckert et al. 2004).

Ein signifikanter Gruppenunterschied zwischen IPS-Patienten und Kontrollen konnte anhand unserer MTR-Messungen allerdings nicht aufgezeigt werden, wohingegen früheren Arbeitsgruppen die signifikante Trennung der IPS-Patienten von gesunden Kontrollen anhand von Signalreduktionen in der Substantia nigra und anderen Hirnregionen gelungen ist (Tambasco et al. 2003, Dexter et al. 1993).

Dafür erlaubte die MTR-Signalsteigerung im Nucleus caudatus der IPS-Patienten die Abgrenzung zu allen Gruppen und im reinen MT-Mapping zu den Kontrollen. Obwohl diese Vorhersagewerte zwar nur im Trendbereich lagen und gegenüber den atypischen Subgruppen nur linksseitig zu sehen waren, gewinnen sie aufgrund der Präsenz in allen Gruppen an Bedeutung. Gemäß theoretischer MRT-Grundlagen, nach denen die MT ein Maß für die Konzentrationen der Makromoleküle darstellt und von T1-bedingten Bildeinflüssen wie Eisen unabhängig ist, (Helms et al. 2009) (siehe dazu auch Kapitel 1.7.3) weisen die MT-Signalveränderungen auf eine veränderte Makromoleküldichte durch Neurodegeneration hin, die in dieser Region zur Signalsteigerung bei den IPS-Patienten geführt hat.

Eine direkte Beteiligung des Nucleus caudatus in der Pathogenese des IPS ist bisher allerdings weder in histopathologischen noch in MRT-Studien beschrieben worden (Dexter et al. 1993, Hughes et al. 1993).

Histopathologischen Erkenntnissen zufolge würde man eine Signalveränderung im Nucleus

caudatus eher bei den atypischen Parkinsonformen erwarten (Fearnley und Lees 1990). Dementsprechend konnte die Arbeitsgruppe um Eckert et al. (2004) signifikante Signalunterschiede im Nucleus caudatus zwischen PSP-Patienten und Kontrollen zeigen. Für das IPS beschrieben die Autoren hingegen eine Signalreduktion im Pallidum und in der Substantia nigra, wodurch die Differenzierung von PSP-Patienten möglich war. Eine Abgrenzung der IPS-Patienten zu Kontrollen ist auch in ihrer Studie nicht möglich gewesen (Eckert et al. 2004). Unsere Ergebnisse zum Nucleus caudatus könnten daher Vermutungen unterstützen, dass mittels MT(R)-Mapping die erweiterte Darstellung neuropathologischer Veränderungen möglich ist (Gringel et al. 2009, Naka et al. 2002, Helms et al. 2009).

## **1.19 Differenzierung einer MSA-P durch quantitative MRT**

### **1.19.1 R2(\*)-Mapping**

Mittels R2\*-Mapping war in unserer Studie eine hochsignifikante Differenzierung der MSA-P-Patienten sowohl von IPS-Patienten als auch von Kontrollen anhand der Signalunterschiede im Putamen und Pallidum möglich. Die Befunde der putaminalen Signalveränderungen sind auch mit den in der Literatur beschriebenen Befunden aus konventionellen T2\*-gewichteten MRT-Untersuchungen zur Differenzialdiagnose der MSA-P-Patienten vereinbar. Demnach spricht in der T2\*-Wichtung bei 0,5-1,5 Tesla der Befund einer „posterolateralen putaminalen Hypointensität“ häufig in Kombination mit einer „hyperintensen putaminalen Randzone“ für eine MSA (Konagaya et al. 1994, Lewinski et al. 2007, Kraft et al. 2002, Schrag et al. 2000, Csoti et al. 2004).

Auch in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie ist die „Signalabschwächung in den dorsolateralen Anteilen des Putamens“ sowie ein „Hyperintenses Band an der Grenze zwischen lateralem Putamen und Capsula externa in T2-gewichteten Sequenzen“ als MRT-Kriterium einer MSA-P aufgeführt (Diener et al. 2008). Putaminale Atrophiezeichen sowie Atrophiezeichen der Pons, des Zerebellums und des mittleren Kleinhirnstiels in der MRT wurden bereits als Zusatzkriterium für eine „mögliche MSA“ in die neuen MSA-Konsensuskriterien miteinbezogen (Gilman et al. 2008).

Während die konventionelle MRT zur Differenzialdiagnostik einer MSA eine gute Spezifität anhand der Signalveränderungen im Putamen wie auch in infratentoriellen Hirnregionen aufweist (Schrag et al. 1998, Bhattacharya et al. 2002, Schocke et al. 2002), mangelt es jedoch vor allem im Frühstadium der Erkrankung an Sensitivität, die laut Savoirdo et al. (2003) je nach Studie zwischen 50% und 85% variieren soll (Savoirdo 2003).

Unsere Ergebnisse zeigten hingegen eine hochsignifikante Vorhersagekraft für eine MSA-P gegenüber IPS-, PSP-Patienten und Kontrollen auf, wie sie in den bisherigen qualitativen MRT-Studien noch nicht beschrieben worden ist. Betrachtet man beispielsweise die Daten unserer R2\*-Messungen für das Putamen, konnte eine MSA-P im Vergleich zu IPS-Patienten bei einer theoretischen Spezifität von 100% mit einer Sensitivität von 77,8% vorhergesagt werden ( $p=0,001$ ). Ähnlich gute Ergebnisse wiesen auch die Vorhersage einer MSA-P gegenüber Kontrollen auf ( $p=0,004$ ), wobei die Ergebnisse zur Differenzierung von einem PSP nur im Trendbereich lagen ( $p=0,031$ ). Im Hinblick auf die geringen Fallzahlen unserer Studie müssen diese hochsignifikanten Ergebnisse hingegen mit Vorsicht interpretiert werden. Dennoch erreichte eine konventionelle qualitative MRT-Studie der Arbeitsgruppe um Lewinski et al. (2007) zur Differenzierung von MSA- gegenüber IPS-Patienten bei einer Spezifität von 97% im Vergleich dazu eine Sensitivität von nur 64- 69%. Diese Messungen erfolgten in denselben Hirnregionen anhand T2\*-gewichteter Gradient Echo (GE) Sequenzen mit einem 1 Tesla Scanner (Lewinski et al. 2007).

Als Ursache dieser putaminalen Hypointensität in der T2-gewichteten MRT wird eine Einlagerung von diffusem Ferritin, Eisen, Neuromelanin sowie anderen paramagnetischen Substanzen angenommen (Lang et al. 1994, Schwarz et al. 1996, Martin et al. 1998, Vymazal et al. 1999). Infolge erhöhter Konzentrationen dieser paramagnetisch wirksamen Substanzen im Putamen soll es aufgrund des Suszeptibilitätseffektes zur Signalabschwächung kommen (Matsusue et al. 2008). Schon seit langem wird versucht, durch die radiologische Darstellung dieser Eisenablagerungen in den bestimmten Basalganglienregionen ein für die Erkrankung verantwortliches ätiopathologisches Agens zu finden (Vymazal et al. 1999). Viele Untersuchungsergebnisse lassen eine Beteiligung von eiseninduzierten, oxygenen freien Radikalen am neurodegenerativen Prozess beim Parkinsonsyndrom vermuten (Youdim et al. 1993, Sofic et al. 1991, Götz et al. 2004). Histopathologisch ist die MSA sowohl durch einen erhöhten Eisengehalt als auch einen neuronalen Untergang mit Gliosebildung im Putamen gekennzeichnet. Dieser ist beim IPS in dieser Region nicht zu finden (Olanow 1992, Fearnley und Lees 1990). Demnach vermuten Schwarz et al. (1996) neben dem Eisen eine entscheidende Beteiligung reaktiver glialer Strukturen am putaminalen hypointensen Signal bei der MSA (Schwarz et al. 1996).

Auch im R2-Mapping unserer Studie konnte ein Trend zur Differenzierung einer MSA-P von IPS- und PSP-Patienten aufgezeigt werden. Dennoch ließen unsere Ergebnisse deutlich erkennen, dass durch den suszeptibilitäts verstärkenden Effekt im R2\*-Mapping eine wesentlich bessere differenzialdiagnostische Aussagekraft möglich ist. Die verstärkte Sensitivität gegenüber Eisen bei erhöhten Feldstärken ( $>1,5$  Tesla) können in konventionellen T2-gewichteten MRT-Studien allerdings zu falsch-positiven Befunden führen. Dies zeigte sich regelmäßig bei gesunden Kontrollen, die dann ebenfalls putaminale Signalveränderungen aufwiesen und damit ihre Spezifität

für eine MSA verloren (Lee WH et al. 2005, Fujii et al. 2007).

Im Gegensatz dazu wirken hohe Magnetfeldstärken, wie, wir sie angewendet haben, gerade in quantitativen MRT- Messungen als vorteilhaft, weil dadurch eine höhere Eisensensitivität sowie ein besseres Auflösungsvermögen möglich wird.

Dies zeigte insbesondere auch die quantitative, suszeptibilitätsgewichtete MRT-Studie von Yao et al. (2009) sehr eindrucksvoll. Dort wurde die Abhängigkeit des R2\*-Signals vom Eisengehalt in typischen eisenreichen Hirnregionen (Nucleus caudatus/Putamen/Pallidum/Thalamus) bei ansteigenden Feldstärken von über 1,5.-7 Tesla gemessen. Es gelang ihnen eine lineare Abhängigkeit des R2\*-Signals zu beiden Variablen aufzuzeigen, sowohl der Magnetfeldstärke als auch dem Eisengehalt und damit eine Nutzbarkeit des Messverfahrens von bis zu 7 Tesla (Yao et al. 2009).

Obwohl visuelle Signalunterschiede in Basalganglien beim Parkinson schon vielfach in qualitativen Messungen beschrieben worden sind zeigt dieses Beispiel, dass die quantifizierte Messung eine objektivere und sensitivere Aussage über krankheitsspezifische Hirnveränderungen erlaubt (Deoni 2010, Deoni et al. 2008).

Die erhöhten Messwerte in quantitativen R2- und vor allem in R2\*-Messungen können daher als direkter Marker für Eisenansammlungen betrachtet werden (Yao et al. 2009, Hardy et al. 2005, Matsusue et al. 2008).

Unsere Ergebnisse des R2\*-Mappings zeigen neben den putaminalen Signalabsenkungen auch eine Hypointensität im rechten Globus pallidus. Dies erlaubte die hochsignifikante Abgrenzung von MSA-P- Patienten und dies sowohl bei Kontrollen ( $p=0,004$ ) als auch IPS- ( $p=0,001$ ) und PSP- ( $p=0,005$ ) Patienten.

Dementsprechend gehört der Globus pallidus histopathologisch zu den wesentlichen Kerngebieten der neuropathologischen Prozesse bei der Entstehung einer Multisystematrophie (Wenning et al. 1997b). Auch Riederer et al. (1989) maßen den physiologisch höchsten Eisengehalt aller Gehirnanteile im Globus pallidus (Riederer et al. 1989).

Auch eine andere Arbeitsgruppe konnte die Korrelation der verkürzten T2- Relaxationszeit mit dem ferritingebundenem Eisengehalt in dieser Region aufzeigen (Vymazal et al. 1995, Vymazal et al. 1996). Ihnen gelang die signifikante Differenzierung der MSA-Patienten von Kontrollen anhand pallidaler Signalabsenkungen in den T2-gewichteten Messungen, die zudem auch auch post mortem mit den histopathologischen Messungen des pallidalen Eisengehaltes übereinstimmten (Vymazal et al. 1999).

Lewinski et al. (2007) konnten in ihrer T2\*-gewichteten konventionellen MRT-Studie pallidale Signalabsenkungen zwar gehäuft bei MSA-Patienten feststellen (im Vergleich zu IPS-Patienten und Kontrollen); diese zeigten aber keine MSA-Spezifität, so dass keine differenzialdiagnostische

Aussagekraft diesbezüglich möglich war. Die Ergebnisse wurden vornehmlich im Zusammenhang mit altersbedingten pallidalen Eisenansammlungen sowie Kalzifikationen gesehen (Lewinski et al. 2007).

Durch die Quantifizierung erhöhter Eisenwerte in unserem R2\*-Mapping und die objektive Auswertung der Messergebnisse gelang uns dagegen anhand der putaminalen und pallidalen Signalunterschiede die hochsignifikante Trennung der MSA-Patienten sowohl von IPS-Patienten als auch von Kontrollen und teilweise auch von PSP-Patienten. Dies bestätigt die große Bedeutung der Eisensensitivität des quantifizierten R2\*-Mappings bei der Identifizierung von MSA-P Patienten.

### 1.19.2 DTI-Mapping

Zum Nutzen der diffusionsgewichteten MRT bei der Differenzialdiagnose der atypischen Parkinsonsyndrome wie der MSA-P liegen bereits zahlreiche Studien vor (Schocke et al. 2002, Seppi et al. 2003, Schocke et al. 2004, Seppi und Schocke et al. 2005, Seppi et al. 2006, Köllensperger et al. 2007, Paviour et al. 2007, Pellecchia et al. 2009).

In unseren diffusionsgewichteten Messungen konnten allerdings keine signifikanten Vorhersagen für eine MSA-P getroffen werden.

Hingegen berichtete die Arbeitsgruppe um Schocke et al. (2002, 2004 und 2005) von einer dem fortschreitenden Krankheitsprozess folgenden progredienten Diffusionserleichterung im Putamen der MSA-P-Kohorte, womit ihnen eine Differenzierung sowohl von Kontrollen als auch von IPS-Patienten möglich war (Schocke et al. 2002, Schocke et al. 2004, Seppi und Schocke 2005). Die Differenzierung zum PSP war aufgrund überlappender Befunde hingegen auch Ihnen nicht möglich (Seppi et al. 2003).

Die eigentliche Bedeutung der diffusionsgewichteten MRT-Verfahren bei der MSA-Diagnostik wird auch dadurch unterstrichen, dass die „Hyperdense Darstellung des Linsenkernes in der DWI-Gewichtung“ als typisches radiologisches MRT-Zeichen für eine MSA bereits aktueller Bestandteil der Leitlinien ist (Linsenkern=Nucl. lentiformis, die ältere Bezeichnung für das Putamen und Pallidum, Diener et al. 2008).

Im Gegensatz zu diesen diffusionsgewichteten MRT-Studien (DWI) kam in unserer Studie die in Kapitel 1.7.2 erwähnte Diffusions Tensoring-Messung (DTI) zum Einsatz, eine quantitative Form der diffusionsgewichteten MRT. Die DTI wird in der Literatur als noch sensitiver gegenüber neurodegenerativen Prozessen beschrieben (vergleiche dazu auch Kapitel 1.7) (Ebmeier et al. 2011, Canu et al. 2011).

In einigen Untersuchungen konnte der erfolgreiche Einsatz des DTI-Mappings auch zur Differenzialdiagnose der MSA-Patienten gezeigt werden (Blain et al. 2006, Shiga et al. 2005,

Nilsson et al. 2007). Dabei ließen zwei dieser Studien anhand von Messungen außerhalb der Basalganglien, hier im mittleren Kleinhirnschenkel (=MCP) (Blain et al. 2006) sowie in der Brücke (=Pons) (Shiga et al. 2005) eine Differenzierung von MSA-Patienten gegenüber Kontrollen, IPS- und PSP-Patienten erkennen.

Obwohl die Befunde vergangener DWI- und DTI-Untersuchungen eine Erfolg versprechende Messung degenerativer Prozesse bei MSA-P-Patienten erwarten ließen, konnten unsere DTI-Messungen hingegen keine signifikanten Signalveränderungen zeigen. Eine mögliche Erklärung dafür könnte auch an dieser Stelle die bereits erörterten technischen Besonderheiten des STEAM-basierten DTIs sein (vergleiche dazu auch Kapitel 4.2.2) und dabei insbesondere die fehlende Eisen-Sensitivität dieser Methode.

### 1.19.3 MT(R)-Mapping

Neuropathologisch betroffene Kerngebiete der Multisystematrophie, wie das Putamen, die Substantia nigra sowie das pontozerebelläre System (Lantos und Papp 1994, Eckert et al. 2004) spiegeln sich auch in unseren MTR-Befunden zur MSA-P weitgehend wider. Hier war eine hochsignifikante Vorhersage einer MSA-P- gegenüber IPS-Patienten anhand putaminaler ( $p=0,005$ ) als auch linksseitiger nigraler ( $p=0,003$ ) MTR-Signalintensitätsunterschiede möglich.

Diese Ergebnisse stimmen auch mit früheren MTR-Studien überein. So gelang Eckert et al. (2004) durch eine signifikante putaminale MTR-Signalreduktion die Differenzierung von MSA-Patienten sowohl von Kontrollen als auch IPS-Patienten (Eckert et al. 2004). Auch die Arbeitsgruppe von Naka et al. (2002) beobachtete bei MSA-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen ebenfalls eine MTR-Reduktion im Putamen sowie in der Pons und im präzentralen Subkortex, womit ihnen eine signifikante Gruppentrennung dieser gelang. Ihnen war es außerdem möglich, durch den direkten Vergleich von konventionellen T2-gewichteten MRT- Messungen mit den neuen quantitativen Messmethoden des MTR-Mappings eine höhere Sensitivität für neuropathologische Veränderungen durch Letzteres festzustellen (Naka et al. 2002).

Eine Vorhersage einer MSA-P gegenüber Kontrollen gelang uns allerdings nicht. Hier lag die Vorhersagekraft des R2\*-Mappings in allen Fällen über der des MTR-Mappings.

Histopathologischen Erkenntnissen zufolge unterliegt das Putamen nur bei der MSA, nicht aber beim IPS dem degenerativen Prozess mit Eisenansammlungen (Olanow 1992, Fearnley und Lees 1990). Wie sich auch anhand unserer Ergebnisse erkennen lässt, kann es daher gut für differenzialdiagnostische Zwecke genutzt werden. Da das MTR-Signal eine T1-Abhängigkeit und damit eine hohe Sensitivität gegenüber Eisen zeigt (Helms et al. 2009), liegt die Vermutung einer Korrelation zwischen den unterschiedlich starken Eisenablagerungen in den betroffenen

Hirnregionen und dem MTR-Signalabfall nahe. Die histopathologisch bekannten erheblichen Konzentrationsunterschiede nigralen Eisens zwischen MSA-Patienten und gesunden Kontrollen (Riederer et al. 1989, Gerlach et al. 1994) führten in unseren Messungen hingegen zu keinen Signalunterschieden.

Dabei ermöglichten deutliche Signalunterschiede in der linken Substantia nigra jedoch die signifikante Gruppentrennung von MSA-P- und IPS-Patienten (ANOVA,  $p=0,011$ ), obwohl man in dieser Region keine wesentlichen Unterschiede neuropathologischer Degenerationvorgänge der beiden Krankheitsformen vermutet (Hauw et al. 1994, Lantos und Papp 1994, Dexter et al. 1993) und diese auch im  $R2^*$ -Mapping nicht gezeigt werden konnten.

Aufgrund dieser Ergebnisse muss von einer weitaus komplexeren Beeinflussung des MTR-Signals ausgegangen werden. Grundsätzlich führen destruktive Gewebeeränderungen und die damit einhergehende Verminderung des makromolekularen Anteils zu einer MTR-Signalverkürzung (Rademacher et al. 1999, van Waesberghe et al. 1999). Andererseits soll ein neuronaler Gewebeuntergang durch den reduzierten Anteil gebundener Spins auch einen verlängernden Einfluss auf die T1-Relaxationszeit und somit Einfluss auf das T1-abhängige MTR-Signal haben. Inwiefern diese teilweise entgegengesetzten T1-Signalausrichtungen die MTR beeinflussen und vermutlich sogar verstärkend oder abschwächend wirken, ist noch nicht bekannt. Das trägt unter anderem zu der erschwerten Interpretation der MTR-Bilder bei. Vor allem in Gehirnregionen, in denen ein Zelluntergang durch toxisch wirkende Eisenablagerungen wie in den Basalganglien beim Parkinsonsyndrom zu erwarten ist (Youdim et al. 1993) könnte dieses Phänomen ein Problem für den Bildkontrast darstellen.

Die Schwierigkeit bei der Interpretation von MTR-Befunden, die zu uneinheitlichen bzw. kontroversen Ergebnissen führen können, ist ein bekanntes Problem. In einem Review von Hotter et al. (2009) wird das häufige Nichtbeachten der Beeinflussung des MTR-Signals durch die T1-Relaxation als mögliche Ursache für die uneindeutigen Ergebnisse in vielen Studien thematisiert (Fazekas et al. 2005, Hotter et al. 2009).

Im Gegensatz zu den MT(Ratio)-Mappings zeigten sich in unseren physikalisch-theoretisch „reineren“ MT-Messungen keine signifikanten Signalunterschiede. Die Begründung liegt möglicherweise darin, dass in den MT-Messungen eher das reine MT-Phänomen gezeigt wird, welches ein direktes Maß für das „structural material“, also den Makromolekülanteil ist und sich durch seine Unabhängigkeit von Pulswinkel- und T1-Inhomogenitäten auszeichnet (Helms et al. 2008b, Helms et al. 2010).

Theoretisch soll die Darstellung von tiefen Hirnstrukturen wie den eisenhaltigen Basalganglien durch die Korrektur dieser Bildeinflüsse eigentlich verbessert sein (Helms et al. 2009). Gleichzeitig bedeutet die Unabhängigkeit von T1 aber auch eine fehlende Sensitivität gegenüber



paramagnetischen Substanzen wie Eisen, dem wir in unseren Messungen eine entscheidende Rolle beimessen. Anzunehmen ist demnach, dass bei neurodegenerativen Erkrankungen wie dem Parkinsonsyndrom, bei denen die Pathogenese wesentlich durch Eisenablagerungen mit beeinflusst wird (Götz et al. 2004), gerade der Effekt des Eisens für die Signalunterschiede ausschlaggebend ist und im Gegensatz dazu die Gruppentrennung in unseren MT(Ratio)-Messungen erlaubte.

Dagegen scheint ein Zelluntergang mit Abnahme des makromolekularen Anteils und einer Gewebedichteänderung, die im Wesentlichen für die Signalveränderungen im strukturellen MT-Mapping verantwortlich sein sollen, hier weniger ausgeprägt zu sein (van Buchem et al. 1999, van Waesberghe et al. 1999, Helms et al. 2009). Möglicherweise ist dieser Effekt verantwortlich für die insgesamt geringere Sensitivität sowie Spezifität im MT(R)- Mapping im Gegensatz zum R2\*-Mapping.

## **1.20 Differenzierung eines PSP durch quantitative MRT**

### **1.20.1 R2(\*)-Mapping**

Zur Differenzierung der PSP-Patienten von Kontrollen oder IPS-Patienten zeigten sich anhand unserer Untersuchungsergebnisse der relaxometrischen R2\*-Messungen keine signifikanten Gruppenunterschiede. Zur Differenzierung der PSP-von MSA-P-Patienten wurden teilweise hochsignifikante Vorhersagewerte vor allem für die pallidalen Messungen bereits in Abschnitt 4.3.1 diskutiert.

### **1.20.2 DTI-Mapping**

Histopathologisch ist die PSP durch eine weit gestreute Atrophie mit neuronalem Zelluntergang und gliotischem Umbau sowie neurofibrillären Proteinablagerungen charakterisiert. Diese so genannten Tauproteine finden sich beim PSP vor allem im Globus pallidus, der Substantia nigra, dem Nucleus subthalamicus und anderen Hirnregionen wieder (Hauw et al. 1994). Unsere Befunde decken sich gut mit diesen histopathologisch gesicherten, degenerativ betroffenen Hirnregionen.

Auch frühere diffusionsgewichtete Studien (DWI-MRT) berichteten von erhöhten Diffusionskoeffizienten in den Basalganglien von PSP-Patienten vorzugsweise im Putamen und Pallidum (Seppi et al. 2003, Rizzo et al. 2008). Seppi et al. gelangen anhand putaminaler Signalsteigerungen die Abgrenzung der PSP-von IPS-Patienten mit einer Sensitivität von 90% und einem positiven prädiktiven Wert von 100% (Seppi et al. 2003).

Dementsprechend gelang anhand unserer pallidalen DTI(MD)-Messungen die hochsignifikante

Trennung der PSP-Patienten von der Kontrollgruppe (ANOVA,  $p=0,007$ ). Gegenüber allen anderen Gruppen zeigte sich lediglich ein Trend einer Vorhersage für eine PSP.

Die beste Abgrenzung der PSP-Patienten von allen anderen Gruppen gelang allerdings anhand der DTI(MD)-Messungen in der Substantia nigra beidseits. Diese ermöglichten die hochsignifikante Gruppentrennung der PSP-Patienten von gesunden Kontrollen (ANOVA,  $p<0,001$ ), wobei die Vorhersagekraft für PSP- gegenüber IPS- und MSA-Patienten in dieser Region nur im Trendbereich lag. Dieser Befund ist ein Hinweis darauf, dass im Vergleich zu allen anderen Parkinsonsubgruppen die Substantia nigra beim PSP die am stärksten degenerativ betroffene Region darstellt. So stellten auch andere Arbeitsgruppen einen deutlichen Volumenverlust in dieser Region beim PSP im Vergleich zu IPS-Patienten oder Kontrollen fest (Focke et al. 2011, Knake et al. 2010).

Neben dem nigralen Volumenverlust entdeckten Riederer et al. bereits 1989 in ihren histopathologischen Untersuchungen deutlich erhöhte Eisenkonzentration von 70% in der Substantia nigra bei PSP-Patienten, im Vergleich zu IPS (35%), MSA (59%) und der altersbedingt gering erhöhten Konzentration bei den gesunden Kontrollen (Riederer et al. 1989).

Da das hier diskutierte STEAM-basierte DTI hingegen eine mangelnde Eisensensitivität aufweist und sein DTI- Signal wesentlich durch degenerative Struktur- und Faserverluste beeinflusst wird (siehe dazu auch Kapitel 4.2.2), kann unter Beachtung der Ergebnisse von Riederer et al. (1989) (s.o) ein naher Zusammenhang zwischen der erhöhten nigralen Eisenkonzentration mit bekannter gewebezerstörender Eigenschaft und dem Neurodegenerationsgrad mit Volumen- und Strukturverlust angenommen werden (siehe dazu auch Kapitel 1.5.2).

Die mögliche Beteiligung von eiseninduzierten, oxygenen freien Radikalen am neurodegenerativen Prozess der nigrostriatalen dopaminergen Neurone wurde bereits durch viele Studien bekräftigt (Youdim et al. 1993, Götz et al. 2004) (siehe dazu auch Kapitel 1.4.3).

Zu Signalveränderungen in der Substantia nigra bei PSP-Patienten liegen bisher nur sehr wenige Studienergebnisse vor. Knake et al. (2010) zeigen mikrostrukturelle Veränderungen in den DTI-Messungen in der rechten Substantia nigra, wobei Ihnen eine Diskriminierung von Kontrollen nur anhand der Diffusivitätsunterschiede im oberen Kleinhirnschenkel (SCP) möglich war. In ihrer Arbeit kam eine so genannte „hypothesenfreie Technik“ mit TBSS (tract based spatial statistics) zur Anwendung. Mit dieser „automatisierten, unvoreingenommenen Ganzkopfanalyse“ ohne vorgezeichnete ROIs versprachen sich die Autoren eine bessere Identifizierung von krankheitsspezifischen Gewebeerstörungen (Knake et al. 2010). Neben der fraktionellen Anisotropie (FA) kamen auch die Parameter der axialen (AD) sowie radialen Diffusivität (RD) zum Einsatz, welche zwischen axonalen und myelinalem Gewebestrukturen unterscheiden sollten (Glenn et al. 2003, Song et al. 2003). Laut Knake et al. (2010) soll dadurch der Einblick in die zugrunde liegenden, neuropathologischen Veränderungen noch präziser sein (Knake et al. 2010).

Demnach sollen solche myelinale Veränderungen neben den axonalen Gewebeeränderungen in der Substantia nigra, dem Kleinhirn und der Brücke auch im oberen Kleinhirnschenkel, im Corpus callosum und vielen anderen Hirnregionen vorliegen (Knake et al. 2010).

Auch andere DTI-Studien zeigen, dass Signalveränderungen beim PSP nicht nur auf die Region der Basalganglien begrenzt sind, sondern weitaus größere Hirnareale betreffen (Nicoletti et al. 2006, Nicoletti et al. 2008). Wiederholt wurden atrophiebedingte Diffusivitätserhöhungen im oberen Kleinhirnschenkel (=SCP) der PSP-Patienten beschrieben (Blain et al. 2006), so dass Nicoletti et al. (2008) die komplette Differenzierung der PSP-von IPS-Patienten sowie Kontrollen möglich war (Nicoletti et al. 2008). Auch neuropathologische Studien bestätigen die eingangs erwähnte, weit gestreute Hirnatrophie beim PSP, die sich von den anderen Parkinsonformen wesentlich unterscheidet (Dickson et al. 2007, Hauw et al. 1994, Williams et al. 2007).

Aus diesem Grund existieren bereits eine Reihe von Untersuchungen durch sogenannte anwenderunabhängige, voxelbasierte automatisierte Methoden zur Differenzierung der PSP-Patienten. Entsprechend zeigten Price et al. (2004) in ihrer voxelbasierten morphometrischen (VBM)-Studie den typischen Befund eines Volumenverlustes im Hirnstamm und Mittelhirn bei PSP-Patienten und erreichten so eine signifikante Differenzierung der PSP- von IPS-Patienten mit einer Sensitivität von 83% und einer Spezifität von 79% (Price et al. 2004). Auch die eigene Arbeitsgruppe um Focke et al. (2011) zeigte die Brauchbarkeit der VBM- Messungen zur Diskriminierung der PSP-von IPS-Patienten auf. Im Rahmen einer parallel durchgeführten Vergleichsstudie gelang Ihnen die Trennung der PSP- von IPS-Patienten mit einer Richtigkeit von bis zu 96.8% sowie einer Sensitivität von 90% bei einer Spezifität von 100% anhand der Darstellung eines signifikanten Volumenverlustes im Kleinhirn, Hirnstamm und Mittelhirn (Focke et al. 2011).

### 1.20.3 MT(R)-Mapping

Wie beschrieben zeigten unsere eigenen MTR-Messungen Trendwerte zur Vorhersage von PSP- gegenüber IPS-Patienten durch Signalverluste im Pallidum ( $p=0,017$ ) und im linken Nucleus caudatus ( $p=0,02$ ) bei den PSP-Patienten, wobei das strenge Signifikanzniveau von  $p<0,0083$  nicht erreicht werden konnte. Auch hier fand man eine Übereinstimmung mit den zugrundeliegenden histopathologischen Veränderungen beim PSP (Hauw et al. 1994), wobei das Fehlen von nigralen Signalunterschieden als auch eine ausbleibende Abgrenzung zu gesunden Kontrollen, wie wir es im DTI-Mapping gesehen haben unklar bleibt (vergleiche dazu auch Kapitel 4.4.2).

Auch vorherige MTR-Studien haben differenzialdiagnostisch brauchbare Signalabfälle bei PSP-Patienten im Globus pallidus und diversen anderen Hirnregionen (Hanyu et al. 2001) ermittelt. So

zeigten Eckert et al. (2004) einen signifikanten pallidalen Signalverlust bei PSP-Patienten im Vergleich zu allen anderen Gruppen (MSA- und IPS-Patienten, Kontrollen) bzw. einen kaudalen Signalverlust gegenüber den Kontrollen. Insgesamt gelang Ihnen 9 von 10 PSP-Patienten korrekt vorherzusagen. Die klinisch sehr relevante Differenzierung der atypischen Parkinsonformen untereinander fiel allerdings nur suboptimal aus, da 33,3 % der PSP-Patienten fälschlicherweise als MSA klassifiziert wurden (Eckert et al. 2004). Die diesem Ergebnis wahrscheinlich zugrundeliegende Problematik wird im folgenden Abschnitt 4.5.1 aufgegriffen und ausführlicher behandelt.

Auch wenn also die eigenen Untersuchungsergebnisse insgesamt auf eine Brauchbarkeit des MTR-Mappings bei der Identifizierung von PSP- gegenüber IPS- Patienten hinweisen scheint allerdings die MTR- der DTI-Messung dabei unterlegen zu sein.

## **1.21 Differenzierung von MSA-P und PSP durch quantitative MRT**

Atypische Parkinsonformen wie die Multisystematrophie (MSA) und die Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP) zeichnen sich durch entscheidende neuropathologische Unterschiede aus, wie beispielsweise die Art und Lokalisation der Proteinablagerungen (Galvin et al. 2001, Forman et al. 2000). Histopathologisch prädominieren diese Proteinablagerungen beim PSP sowohl im Globus pallidus als auch in der Substantia nigra. Bei der MSA wurden sie vor allem im Putamen und im Globus pallidus sowie in den olivopontozerebellären Regionen identifiziert (Hauw et al. 1994, Lantos und Papp 1994). Trotz dieser Differenzen gibt es erhebliche Überschneidungen beider Syndrome, sowohl in der Klinik als auch der Darstellung in der MRT, so dass die richtige Diagnose sehr schwierig ist und manchmal erst nach der Autopsie aufgedeckt wird (Litvan et al. 1997).

### **1.21.1 R2\*-, MT(R)- und DTI-Mapping**

In einem Review von Mahlkecht et al. (2010) zur Signifikanz der MRT bei der Differenzialdiagnose der Parkinsonsyndrome wurde zusammenfassend festgestellt, dass die konventionelle MRT zur Diskriminierung der atypischen Formen untereinander ineffizient ist (Mahlkecht et al. 2010b).

Die Signalverteilungen der MRT-Befunde unserer Studie spiegeln die Verteilung dieser Proteinablagerungen größtenteils wider und legen einen Zusammenhang nahe. Einen differenzialdiagnostischen Nutzen dieser typischen Signalverteilungsmuster, den auch schon Eckert

et al. erörtert haben (Eckert et al. 2004), zeigen sich in den Signalunterschiede unserer relaxometrischen R2\*-Messungen im Putamen, im rechten Pallidum sowie in den Veränderungen der diffusionsgewichteten Messungen im Pallidum als auch in der Substantia nigra. Beim MTR-Mapping ergaben sich hingegen keine signifikanten Signalunterschiede. Daher scheint ein klinischer Nutzen dieser Methode hier fragwürdig.

Wie bereits in vorherigen Abschnitten dieser Arbeit gezeigt, reichen die pathomorphologischen Vorgänge insbesondere bei den atypischen Parkinsonformen über die Hirnregionen der Basalganglienkerne hinaus (Williams et al. 2007, Lantos und Papp 1994). Dementsprechend existieren bereits verschiedene quantitative volumetrische wie auch morphometrische MRT-Studien auf der Grundlage der sehr unterschiedlichen Atrophiemuster der jeweiligen Subtypen (Gröschel et al. 2004, Brenneis et al. 2007, Price et al. 2004, Minnerop et al. 2007). Die beschränkte Datenlage zur Differenzialdiagnose der atypischen Subtypen wird auch dadurch erklärt, dass nur wenige Arbeitsgruppen beide atypischen Formen (PSP/MSA) in ihre Studien mit einbezogen haben (Schulz et al. 1999, Paviour et al. 2006, Focke et al. 2011).

Einigen gelang eine gute Differenzierungen der Subgruppen durch Diffusivitätsunterschiede in Hirnarealen, wie dem mittleren Kleinhirnschenkel (=MCP) (Nicoletti et al. 2006, Paviour et al. 2007) oder dem oberen Kleinhirnschenkel (=SCP) (Nicoletti et al. 2008, Blain et al. 2006). Messina et al. (2011) gelang kürzlich die hochsignifikante Trennung der atypischen Subtypen anhand von unterschiedlichen Thalamusvolumina ( $p < 0.001$ ) (Messina et al. 2011).

Für zukünftige MRT-Untersuchungen der atypischen Parkinsonformen könnte daher die Miteinbeziehung größerer Hirnareale, vorzugsweise anhand automatisierter Voxel-basierter MRT-Verfahren von Vorteil sein.

## 1.22 Grenzen

Mit einem Gesamtkollektiv von insgesamt nur 44 Probanden war unsere Fallzahl vergleichsweise klein, so dass die Ergebnisse einschränkend zu interpretieren sind. Für zukünftige Untersuchungen bedarf es also größerer Fallgruppen.

Die Erkrankungsdauer unserer Patienten umfasste eine weite Spanne von einigen Monaten bis zu 10 Jahren, so dass von sehr unterschiedlichen Schweregraden der neurodegenerativen Veränderungen und somit der Signalveränderungen ausgegangen werden muss. Im Hinblick auf das allgemeine Ziel einer verbesserten frühen Differenzialdiagnostik muss beachtet werden, dass zum Zeitverlauf der hier untersuchten Veränderungen keine Aussage getroffen werden kann. Die Diagnose der noch lebenden Patienten sind ausschließlich klinisch gestellt worden. Neuropathologische Bestätigungen lagen zum Auswertungszeitpunkt daher nicht vor. Man muss also auch hier von einer gewissen Rate

---

an Fehldiagnosen ausgehen, die in zukünftigen prospektiven Untersuchungen durch neuropathologisch gesicherte Diagnosen vermieden werden könnten. Eine Studie zeigte hingegen kürzlich, dass bei 95% der klinisch als „möglich“ und bei 100% als „wahrscheinlich“ eingestuften MSA-Patienten die Diagnose post mortem neuropathologisch bestätigt werden konnte (Osaki et al. 2004).

Fehlerquellen bei der manuellen ROI- Segmentierung versuchten wir durch den Einsatz einer einzigen Person, „single operator“, sowie durch kontrastreiche Bildvorlagen als auch automatisierte Bildverarbeitungsmethoden zu minimieren. Einschränkend ist der Zeitaufwand der manuellen ROI-Markierung zu erwähnen. Ob in Zukunft damit gerechnet werden kann, dass die Segmentierung aufgrund der individuellen Verteilung anatomischer Landmarken vollständig automatisiert werden kann, ist offen und bleibt Gegenstand weiterer Untersuchungen.

## Zusammenfassung

Vom idiopathischen Parkinsonsyndrom (IPS) können so genannte „atypische“ Parkinsonsyndrome (APS) mit einem Anteil von ca. 20% bezogen auf die Gesamtinzidenz unterschieden werden. Neben zusätzlichen Krankheitssymptomen und einem progredienteren Verlauf zeichnen sie sich durch eine schlechtere Prognose aus, die häufig auf einem Nichtansprechen auf eine dopaminerge Therapie beruht. Eine frühzeitige, korrekte Differenzialdiagnose ist daher sehr entscheidend, aber im Einzelfall auch für Spezialisten äußerst schwierig. Trotz anerkannter klinischer Diagnosekriterien gibt es besonders im Frühstadium eine hohe Rate an Fehldiagnosen. Das zur Zeit vorherrschende Verfahren in der bildgebenden Diagnostik ist die Magnetresonanztomographie, wobei die konventionelle, qualitative MRT bislang keine zufriedenstellenden Ergebnisse bezüglich ihrer Spezifität und Sensitivität gezeigt hat.

Deshalb war das Ziel unserer Arbeit, das differenzialdiagnostische Potential der sogenannten „erweiterten“ quantitativen MRT-Verfahren (R1/R2(\*)-, DTI-, MTR- Mapping) zu testen, von denen man sich eine objektivere und sensitivere Gewebecharakterisierung versprach. Dies geschah an einem Gesamtkollektiv von insgesamt 44 Probanden (IPS/ APS/ Kontrollen). Bei diesen wurden definierte Regionen (ROIs) in den Basalganglienkernen manuell bilateral markiert, in denen quantitative Parameter erhoben wurden. Für jede Region sowie für jedes Messverfahren wurden die Mittelwerte unter den Versuchsgruppen miteinander verglichen, um signifikante Vorhersagewerte bzw. Gruppenunterschiede zu ermitteln.

Das Besondere unseres Arbeitsansatzes war im Gegensatz zu vorherigen Studien die Durchführung der Untersuchung an nur einer Kohorte, so dass dadurch die Güte der verschiedenen MRT-Verfahren direkt und quantitativ miteinander verglichen werden konnte.

Die regionalen Signalintensitätsunterschiede waren größtenteils mit histopathologisch nachgewiesenen neurodegenerativen Veränderungen, wie bspw. Eisenablagerungen oder Gewebedichteveränderungen anderer Studien, kompatibel. Damit wurden vorherige Untersuchungen gestützt, die einen engen Zusammenhang zwischen dem neurodegenerativen Korrelat und den Signalveränderungen im MRT aufzeigen und dies für differenzialdiagnostische Zwecke nutzen.

Entgegen unseren Erwartungen konnten für das idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS) keine für eine diagnostische Vorhersage nutzbaren Signalunterschiede festgestellt werden. Insbesondere in der Substantia nigra, dem histopathologisch wichtigsten Ort der Pathogenese des IPS, zeigten sich gegenüber Kontrollen keine signifikanten Gruppenunterschiede. Lediglich in den nigralen diffusionsgewichteten Messungen (DTI) bot sich ein Trendwert für die Vorhersage eines IPS

( $p=0,010$ ). Zum einen gilt die Substantia-nigra-Messung selbst als problematisch, da diese aufgrund ihres sehr kleinen Volumens überaus anfällig ist für studienspezifische und anwenderabhängige Fehlerquellen. Zum anderen ist zu diskutieren, ob die in den DTI-Messungen angewandte STEAM-Technik durch ihre verringerte Sensitivität gegenüber eiseninduzierten Suszeptibilitätseffekten mitverantwortlich gemacht werden muss.

Dagegen lieferte das  $R2^*$ -Mapping für die Vorhersage einer MSA-P sehr gute Ergebnisse. Putaminale Signalveränderungen erlaubten die hochsignifikante Trennung der MSA-P- Patienten sowohl von IPS- Patienten ( $p=0,001$ ) als auch von Kontrollen ( $p=0,004$ ). Aufgrund der hohen Eisensensitivität des  $R2^*$ -Mappings ist ein enger Zusammenhang der bekannten putaminalen Eisenablagerungen mit dem  $R2^*$  Signalanstieg anzunehmen und bestätigt die große Bedeutung der Eisensensitivität des  $R2^*$ -Mappings bei der Identifizierung von MSA-P- Patienten.

Auch anhand des MTR-Mappings, welches im Gegensatz zum MT-Mapping ebenfalls eine theoretische Eisensensitivität aufweist, konnte eine MSA-P anhand der putaminalen und nigralen Signalveränderungen zumindest teilweise signifikant vorhergesagt werden ( $p=0,003$ ). Das MTR-Mapping scheint dem MT-Mapping bei der Diagnostik von Erkrankungen überlegen zu sein, bei denen für die Signalveränderungen der eiseninduzierte Suszeptibilitätseffekt im Gegensatz zu Gewebedichteänderungen ausschlaggebend ist. Unsere Studienergebnisse deuten auf eine weitaus komplexere Beeinflussung des MTR-Signals hin, welches in seiner Sensitivität und Spezifität dem  $R2^*$ -Mapping insgesamt unterlegen war.

Die beste Abgrenzung der PSP- Patienten von den Kontrollen gelang anhand der DTI- Messungen in der Substantia nigra ( $p=0,001$ ) sowie im Globus pallidus ( $p=0,004$ ). Erstaunlicherweise zeigte das eisensensitive  $R2^*$ -Mapping hier keine Signalveränderungen, obwohl gerade bei der PSP erhebliche Eisenkonzentrationen in der Substantia nigra zuvor beschrieben worden sind. Dies verdeutlicht die komplexen Zusammenhänge zwischen den histopathologischen neurodegenerativen Veränderungen und den resultierenden Signalveränderungen in der MRT.

Insgesamt unterstreichen die Erkenntnisse dieser Arbeit den Stellenwert der quantitativen MRT insbesondere bei der Identifizierung atypischer Parkinsonsyndrome. Dies lässt die Vermutung zu, dass sich die spezifischen Signalveränderungen im  $R2^*$ -Mapping zur Identifizierung der MSA-Patienten sowie die im DTI-Mapping zur Abgrenzung der PSP- Patienten in Zukunft als diagnostische Marker im Rahmen der frühen Differenzialdiagnostik einsetzen lassen. Weiterführend muss der differenzialdiagnostische Nutzen von Signalveränderungen in der Substantia nigra zur Identifizierung eines IPS untersucht werden.

Der Zugang zu diesen erweiterten Messverfahren ist in den meisten Kliniken mittlerweile gewährleistet. Durch die ständige Weiterentwicklung der MRT-Technologie kann für die Zukunft auch eine größere Verbreitung von 3,0-Tesla-MRT für eine noch bessere Differenzierung der



---

Gewebekontraste angenommen werden, so dass eine breite klinische Anwendung von hochauflösenden "erweiterten" quantitativen MRT-Verfahren vorstellbar ist.

## 6 Anhang: Tabellen 3-9

Diagnose	Kriterien und Symptome
<b>Mögliche MSA</b>	<p>-Parkinson-Syndrom (Bradykinesie mit Rigor, Tremor oder posturaler Instabilität)</p> <p><b>oder</b></p> <p>-zerebelläres Syndrom (Gangataxie mit zerebellärer Dysarthrie, Extremitätenataxie oder zerebellärer Okulomotorikstörung)</p> <p><b>plus</b></p> <p>-zumindest ein Symptom hinweisend auf autonome Störung (sonst nicht erklärbare Blaseninkontinenz oder unvollständige Blasenentleerung, erektile Dysfunktion oder signifikanter orthostatischer Blutdruckabfall ohne Erfüllung der Kriterien für wahrscheinliche MSA)</p> <p><b>plus</b></p> <p>-mindestens ein Zusatzsymptom für mögliche MSA</p>
<b>Wahrscheinliche MSA</b>	<p>-Autonome Störung mit Blaseninkontinenz (Unfähigkeit, die Blasenentleerung zu steuern, begleitet von erektiler Dysfunktion bei Männern)</p> <p><b>oder</b></p> <p>-orthostatischer Abfall des Blutdrucks bei 3-minütigem Stehen von &gt;30 mmHg systolisch oder &gt;15 mmHg diastolisch</p> <p><b>plus</b></p> <p>-Parkinson-Syndrom mit fehlendem/geringem Ansprechen auf L-Dopa</p> <p><b>oder</b></p> <p>-zerebelläres Syndrom (Gangataxie mit zerebellärer Dysarthrie, Extremitätenataxie oder zerebellärer Okulomotorikstörung)</p>
<b>Definitive MSA</b>	<p>-Pathologischer Nachweis einer hohen Dichte an <math>\alpha</math>-Synuklein-positiven glialen zytoplasmatischen Einschlüssen in Verbindung mit degenerativen Veränderungen im nigrostriatalen und olivopontozerebellären System</p>
Unterstützende Befunde für die Diagnose einer MSA (red flags)	<p>-Orofaziale Dystonie</p> <p>-Disproportionaler Antekollis</p> <p>-Kamptokormie (schwere anteriore Flexion der Wirbelsäule)</p> <p>und /oder</p> <p>-Pisa Syndrom (schwere laterale Flexion der Wirbelsäule)</p> <p>-Kontraktionen der Hände und Füße</p> <p>-Inspirationszeichen</p> <p>-Schwere Dysphonie</p> <p>-Schwere Dysarthrie</p> <p>-Neu aufgetretenes und verschlimmertes Schnarchen</p> <p>-Kalte Hände oder Füße</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Pathologisches Lachen oder Weinen</li> <li>-Posturale Myoklonien/ Bewegungstremor</li> </ul>
<b>Nicht unterstützende Befunde für die Diagnose einer MSA (red flags)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Klassischer Pillenroller/- ruhetremor</li> <li>-Klinisch signifikante Neuropathie</li> <li>-Halluzinationen, die nicht durch Medikamente induziert sind</li> <li>-Neuaufreten nach dem 75 Lebensjahr</li> <li>-Positive Familienanamnese für Ataxien oder Parkinson</li> <li>-Demenz (DSM-IV)</li> <li>-Weiße Hirnläsionen auf dem Boden einer Multiplen Sklerose</li> </ul>

Tabelle 3: Diagnostische Kriterien der Multisystematrophie (MSA) (Gilman et al. 2008, Nacimiento 2006).

<b>Diagnose</b>	<b>Kriterien und Symptome</b>
<b>Mögliche PSP</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Allmählich progressive Erkrankung mit Beginn nach dem 40. Lebensjahr</li> <li>-Entweder vertikale supranukleäre Blickparese (nach oben oder unten) oder Verlangsamung der vertikalen Sakkaden und prominente posturale Instabilität mit Stürzen im ersten Jahr nach Krankheitsbeginn</li> <li>-Kein Hinweis auf eine andere Krankheit als Erklärung für die vorgenannten Symptome</li> </ul>
<b>Wahrscheinliche PSP</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Allmählich progressive Erkrankung mit Beginn nach dem 40. Lebensjahr</li> <li>-Vertikale supranukleäre Blickparese (nach oben oder unten) und prominente posturale Instabilität mit Stürzen im ersten Jahr nach Krankheitsbeginn</li> <li>-Kein Hinweis auf eine andere Krankheit als Erklärung für die vorgenannten Symptome</li> </ul>
<b>Definitive PSP</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Klinisch mögliche oder wahrscheinliche PSP und histopathologische Zeichen einer typischen PSP</li> </ul>
<b>Supportive Diagnosekriterien der progressiven supranukleären Blickparese (PSP)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Symmetrische Akinese oder Rigidität, proximal mehr als distal</li> <li>-Abnorme Kopf- bzw. Nackenhaltung, insbesondere Retrokollis</li> <li>-kaum oder nur geringes Ansprechen des Parkinsonismus auf eine L-Dopa-Therapie</li> <li>-Frühe Dysphagie und Dysarthrie</li> <li>-Früher Beginn einer kognitiven Beeinträchtigung mit dem Vorliegen von zumindest zwei der folgenden Symptome: Apathie, Beeinträchtigung des abstrakten Denkens, reduzierte verbale Flüssigkeit, Gebrauchs- oder Imitierungsverhalten, Frontalhirnzeichen</li> </ul>

Tabelle 4: Obligate Diagnosekriterien der progressiven supranukleären Blickparese (PSP) (Litvan et al. 1996b).

<b>1. Schritt: Diagnose eines Parkinson-Syndroms</b>	-Bradykinese (Verlangsamung bei der Initiierung und Durchführung willkürlicher Bewegungen, progressive Verlangsamung und Abnahme der Amplitude bei repetitiven Bewegungen) und mindestens eines der folgenden Symptome: -Muskulärer Rigor, Ruhetremor (4-6, selten bis 9 Hz; Auftreten in Ruhe, Abnahme bei Bewegungen) -Posturale Instabilität, die nicht primär durch visuelle, vestibuläre, zerebelläre oder propriozeptive Störungen erklärbar ist
<b>2. Schritt: Anamnestiche Kriterien, die auf ein symptomatisches PS oder häufige Differenzialdiagnose hinweisen können</b>	-Behandlung mit Neuroleptika oder anderen Dopaminrezeptorblockern oder mit Valproinsäure oder Kalziumantagonisten wie Sibelium, Flunarizin oder Lithium zum Zeitpunkt der Erstmanifestation der Parkinson-Symptome -Nachweis eines zerebralen Tumors oder Hydrocephalus communicans in der cerebralen Computertomographie -Wiederholte zerebrale ischämische Insulte, die mit einer stufenweisen Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik assoziiert waren -Rezidivierende Schädel-Hirn-Traumen in der Vorgeschichte -Diagnostisch gesicherte Enzephalitis in der Vorgeschichte -Seltene Intoxikationen -Remissionen über längere Perioden (bei den extrem seltenen psychogenen Parkinson-Symptomen)
<b>3. Schritt: Warn-Symptome, die auf ein atypisches PS hinweisen können</b>	-Nichtansprechen auf hohe Dosen L-Dopa (1000 mg/d) nach Ausschluss einer Malresorption (z. B. im Dünndarmbereich) über mehrere Monate -Frühzeitig im Verlauf auftretende schwere Störungen des autonomen Nervensystems (orthostatische Hypotension, Synkopen, Impotenz oder verringerte genitale Empfindlichkeit, Urininkontinenz oder -retention, Anhidrose) -Zerebelläre Zeichen -Positives Babinski-Zeichen, soweit nicht anderweitig erklärt (z.B. Schlaganfall) -Ausgeprägter Antekollis -Deutliche Dysphagie -Deutliche Dysarthrie -Supranukleäre vertikale Blickparese -Frühe posturale Instabilität und Stürze -Apraxie -Innerhalb des ersten Jahres auftretende Demenz mit Sprach- und Gedächtnisstörungen -Innerhalb des ersten Jahres auftretende fluktuierende visuelle Halluzinationen -Somnolenzphasen, spontan oder nach Neuroleptikagebrauch Okulogyre Krisen
<b>4. Schritt: Vorliegen einer familiären Form des IPS</b>	-Familienanamnese mit Verwandtschaftsbeziehung -Nachgewiesene positive Gentestung für Parkinson-Krankheit bei Verwandten ersten Grades

<b>5. Unterstützte Kriterien für ein IPS</b>	<b>Schritt:</b>	<p>-Wenn mindestens 3 der folgenden Symptome gegeben sind, spricht dies für ein klinisch sicheres idiopathisches PS:</p> <p>-Einseitiger Beginn und/oder persistierende Asymmetrie im Krankheitsverlauf (einschließlich L-Dopa-induzierter Dyskinesien)</p> <p>-Ruhetremor (s. o.)</p> <p>-Eindeutig positives Ansprechen (&gt;30% UPDRS motorisch) auf L-Dopa (ohne dass das Symptom Ruhetremor ansprechen muss)</p> <p>-Nicht durch Zusatzsymptome (Systemüberschreitung) komplizierter klinischer Verlauf von 10 oder mehr Jahren</p>
--	-----------------	--

Tabelle 5: UK Brain Bank Kriterien für das IPS (Hughes 1992a).

<b>Zeichen für eine Multisystematrophie konventionellen MRT:</b>	<b>eine im</b>	<p>-Signalabschwächung in den dorsolateralen Anteilen des Putamens in T2-gewichteten Sequenzen</p> <p>-Hyperintensives Band an der Grenze zwischen lateralem Putamen und Capsula externa in T2-gewichteten Sequenzen</p> <p>-Cross-bun sign (Kreuzungszeichen, "Semmel"-Zeichen) in der Pons</p> <p>-Kleinhirnatrophie</p> <p>-Hyperdense Darstellung des Linsenkernes in der DWI-(Diffusion Weighted Imaging-)Gewichtung</p>
<input type="checkbox"/> <b>Zeichen für eine progressive supranukleäre Blickparese im konventionellen MRT:</b>	<b>im</b>	<p>-Verschmächtigung der Mittelhirnschenkel (sog. "Mickey-Mouse"-Zeichen)</p> <p>-Verminderter a. p.-Durchmesser des Mittelhirns (&lt;15 mm)</p> <p>-Verschmächtigung des rostralen Mittelhirns ("Hummingbird"-[Kolibri-]Zeichen)</p>

Tabelle 6: Fakultative Befunde in der konventionellen Kernspintomographie für die Bestätigung von nichtidiopathischen Parkinsonsyndromen (Diener et al. 2008).

	Alter	Geschlecht	Diagnose	Substantia nigra Ultraschall	Jahr der Erst-Diagnose	Erkrankungsdauer (Jahre)	L-DOPA-Ansprechen	T2*	T2	DTI	MT/T1
1	67	weiblich	IPS	nicht untersucht	2005	3	vorhanden	ja	ja	N/V <sup>1</sup>	ja
2	57	männlich	IPS	klar hyperechogen	1998	8	vorhanden	ja	ja	ja	ja
3	65	männlich	IPS	klar hyperechogen	2003	3	vorhanden	ja	ja	ja	ja
4	65	männlich	IPS	klar hyperechogen	2000	7	vorhanden	ja	ja	ja	ja
5	55	männlich	IPS	nicht untersucht	2005	3	vorhanden	ja	ja	ja	ja
6	67	männlich	IPS	nicht untersucht	2007	1	vorhanden	ja	ja	ja	ja
7	79	männlich	IPS	nicht untersucht	1998	10	vorhanden	ja	ja	ja	ja
8	74	männlich	IPS	nicht untersucht	2001	7	vorhanden	ja	ja	ja	ja
9	58	männlich	IPS	nicht untersucht	2006	2	vorhanden	ja	ja	ja	ja
10	69	männlich	IPS	nicht untersucht	1999	7	vorhanden	ja	ja	ja	ja

11	78	männlich	IPS	klar hyperechogen	2004	4	vorhanden	N/V <sup>2</sup>	ja	ja	ja
12	62	weiblich	IPS	nicht untersucht	1993	15	vorhanden	ja	N/V <sup>2</sup>	ja	ja
13	74	männlich	wahrscheinliche MSA-P	nicht hyperechogen	1998	8	diskret/transient	N/V <sup>1</sup>	N/V <sup>1</sup>	ja	ja
14	60	weiblich	wahrscheinliche MSA-P	nicht hyperechogen	2003	3	diskret/transient	ja	ja	ja	ja
15	66	weiblich	mögliche MSA-P	nicht untersucht	2004	2	kein	ja	ja	ja	ja
16	46	weiblich	mögliche MSA-P	klar hyperechogen	2001	6	diskret/transient	ja	ja	ja	ja
17	58	männlich	mögliche MSA-P	nicht hyperechogen	2003	4	diskret/transient	ja	ja	ja	ja
18	67	männlich	wahrscheinliche MSA-P	mittel hyperechogen	2005	2	diskret/transient	ja	ja	ja	ja
19	68	weiblich	mögliche MSA-P	kein Fenster	2003	4	vorhanden	ja	ja	ja	ja
20	66	weiblich	wahrscheinliche MSA-P	kein Fenster	1997	10	vorhanden	ja	ja	ja	ja
21	68	männlich	mögliche MSA-P	nicht hyperechogen	2004	3	diskret/transient	ja	ja	ja	ja
22	52	männlich	mögliche MSA-P	kein Fenster	2004	3	vorhanden	ja	ja	ja	ja
23	64	männlich	mögliche PSP	nicht hyperechogen	2006	1	kein	ja	ja	ja	ja
24	69	männlich	mögliche PSP	nicht hyperechogen	2003	3	kein	ja	ja	ja	ja
25	72	männlich	wahrscheinliche PSP	mittel hyperechogen	2004	3	kein	ja	ja	ja	ja
26	70	männlich	mögliche PSP	nicht untersucht	2004	3	diskret/transient	ja	ja	ja	ja
27	64	männlich	wahrscheinliche PSP	nicht hyperechogen	2005	2	kein	ja	ja	ja	ja
28	65	männlich	wahrscheinliche PSP	nicht hyperechogen	2007	0	kein	ja	ja	N/V <sup>3</sup>	ja
29	66	weiblich	wahrscheinliche PSP	nicht untersucht	1999	8	diskret/transient	ja	ja	ja	ja
30	73	weiblich	wahrscheinliche PSP	nicht hyperechogen	2006	1	kein	ja	ja	ja	ja
31	60	männlich	wahrscheinliche PSP	nicht hyperechogen	2006	1	diskret/transient	ja	ja	ja	ja
32	64	weiblich	Kontrollen					ja	ja	ja	ja
33	63	weiblich	Kontrollen					ja	ja	ja	ja
34	81	weiblich	Kontrollen					ja	ja	ja	ja
35	80	männlich	Kontrollen					ja	ja	ja	ja
36	68	männlich	Kontrollen					ja	ja	ja	ja
37	68	männlich	Kontrollen					ja	ja	ja	ja
38	67	männlich	Kontrollen					ja	ja	ja	ja
39	54	weiblich	Kontrollen					ja	ja	ja	ja
40	70	weiblich	Kontrollen					ja	N/V <sup>2</sup>	ja	ja
41	76	weiblich	Kontrollen					ja	ja	ja	ja
42	77	männlich	Kontrollen					N/V <sup>2</sup>	ja	ja	ja
43	43	weiblich	Kontrollen					N/V <sup>2</sup>	ja	ja	ja
44	68	weiblich	Kontrollen					ja	ja	ja	ja

Tabelle 7: Klinische und demographische Details der untersuchten Patienten und Kontrollen sowie verfügbare quantitative Diagnostikparameter.

N/V=nicht vorhanden. Gründe für nicht vorhandene Scans: 1 Bewegungen, 2 keine Langzeitdatenspeicherung, 3 fehlerhafte Bildrekonstruktion im Scanner.

MRT-Sequenz	Probande n	Putamen		Pallidum		Nucleus caudatus		Substantia nigra	
		Left	Right	Left	Right	Left	Right	Left	Right
R2 (1/sec)	Controls	12.71 ± 1.31	12.70 ± 1.45	13.89 ± 1.07	13.52 ± 1.19	10.99 ± 0.72	10.90 ± 0.95	12.39 ± 1.22	12.11 ± 1.30
	IPS	12.34 ± 0.43	12.49 ± 0.43	13.24 ± 1.09	13.07 ± 0.84	11.31 ± 0.52	11.14 ± 0.88	12.11 ± 0.57	12.08 ± 0.30
	MSA-P	12.76 ± 0.52	12.43 ± 1.24	14.30 ± 0.87	14.35 ± 1.01	11.64 ± 0.91	11.63 ± 0.95	12.13 ± 0.95	12.13 ± 1.06
	PSP	12.62 ± 0.80	12.61 ± 0.87	12.78 ± 1.14	12.96 ± 1.17	11.28 ± 0.83	11.59 ± 1.11	11.90 ± 0.92	12.29 ± 0.52
R2* (1/sec)	Controls	28.26 ± 3.95	29.19 ± 4.18	35.75 ± 5.71	36.82 ± 3.75	24.03 ± 3.26	23.31 ± 2.95	30.85 ± 4.90	31.21 ± 5.15
	IPS	28.39 ± 2.67	27.69 ± 3.40	35.92 ± 5.80	33.38 ± 4.23	23.11 ± 2.58	23.22 ± 1.98	33.03 ± 4.30	32.42 ± 5.84
	MSA-P	34.74 ± 4.18	35.49 ± 3.46	41.43 ± 6.82	43.12 ± 4.07	25.65 ± 4.08	25.90 ± 4.37	33.82 ± 5.26	35.84 ± 5.38
	PSP	30.39 ± 4.16	31.16 ± 4.35	35.90 ± 4.95	35.45 ± 7.02	23.98 ± 3.25	24.29 ± 4.13	33.15 ± 6.05	33.11 ± 4.75
MT (%)	Controls	1.24 ± 0.08	1.20 ± 0.10	1.53 ± 0.20	1.54 ± 0.14	1.11 ± 0.08	1.10 ± 0.10	1.41 ± 0.14	1.38 ± 0.14
	IPS	1.29 ± 0.11	1.24 ± 0.08	1.58 ± 0.16	1.54 ± 0.11	1.20 ± 0.07	1.16 ± 0.08	1.45 ± 0.18	1.40 ± 0.20
	MSA-P	1.21 ± 0.08	1.13 ± 0.12	1.54 ± 0.11	1.50 ± 0.11	1.15 ± 0.06	1.15 ± 0.08	1.32 ± 0.09	1.31 ± 0.08
	PSP	1.30 ± 0.11	1.25 ± 0.11	1.47 ± 0.16	1.41 ± 0.17	1.20 ± 0.08	1.20 ± 0.13	1.38 ± 0.14	1.29 ± 0.15
MTR (%)	Controls	43.67 ± 1.28	43.73 ± 1.74	46.24 ± 1.95	46.69 ± 1.74	42.93 ± 1.28	42.64 ± 0.98	46.11 ± 1.91	46.17 ± 1.54
	IPS	44.57 ± 0.83	44.64 ± 1.14	47.13 ± 1.41	47.11 ± 1.48	44.12 ± 0.86	43.55 ± 1.04	46.95 ± 2.23	46.41 ± 3.08
	MSA-P	42.78 ± 1.89	42.05 ± 2.18	46.16 ± 1.24	45.53 ± 1.86	43.43 ± 0.91	43.23 ± 1.17	44.38 ± 1.17	44.83 ± 1.51
	PSP	44.07 ± 1.20	43.86 ± 1.43	45.11 ± 2.18	44.38 ± 2.87	43.09 ± 1.15	43.05 ± 1.43	45.68 ± 1.40	44.49 ± 2.42
R1 (1/sec)	Controls	0.71 ± 0.04	0.69 ± 0.05	0.87 ± 0.10	0.86 ± 0.06	0.63 ± 0.03	0.63 ± 0.04	0.83 ± 0.04	0.81 ± 0.04
	IPS	0.71 ± 0.03	0.71 ± 0.03	0.88 ± 0.06	0.87 ± 0.02	0.66 ± 0.03	0.66 ± 0.07	0.83 ± 0.07	0.82 ± 0.05
	MSA-P	0.74 ± 0.03	0.71 ± 0.04	0.89 ± 0.06	0.90 ± 0.05	0.65 ± 0.03	0.67 ± 0.03	0.86 ± 0.03	0.84 ± 0.02
	PSP	0.73 ± 0.03	0.72 ± 0.04	0.86 ± 0.04	0.86 ± 0.05	0.68 ± 0.05	0.69 ± 0.05	0.82 ± 0.04	0.82 ± 0.08
FA	Controls	0.23 ± 0.02	0.22 ± 0.02	0.24 ± 0.04	0.25 ± 0.03	0.15 ± 0.01	0.15 ± 0.02	0.30 ± 0.02	0.32 ± 0.02
	IPS	0.23 ± 0.01	0.23 ± 0.01	0.24 ± 0.02	0.25 ± 0.02	0.16 ± 0.01	0.17 ± 0.03	0.30 ± 0.02	0.32 ± 0.03
	MSA-P	0.23 ± 0.01	0.23 ± 0.01	0.24 ± 0.02	0.26 ± 0.02	0.17 ± 0.03	0.17 ± 0.02	0.31 ± 0.04	0.31 ± 0.03
	PSP	0.24 ± 0.03	0.23 ± 0.02	0.24 ± 0.04	0.22 ± 0.03	0.16 ± 0.02	0.19 ± 0.02	0.30 ± 0.05	0.34 ± 0.04
MD	Controls	0.77 ± 0.09	0.78 ± 0.10	0.82 ± 0.09	0.80 ± 0.09	1.16 ± 0.10	1.14 ± 0.11	0.80 ± 0.03	0.77 ± 0.03
	IPS	0.77 ± 0.05	0.77 ± 0.05	0.84 ± 0.09	0.80 ± 0.08	1.18 ± 0.10	1.11 ± 0.13	0.84 ± 0.05	0.80 ± 0.05
	MSA-P	0.80 ± 0.04	0.82 ± 0.08	0.84 ± 0.04	0.83 ± 0.06	1.11 ± 0.10	1.11 ± 0.07	0.81 ± 0.05	0.80 ± 0.05
	PSP	0.80 ± 0.06	0.81 ± 0.05	0.94 ± 0.09	0.93 ± 0.07	1.13 ± 0.14	1.13 ± 0.11	0.90 ± 0.09	0.87 ± 0.08

Tabelle 8: Mittelwerte und Standardabweichungen der "Region of interests" (ROIs) der jeweiligen quantitativen Bildkarten und Gruppen.

MRT	Probanden	Putamen		Pallidum		Nucleus caudatus		Substantia nigra	
		links	rechts	links	Rechts	links	rechts	links	rechts
R2	IPS - KN	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.
	MSA-P - KN	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.
	PSP - KN	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.
	MSA-P - IPS	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.
	PSP - IPS	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.
	PSP - MSA-P	k.s.	k.s.	0.024	0.050	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.
R2*	IPS - KN	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.
	MSA-P - KN	0.003	0.005	k.s.	0.039	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.

	PSP - KN	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.
	MSA-P - IPS	0.003	<0.001	k.s.	<0.001	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.
	PSP - IPS	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.
	PSP - MSA-P	k.s.	k.s.	k.s.	0.011	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.
MT	IPS - KN	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	0.027	k.s.	k.s.	k.s.
	MSA-P - KN	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.
	PSP - KN	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	0.042	k.s.	k.s.	k.s.
	MSA-P - IPS	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.
	PSP - IPS	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.
	PSP - MSA-P	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.
MTR	IPS - KN	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.
	MSA-P - KN	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.
	PSP - KN	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.
	MSA-P - IPS	0.025	0.006	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	0.011	k.s.
	PSP - IPS	k.s.	k.s.	(0.081)	0.025	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.
	PSP - MSA-P	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.
R1	IPS - KN	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.
	MSA-P - KN	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.
	PSP - KN	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	0.016	0.026	k.s.	k.s.
	MSA-P - IPS	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.
	PSP - IPS	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.
	PSP - MSA-P	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.
FA	IPS - KN	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.
	MSA-P - KN	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.
	PSP - KN	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	0.004	k.s.	k.s.
	MSA-P - IPS	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.
	PSP - IPS	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.
	PSP - MSA-P	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.
MD	IPS - KN	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.
	MSA-P - KN	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.
	PSP - KN	k.s.	k.s.	0.021	0.007	k.s.	k.s.	<0.001	0.001
	MSA-P - IPS	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.
	PSP - IPS	k.s.	k.s.	k.s.	0.010	k.s.	k.s.	(0.090)	0.023
	PSP - MSA-P	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	k.s.	0.005	0.

Tabelle 9: Post-hoc -ANOVA -Varianzanalyse.

Korrigierte p-Werte (Bonferroni) der one-way post-hoc-ANOVA-Varianzanalyse für jede quantitative Bildkarte und "Region of interests" (ROIs). k.s.=keine signifikanten Differenzen ( $p>0.10$ ). Werte in Klammern liegen im Trendbereich ( $p<0.10$  aber  $>0.05$ ) und sind dargestellt, wenn ihre kontralaterale Seite signifikante Diffenzen zeigt.



## 7 Literaturverzeichnis

- Anik Y, Iseri P, Demirci A, Komsuoglu S, Inan N (2007): "Magnetization transfer ratio in early period of Parkinson disease." *Acad Radiol.* 14(2):189-192.
- Antonini A, Leenders KL, Meier D, Oertel WH, Boesiger P, Anliker M (1993): "T2 relaxation time in patients with Parkinson's disease." *Neurology* 43(4): 697-700.
- Antonini A, Leenders KL, Vontobel P, Maguire RP, Missimer J, Psylla M, Günther I (1997): "Complementary PET studies of striatal neuronal function in the differential diagnosis between multiple system atrophy and Parkinson's disease." *Brain* 120(12): 2187-2195.
- Aquino D, Bizzi A, Grisoli M, Garavaglia B, Bruzzone MG, Nardocci N, Savoiaro M, Chiapparini L (2009): „Age-related Iron Deposition in the Basal Ganglia: Quantitative Analysis in Healthy Subjects1.“ *Radiology* 252(1): 165.
- Ashburner J, Friston KJ (2000): „Voxel-based morphometry the methods.“ *Neuroimage.* 11(6 Pt 1): 805-821.
- Baker M, Litvan I, Houlden H, Adamson J, Dickson D, Perez-Tur J, Hardy J, Lynch T, Bigio E, Hutton M. (1999): "Association of an extended haplotype in the tau gene with progressive supranuclear palsy." *Hum Mol Genet* 8(4): 711-715.
- Bartzokis G, Beckson M, Hance DB, Marx P, Foster JA, Marder SR (1999): "MRI evaluation of brain iron in earlier- and later-onset Parkinson's disease and normal subjects." *Magn Reson Imaging.* 17(2): 213-222.
- Basser PJ, Pierpaoli C (1996): "Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI." *J Magn Reson B. Series B* 111(3): 209-219.
- Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D (1994): „MR diffusion tensor spectroscopy and imaging.“ *Biophys J.* 66(1): 259-267.
- Baudrexel S, Volz S, Preibisch C, Klein JC, Steinmetz H, Hilker R, Deichmann R (2009): „Rapid single-scan T2\*-mapping using exponential excitation pulses and image-based correction for linear background gradients.“ *Magnetic Resonance in Medicine: Official Journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* 62(1): 263-268.
- Baudrexel S, Klein JC, Deichmann R, Hilker R (2010a): „Innovative MRT-Verfahren bei idiopathischem Parkinson-Syndrom.“ *Der Nervenarzt* 81(10): 1180-1188.
- Baudrexel S, Nürnberger L, Rüb U, Seifried C, Klein JC, Deller T, Steinmetz H, Deichmann R, Hilker R. (2010b): „Quantitative mapping of T1 and T2\* discloses nigral and brainstem pathology in early Parkinson's disease.“ *Neuroimage* 51(2): 512-20.
- Behrens TE, Woolrich MW, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Nunes RG, Clare S, Matthews PM, Brady JM, Smith SM (2003). „Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging.“ *Magn Reson Med.* 50(5): 1077-1088.
- Berg D, Becker G, Riederer P, Riess O. (2002a). "Iron in neurodegenerative disorders." *Neurotox Res.* 4(7-8):

637-653.

- Berg D, Roggendorf W, Schröder U, Klein R, Tatschner T, Benz P, Tucha O, Preier M, Lange KW, Reiners K (2002b): „Echogenicity of the substantia nigra: association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury.” *Arch Neurol.* 59(6): 999-1005.
- Bhattacharya K, Saadia D, Eisenkraft B, Yahr M, Olanow W, Drayer B, Kaufmann H (2002): „Brain magnetic resonance imaging in multiple-system atrophy and Parkinson disease: a diagnostic algorithm.” *Arch Neurol.* 59(5): 835-842.
- Blain CR, Barker GJ, Jarosz JM, Coyle NA, Landau S, Brown RG, Chaudhuri KR, Simmons A, Jones DK, Williams SC (2006): “Measuring brain stem and cerebellar damage in parkinsonian syndromes using diffusion tensor MRI.” *Neurology* 67(12): 2199-2205.
- Boska MD, Hasan KM, Kibuule D, Banerjee R, McIntyre E, Nelson JA, Hahn T, Gendelman HE, Mosley RL (2007): “Quantitative diffusion tensor imaging detects dopaminergic neuronal degeneration in a murine model of Parkinson’s disease.” *Neurobiol Dis.* 26(3): 590-596.
- Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Rocca WA (1999): “Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990.” *Neurology* 52(6): 1214-1220.
- Boxer AL, Geschwind MD, Belfor N, Gorno-Tempini ML, Schauer GF, Miller BL, Weiner MW, Rosen HJ (2006): “Patterns of brain atrophy that differentiate corticobasal degeneration syndrome from progressive supranuclear palsy.” *Arch Neurol.* 63(1): 81-86.
- Bozzali M, Cercignani M, Sormani MP, Comi G, Filippi M (2002): “Quantification of brain gray matter damage in different MS phenotypes by use of diffusion tensor MR imaging.” *AJNR Am J Neuroradiol.* 23(6): 985-988.
- Brass SD, Chen NK, Mulkern RV, Bakshi R (2006): “Magnetic resonance imaging of iron deposition in neurological disorders.” *Top Magn Reson Imaging.* 17(1): 31-40.
- Brenneis C, Egger K, Scherfler C, Seppi K, Schocke M, Poewe W, Wenning GK. (2007): “Progression of brain atrophy in multiple system atrophy. A longitudinal VBM study.” *J Neurol.* 254(2): 191-196.
- Brooks DJ (2000): “Morphological and functional imaging studies on the diagnosis and progression of Parkinson’s disease.” *J Neurol.* 247(2): 11-18.
- Buettner GR, Jurkiewicz BA (1996): “Catalytic metals, ascorbate and free radicals: combinations to avoid.” *Radiat Res.* 145(5): 532-541.
- Burke WJ, Kumar VB, Pandey N, Panneton WM, Gan Q, Franko MW, O’Dell M, Li SW, Pan Y, Chung HD (2008): “Aggregation of alpha-synuclein by DOPAL, the monoamine oxidase metabolite of dopamine.” *Acta Neuropathol.* 115(2): 193-203.
- Butzer JF, Silver DE, Sahs AL (1975): “Amantadine in Parkinson’s disease. A double-blind, placebo-controlled, crossover study with long-term follow-up.” *Neurology* 25(7): 603-606.
- Canu E, McLaren DG, Fitzgerald ME, Bendlin BB, Zoccatelli G, Alessandrini F, Pizzini FB, Ricciardi GK, Beltramello A, Johnson SC (2011): “Mapping the structural brain changes in Alzheimer’s disease: the independent contribution of two imaging modalities.” *J Alzheimers Dis.* 26(0): 263-274.

- Caslake R, Moore JN, Gordon JC, Harris CE, Counsell C (2008): "Changes in diagnosis with follow-up in an incident cohort of patients with parkinsonism." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79(11): 1202-1207.
- Cercignani M, Bozzali M, Iannucci G, Comi G, Filippi M (2001): "Magnetisation transfer ratio and mean diffusivity of normal appearing white and grey matter from patients with multiple sclerosis." *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 70(3): 311–317.
- Chan LL, Rumpel H, Yap K, Lee E, Loo HV, Ho GL, Fook-Chong S, Yuen Y, Tan EK (2007): "Case control study of diffusion tensor imaging in Parkinson's disease." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78(12): 1383-1386.
- Chavhan GB, Babyn PS, Thomas B, Shroff MM, Haacke E (2009): "Principles, techniques, and applications of T2\*-based MR imaging and its special applications." *Radiographics* 29(5): 1433-1449.
- Colosimo C, Albanese A, Hughes AJ, de Bruin VM, Lees A (1995): "Some specific clinical features differentiate multiple system atrophy (striatonigral variety) from Parkinson's disease." *Arch Neurol*. 52(3): 294-298.
- Courbon F, Brefel-Courbon C, Thalamas C, Alibelli MJ, Berry I, Montastruc JL, Rascol O, Senard JM. (2003): "Cardiac MIBG scintigraphy is a sensitive tool for detecting cardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease." *Mov Disord*. 18(8): 890-897.
- Crosby NJ, Deane KH, Clarke CE (2003): "Amantadine for dyskinesia in Parkinson's disease." *Cochrane Database Syst Rev*. (2): CD003467.
- Csoti I, Warmuth-Metz M, Solymosi L, Becker Daggar G, Fornadi F, Naumann M (2004): "Differenzierung atypischer Parkinson-Syndrome und ihre Abgrenzung vom idiopathischen Parkinson-Syndrom mit Hilfe der Routine-Magnetresonanztomographie." *Nervenarzt* 75(2): 128-134.
- Damon-Perrière N, Tison F, Meissner WG (2010) „Multiple system atrophy.“ *Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 8(3): 179-191.
- Daniel SE „The neuropathology and neurochemistry of multiple system atrophy.“ In: *Autonomic failure: a textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system*. Bannister R, Mathias C 4. Auflage, Oxford University Press, New York 1999, 321-328.
- de Lau LM, Breteler MM (2006): "Epidemiology of Parkinson's disease." *Lancet Neurol*. 5(6): 525-535.
- de Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM, Dartigues JF, Amaducci L, Lopez-Pousa S, Manubens-Bertran JM, Alperovitch A, Rocca WA (1997): "Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease." *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 62(1): 10-15.
- Deoni SC (2010): "Quantitative relaxometry of the brain." *Top Magn Reson Imaging* 21(2): 101-113.
- Deoni SC, Williams SC, Jezzard P, Suckling J, Murphy DG, Jones DK (2008): "Standardized structural magnetic resonance imaging in multicentre studies using quantitative T1 and T2 imaging at 1.5 T." *NeuroImage* 40(2): 662-671.
- Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K, Daniels C, Deuschländer A, Dillmann U, Eisner W (2006): "A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's

- disease.” *N Engl J Med.* 355(9): 896-908.
- Dexter DT, Wells FR, Lees AJ, Agid F, Agid Y, Jenner P, Marsden CD (1989): “Increased nigral iron content and alterations in other metal ions occurring in brain in Parkinson’s disease.” *J Neurochem.* 52(6): 1830-1836.
- Dexter DT, Sian J, Jenner P, Marsden CD (1993): “Implications of alterations in trace element levels in brain in Parkinson’s disease and other neurological disorders affecting the basal ganglia.” *Adv Neurol.* 60: 273-281.
- Diener H. C, Putzki N, Berlit P, Deuschl G, Elger E, Gold R, Hacke W, Hufschmidt A, Mattle H, Meier U: „Parkinson-Syndrome Diagnostik und Therapie.“ In: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 4. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2008, 82-109.
- Dickson DW, Rademakers R, Hutton M (2007): “Progressive supranuclear palsy: pathology and genetics.” *Brain Pathol.* 17(1): 74-82.
- Dohm CP, Pilgram SM, Liman J, Bähr M, Mohr A, Kermer P (2009): „Differenzialdiagnostische Maßnahmen bei Parkinsonsyndromen – eine Übersicht.“ *Dtsch Med Wochenschr.* 134: 892-896.
- Drayer BP (1989): „Magnetic resonance imaging and extrapyramidal movement disorders.“ *Eur Neurol.* 29(1): 9-12.
- Drayer BP, Olanow W, Burger P, Johnson GA, Herfkens R, Riederer S (1986): „Parkinson plus syndrome: diagnosis using high field MR imaging of brain iron.” *Radiology* 159(2): 493-498.
- Eaton JW, Qian M (2002): “Molecular bases of cellular iron toxicity.” *Free Radic Biol Med.* 32(9): 833-840.
- Ebmeier KP, Filippini N, Heise V, Sexton CE (2011): “Other magnetic resonance imaging techniques.” *Int Psychogeriatr.* 23(2): 50-57.
- Eckert T, Sailer M, Kaufmann J, Schrader C, Peschel T, Bodammer N, Heinze HJ, Schoenfeld MA (2004): “Differentiation of idiopathic Parkinson’s disease, multiple system atrophy, progressive supranuclear palsy, and healthy controls using magnetization transfer imaging.” *Neuroimage* 21(1): 229–235.
- Elbaz A, Bower JH, Peterson BJ, Maraganore DM, McDonnell SK, Ahlskog JE, Schaid DJ, Rocca WA. (2003): “Survival study of Parkinson disease in Olmsted County, Minnesota.” *Arch Neurol.* 60(1): 91-96.
- Embleton KV, Haroon HA, Morris DM, Ralph MA, Parker GJ (2010): “Distortion correction for diffusion-weighted MRI tractography and fMRI in the temporal lobes.” *Hum Brain Mapp.* 31(10): 1570-1587.
- Fahn S, Elton R: “Unified Parkinson disease data form.” In: *Recent Developments in Parkinson's Disease*, Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, Vol 2. Macmillan Health Care Information. Florham Park, NJ 1987, 153-163, 293-304.
- Fazekas F, Ropele S, Enzinger C, Gorani F, Seewann A, Petrovic K, Schmidt R (2005): “MTI of white matter hyperintensities.” *Brain* 128(12): 2926-2932.
- Feany MB, Dickson DW (1996): “Neurodegenerative disorders with extensive tau pathology: a comparative study and review.” *Ann Neurol.* 40(2): 139-148.

- Fearnley JM, Lees AJ (1990): "Striatonigral degeneration: a clinicopathological study. *Brain* 113(6): 1823.
- Fearnley JM, Lees AJ (1991): "Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity." *Brain* 114(5): 2283-2301.
- Finsterbusch J, Frahm J (2002): "Half-Fourier single-shot STEAM MRI." *Magn Reson Med*. 47(3): 611-615.
- Focke NK, Helms G, Scheewe S, Pantel PM, Bachmann CG, Dechent P, Ebentheuer J, Mohr A, Paulus W, Trenkwalder C (2011): "Individual voxel-based subtype prediction can differentiate progressive supranuclear palsy from idiopathic parkinson syndrome and healthy controls." *Human Brain Mapp*. 32(11): 1905-1915.
- Forman MS, Lee VM, Trojanowski JQ (2000): "New insights into genetic and molecular mechanisms of brain degeneration in tauopathies." *J Chem Neuroanat*. 20(3-4): 225-244.
- Fujii S, Matsusue E, Kinoshita T, Sugihara S, Ohama E, Ogawa T (2007): "Hyperintense putaminal rim at 3T reflects fewer ferritin deposits in the lateral marginal area of the putamen." *AJNR Am J Neuroradiol*. 28(4): 777-781.
- Galvan A, Wichmann T (2008): "Pathophysiology of parkinsonism." *Clin Neurophysiol*. 119(7): 1459-1474.
- Galvin JE, Lee VM, Trojanowski JQ (2001): „Synucleinopathies: clinical and pathological implications." *Arch Neurol*. 58(2): 186-190.
- Gasser T, Hardy J, Mizuno Y (2011): "Milestones in PD genetics." *Mov Disord*. 26(6): 1042-1048.
- Gerlach M, Ben-Shachar D, Riederer P, Youdim MB (1994): "Altered brain metabolism of iron as a cause of neurodegenerative diseases?" *J Neurochem*. 63(3): 793-807.
- Gibb WR, Lees AJ (1988): "The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51(6): 745.
- Gilman S (2005): "Functional imaging with positron emission tomography in multiple system atrophy." *J Neural Transm*. 112(12): 1647-1655.
- Gilman S, Low PA, Quinn N, Albanese A, Ben-Shlomo Y, Fowler CJ, Kaufmann H, Klockgether T, Lang AE, Lantos PL (1999): "Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy." *J Neurol Sci*. 163(1): 94-98.
- Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, Wood NW, Colosimo C, Dürr A, Fowler CJ (2008): "Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy." *Neurology* 71(9): 670.
- Gleixner C, Müller M, Wirth S- B (2007). „Extrapyramidale Syndrome- Parkinson-Syndrom." In: *Neurologie und Psychiatrie für Studium und Praxis, Medizinische Verlags- und Informationsdienste, Breisach* 2007/08, 75-81.
- Glenn OA, Henry RG, Berman JI, Chang PC, Miller SP, Vigneron DB, Barkovich A (2003): „DTI-based three-dimensional tractography detects differences in the pyramidal tracts of infants and children with congenital hemiparesis." *J Magn Reson Imaging* 18(6): 641-648.
- Goetz CG, Koller WC, Poewe KW, Rascol O, Sampaio C (2002): „Management of Parkinson's disease: an evidence-based review." *Mov Disord* 17: 1-166.

- Golbe LI (1994): "The epidemiology of PSP." *J Neural Transm Suppl.* 42: 263-273.
- Golbe LI, Davis PH, Schoenberg BS, Duvoisin RC (1988): "Prevalence and natural history of progressive supranuclear palsy." *Neurology* 38(7): 1031-1034.
- Golts N, Snyder H, Frasier M, Theisler C, Choi P, Wolozin B (2002): "Magnesium inhibits spontaneous and iron-induced aggregation of alpha-synuclein." *J Biol Chem.* 277(18): 16116-16123.
- Gorell JM, Ordidge RJ, Brown GG, Deniau JC, Buderer NM, Helpert JA (1995): "Increased iron-related MRI contrast in the substantia nigra in Parkinson's disease." *Neurology* 45(6): 1138-1143.
- Gorell JM, Rybicki BA, Cole Johnson C, Peterson EL (1999): "Occupational metal exposures and the risk of Parkinson's disease." *Neuroepidemiology* 18(6): 303-308.
- Götz ME, Double K, Gerlach M, Youdim MB, Riederer P (2004): "The relevance of iron in the pathogenesis of Parkinson's disease." *Ann N Y Acad Sci.* 1012: 193-208.
- Gouider-Khouja N, Vidailhet M, Bonnet AM, Pichon J, Agid Y (1995): "Pure" striatonigral degeneration and Parkinson's disease: a comparative clinical study." *Mov Disord.* 10(3): 288-294.
- Graham JG, Oppenheimer D (1969): „Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 32(1): 28-34.
- Graham JM, Paley MN, Grünewald RA, Hoggard N, Griffiths PD (2000): "Brain iron deposition in Parkinson's disease imaged using the PRIME magnetic resonance sequence." *Brain* 123(12): 2423-2431.
- Gringel T, Schulz-Schaeffer W, Eloff E, Frölich A, Dechent P, Helms G (2009): "Optimized high-resolution mapping of magnetization transfer (MT) at 3 Tesla for direct visualization of substructures of the human thalamus in clinically feasible measurement time." *J Magn Reson Imaging* 29(6): 1285-1292.
- Gröschel K, Hauser TK, Luft A, Patronas N, Dichgans J, Litvan I, Schulz J (2004): "Magnetic resonance imaging-based volumetry differentiates progressive supranuclear palsy from corticobasal degeneration." *NeuroImage* 21(2): 714-724.
- Gupta A, Dawson VL, Dawson TM (2008): "What causes cell death in Parkinson's disease?" *Ann Neurol.* 64(2): 3-15.
- Haacke EM, Cheng NY, House MJ, Liu Q, Neelavalli J, Ogg RJ, Khan A, Ayaz M, Kirsch W, Obenaus A (2005): "Imaging iron stores in the brain using magnetic resonance imaging." *Magn Reson Imaging* 23(1): 1-25.
- Hallgren B, Sourander P (1958): "The effect of age on the non-haemin iron in the human brain." *J Neurochem.* 3(1): 41-51.
- Hanyu H, Asano T, Sakurai H, Takasaki M, Shindo H, Abe K (2001): "Magnetisation transfer measurements of the subcortical grey and white matter in Parkinson's disease with and without dementia and in progressive supranuclear palsy." *Neuroradiology* 43(7): 542-546.
- Hardy PA, Gash D, Yokel R, Andersen A, Ai Y, Zhang Z (2005): "Correlation of R2 with total iron concentration in the brains of rhesus monkeys." *J Magn Reson Imaging.* 21(2): 118-127.
- Hashimoto M, Masliah E (1999): "Alpha-synuclein in Lewy body disease and Alzheimer's disease." *Brain*

- Pathol. 9(4): 707-720.
- Hauw JJ, Daniel SE, Dickson D, Horoupian DS, Jellinger K, Lantos PL, McKee A, Tabaton M, Litvan I. (1994): „Preliminary NINDS neuropathologic criteria for Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy).” *Neurology* 44(11): 2015-2019.
- Healy DG, Abou-Sleiman PM, Ahmadi KR, Muqit MM, Bhatia KP, Quinn NP, Lees AJ, Latchmann DS, Goldstein DB, Wood NW (2004): “The gene responsible for PARK6 Parkinson’s disease, PINK1, does not influence common forms of parkinsonism.” *Ann Neurol.* 56(3): 329-335.
- Heiland S, Skalej M: „Magnetresonanztomographie, Grundlagen und Anwendungsprinzipien.“ In: *Neuroradiologie, Referenz- Reihe Radiologische Diagnostik*, Sartor K, Thieme Verlag, Stuttgart 2001, 12-18.
- Helms G, Piringer A (2005): “Simultaneous measurement of saturation and relaxation in human brain by repetitive magnetization transfer pulses.” *NMR Biomed* 18(1): 44-50.
- Helms G, Dathe H, Dechent P. (2008a): “Quantitative FLASH MRI at 3T using a rational approximation of the Ernst equation.” *Magn Reson Med.* 59(3): 667- 672.
- Helms G, Dathe H, Kallenberg K, Dechent P (2008b): „High-resolution maps of magnetization transfer with inherent correction for RF inhomogeneity and T1 relaxation obtained from 3D FLASH MRI.” *Magn Reson Med* 60(6): 1396-1407.
- Helms G, Finsterbusch J, Weiskopf N, Dechent P (2008c): „Rapid radiofrequency field mapping in vivo using single-shot STEAM MRI.” *Magn Reson Med* 60(3): 739-743.
- Helms G, Hagberg GE (2009): „In vivo quantification of the bound pool T1 in human white matter using the binary spin-bath model of progressive magnetization transfer saturation.” *Phys Med Biol.* 54(23): 529-540.
- Helms G, Draganski B, Frackowiak R, Ashburner J, Weiskopf N (2009): “Improved segmentation of deep brain grey matter structures using magnetization transfer (MT) parameter maps.” *Neuroimage* 47(1): 194–198.
- Helms G, Dathe H, Dechent P (2010): “Modeling the influence of TR and excitation flip angle on the magnetization transfer ratio (MTR) in human brain obtained from 3D spoiled gradient echo MRI.” *Magn Reson Med* 64(1): 177-185.
- Hendrix A: „Magnete, Spins und Resonanzen.“ Siemens AG, Erlangen 2003.
- Hirsch EC, Hunot S (2009): “Neuroinflammation in Parkinson’s disease: a target for neuroprotection?” *Lancet Neurol.* 8(4): 382-397.
- Hoehn MM, Yahr MD (2001): “Parkinsonism: onset, progression, and mortality. 1967.” *Neurology* 57(10): 11-26.
- Horimoto Y, Aiba I, Yasuda T, Ohkawa Y, Katayama T, Yokokawa Y, Goto A, Ito Y (2002): “Longitudinal MRI study of multiple system atrophy - when do the findings appear, and what is the course?” *J Neurol.* 249(7): 847-854.
- Hotter A, Esterhammer R, Schocke MF, Seppi K (2009): “Potential of advanced MR imaging techniques in the differential diagnosis of parkinsonism.” *Mov Disord.* 24(S2): 711-720.

- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ (1992a): "Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55(3): 181.
- Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ (1993): "A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease." *Archives of Neurology* 50(2): 140-148.
- Hughes AJ, Colosimo C, Kleedorfer B, Daniel SE, Lees AJ (1992b): "The dopaminergic response in multiple system atrophy." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55(11): 1009-1013.
- Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ (2002): "The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service." *Brain* 125(4): 861-870.
- Jellinger KA (1996): „The neuropathologic diagnosis of secondary parkinsonian syndromes.“ *Adv Neurol.* 69: 293-303.
- Jellinger KA (2001): "The pathology of Parkinson's disease." *Adv Neurol.* 86: 55-72.
- Jellinger KA (2003): „Neuropathological spectrum of synucleinopathies.“ *Mov Disord.* 18(6): 2-12.
- Jokinen P, Brück A, Aalto S, Forsback S, Parkkola R, Rinne JO (2009): "Impaired cognitive performance in Parkinson's disease is related to caudate dopaminergic hypofunction and hippocampal atrophy." *Parkinsonism Relat Disord.* 15(2): 88-93.
- Kahle W, Frotscher M: "Endhirnschnitte, Frontalschnitte, Horizontalschnitte." In: *Taschenatlas der Anatomie, für Studium und Praxis, in 3 Bänden, 3 Nervensystem und Sinnesorgane*, 8. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart-New York 2002, 214-223.
- Knake S, Belke M, Menzler K, Pilatus U, Eggert KM, Oertel WH, Stamelou M, Höglinger GU (2010): "In vivo demonstration of microstructural brain pathology in progressive supranuclear palsy: a DTI study using TBSS." *Mov Disord.* 25(9): 1232-1238.
- Köchli V, Marinček B: „Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung.“ 2. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Budapest, Hongkong, 1998.
- Köllensperger M, Seppi K, Liener C, Boesch S, Heute D, Mair KJ, Mueller J, Sawires M, Scherfler C, Schocke MF (2007): "Diffusion weighted imaging best discriminates PD from MSA-P: A comparison with tilt table testing and heart MIBG scintigraphy." *Mov Disord.* 22(12): 1771-1776.
- Köllensperger M, Geser F, Ndayisaba JP, Boesch S, Seppi K, Ostergaard K, Dupont E, Cardozo A, Tolosa E, Abele M (2010): "Presentation, diagnosis, and management of multiple system atrophy in Europe: final analysis of the European multiple system atrophy registry." *Mov Disord.* 25(15): 2604-2612.
- Konagaya M, Konagaya Y, Iida M (1994): „Clinical and magnetic resonance imaging study of extrapyramidal symptoms in multiple system atrophy." *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 57(12): 1528-1531.
- Krack P, Pollak P, Limousin P, Hoffmann D, Benazzouz A, Le Bas JF, Koudsie A, Benabid AL (1998): "Opposite motor effects of pallidal stimulation in Parkinson's disease." *Ann Neurol.* 43(2): 180-192.
- Kraft E, Schwarz J, Trenkwalder C, Vogl T, Pfluger T, Oertel WH (1999): "The combination of hypointense



- and hyperintense signal changes on T2-weighted magnetic resonance imaging sequences: a specific marker of multiple system atrophy?" *Arch Neurol*. 56(2): 225.
- Kraft E, Trenkwalder C, Auer DP (2002): "T2\*-weighted MRI differentiates multiple system atrophy from Parkinson's disease." *Neurology* 59(8): 1265.
- Krauss JK, Paduch T, Mundinger F, Seeger W (1995): "Parkinsonism and rest tremor secondary to supratentorial tumours sparing the basal ganglia." *Acta Neurochir (Wien)*. 133(1-2): 22-29.
- Kurth MC, Adler CH, Hilaire MS, Singer C, Waters C, LeWitt P, Chernik DA, Dorflinger EE, Yoo K (1997): "Tolcapone improves motor function and reduces levodopa requirement in patients with Parkinson's disease experiencing motor fluctuations: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Tolcapone Fluctuator Study Group I." *Neurology* 48(1): 81-87.
- Lang AE, Curran T, Provias J, Bergeron C (1994): "Striatonigral degeneration: iron deposition in putamen correlates with the slit-like void signal of magnetic resonance imaging." *Can J Neurol Sci*. 21(4): 311-318.
- Lantos PL, Papp MI (1994): „Cellular pathology of multiple system atrophy: a review." *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 57(2): 129-133.
- Lee EA, Cho HI, Kim SS, Lee WY (2004): "Comparison of magnetic resonance imaging in subtypes of multiple system atrophy." *Parkinsonism Relat Disord*. 10(6): 363-368.
- Lee WH, Lee CC, Shyu WC, Chong PN, Lin SZ (2005): "Hyperintense putaminal rim sign is not a hallmark of multiple system atrophy at 3T." *AJNR Am J Neuroradiol*. 26(9): 2238.
- Le Bihan D (2003): „Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI." *Nat Rev Neurosci*. 4(6): 469-480.
- Lhermitte J, Kraus WM, McAlpine D (1924): "Original Papers: On the occurrence of abnormal deposits of iron in the brain in parkinsonism with special reference to its localisation." *J Neurol Psychopathol*. 5(19): 195-208.
- Litvan I, Chase T (1993): "Traditional and experimental therapeutic approaches." In: *Progressive Supranuclear Palsy: Clinical and Research Approaches*, Litvan I, Agid T, Oxford University Press, 254-269.
- Litvan I, Mangone CA, McKee A, Verny M, Parsa A, Jellinger K, D'Olhaberriague L, Chaudhuri KR, Pearce RK (1996a): "Natural history of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) and clinical predictors of survival: a clinicopathological study." *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 60(6): 615-620.
- Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin RC, Goetz CG, Golbe LI, Grafman J, Growdon JH (1996b): "Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop." *Neurology* 47(1): 1-9.
- Litvan I, Goetz CG, Jankovic J, Wenning GK, Booth V, Bartko JJ, McKee A, Jellinger K, Lai EC, Brandel JP (1997): "What is the accuracy of the clinical diagnosis of multiple system atrophy? A

---

clinicopathologic study.” *Arch Neurol.* 54(8): 937-944.

- Maher ER, Lees AJ (1986): “The clinical features and natural history of the Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy).” *Neurology* 36(7): 1005-1008.
- Mahlknecht P, Schocke M, Seppi K (2010a): „Differenzialdiagnose der Parkinson-Syndrome mittels MRT.“ *Nervenarzt* 81: 1168-1179.
- Mahlknecht P, Hotter A, Hussl A, Esterhammer R, Schocke M, Seppi K (2010b): “Significance of MRI in diagnosis and differential diagnosis of Parkinson’s disease.” *Neurodegener Dis.*7(5): 300-318.
- Martin WR (2009): “Quantitative estimation of regional brain iron with magnetic resonance imaging.” *Parkinsonism Relat Disord.* 15(3): 215-218.
- Martin WR, Wieler M, Gee M (2008): „Midbrain iron content in early Parkinson disease: a potential biomarker of disease status.“ *Neurology* 70(16 Pt 2): 1411.
- Martin WR, Ye FQ, Allen PS (1998): “Increasing striatal iron content associated with normal aging.” *Mov Disord.* 13(2): 281-286.
- Masuhr K, Neumann M: ”Extrapyramidale Bewegungsstörungen- Parkinson-Syndrom.“ In: *Duale Reihe- Neurologie*. 6. Auflage, Thieme, Stuttgart 2007, 58-61
- Matsusue E, Fujii S, Kanasaki Y, Sugihara S, Miyata H, Ohama E, Ogawa T (2008): “Putaminal lesion in multiple system atrophy: postmortem MR-pathological correlations.” *Neuroradiology* 50(7): 559-567.
- McGowan JC (2008): “Basic principles of magnetic resonance imaging.” *Neuroimaging Clin N Am.* 18(4): 623-636.
- Menke RA, Scholz J, Miller KL, Deoni S, Jbabdi S, Matthews PM, Zarei M (2009): „MRI characteristics of the Substantia nigra in Parkinson’s disease: a combined quantitative T1 and DTI study.” *Neuroimage* 47(2): 435–441.
- Messina D, Cerasa A, Condino F, Arabia G, Novellino F, Nicoletti G, Salsone M, Morelli M, Lanza PL, Quattrone A (2011): “Patterns of brain atrophy in Parkinson’s disease, progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy.” *Parkinsonism Relat Disord.* 17(3): 172-176.
- Michaeli S, Oz G, Sorce DJ, Garwood M, Ugurbil K, Majestic S, Tuite P (2007): “Assessment of brain iron and neuronal integrity in patients with Parkinson’s disease using novel MRI contrasts.” *Mov Disord.* 22(3): 334-340.
- Minati L, Grisoli M, Carella F, De Simone T, Bruzzone MG, Savoiaro M (2007): “Imaging degeneration of the Substantia nigra in Parkinson disease with inversion-recovery MR imaging.” *AJNR Am J Neuroradiol.* 28(2): 309-313.
- Minnerop M, Specht K, Ruhlmann J, Schimke N, Abele M, Weyer A, Wüllner U, Klockgether T (2007): “Voxel-based morphometry and voxel-based relaxometry in multiple system atrophy-a comparison between clinical subtypes and correlations with clinical parameters.” *NeuroImage* 36(4): 1086-1095.
- Mori S, Oishi K, Jiang H, Jiang L, Li X, Akhter K, Hua K, Faria AV, Mahmood A, Woods R (2008): “Stereotaxic white matter atlas based on diffusion tensor imaging in an ICBM template.”

- NeuroImage 40(2): 570-582.
- Müller J, Wenning GK, Jellinger K, McKee A, Poewe W, Litvan I (2000): "Progression of Hoehn and Yahr stages in Parkinsonian disorders: a clinicopathologic study." *Neurology* 55(6): 888-891.
- Mumenthaler M, Mattle H (2008). *Neurologie* 12., Thieme.
- Münch G, Lüth HJ, Wong A, Arendt T, Hirsch E, Ravid R, Riederer P (2000): "Crosslinking of alpha-synuclein by advanced glycation endproducts--an early pathophysiological step in Lewy body formation?" *J Chem Neuroanat.* 20(3-4): 253-257.
- Nacimiento W (2006): "Parkinson-plus-Syndrome Parkinson-Plus-Syndromes." *Fortschr Neurol Psychiatr.* 74: 165–183.
- Naka H, Imon Y, Ohshita T, Honjo K, Kitamura T, Miyachi T, Katayama S, Mimori Y, Nakamura S (2002): "Magnetization transfer measurements of brain structures in patients with multiple system atrophy." *Neuroimage* 17(3): 1572–1578.
- Nicoletti G, Lodi R, Condino F, Tonon C, Fera F, Malucelli E, Manners D, Zappia M, Morgante L, Barone P, (2006): "Apparent diffusion coefficient measurements of the middle cerebellar peduncle differentiate the Parkinson variant of MSA from Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy." *Brain* 129(10): 2679.
- Nicoletti G, Tonon C, Lodi R, Condino F, Manners D, Malucelli E, Morelli M, Novellino F, Paglionico S, Lanza P (2008): "Apparent diffusion coefficient of the superior cerebellar peduncle differentiates progressive supranuclear palsy from Parkinson's disease." *Mov Disord.* 23(16): 2370-2376.
- Nilsson C, Markenroth Bloch K, Brockstedt S, Lätt J, Widner H, Larsson E (2007): "Tracking the neurodegeneration of parkinsonian disorders-a pilot study." *Neuroradiology* 49(2): 111-119.
- Oertel WH, Wolters E, Sampaio C, Gimenez-Roldan S, Bergamasco B, Dujardin M, Grosset DG, Arnold G, Leenders KL, Hundemer HP (2006): "Pergolide versus levodopa monotherapy in early Parkinson's disease patients: The PELMOPET study." *Mov Disord.* 21(3): 343-353.
- Oikawa H, Sasaki M, Tamakawa Y, Ehara S, Tohyama K (2002): "The substantia nigra in Parkinson disease: proton density-weighted spin-echo and fast short inversion time inversion-recovery MR findings." *AJNR Am J Neuroradiol.* 23(10): 1747-1756.
- Olanow CW (1992): "Magnetic resonance imaging in parkinsonism." *Neurol Clin.* 10(2): 405-420.
- Ordidge RJ, Gorell JM, Deniau JC, Knight RA, Helpert JA (1994): "Assessment of relative brain iron concentrations using T2-weighted and T2\*-weighted MRI at 3 Tesla." *Magn Reson Med.* 32(3): 335–341.
- Osaki Y, Ben-Shlomo Y, Lees AJ, Daniel SE, Colosimo C, Wenning G, Quinn N (2004): "Accuracy of clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy." *Mov Disord.* 19(2): 181-189.
- Ozawa T, Healy DG, Abou-Sleiman PM, Ahmadi KR, Quinn N, Lees AJ, Shaw K, Wullner U, Berciano J, Moller JC (2006): "The alpha-synuclein gene in multiple system atrophy." *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 77(4): 464-467.

- Papp MI, Kahn JE, Lantos PL (1989): "Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome)." *J Neurol Sci.* 94(1-3): 79–100.
- Pastakia B, Polinsky R, Di Chiro G, Simmons JT, Brown R, Wener L (1986): "Multiple system atrophy (Shy-Drager syndrome): MR imaging." *Radiology* 159(2): 499-502.
- Paviour DC, Surtees RA, Lees AJ (2004): "Diagnostic considerations in juvenile parkinsonism." *Mov Disord.* 19(2): 123-135.
- Paviour DC, Price SL, Jahanshahi M, Lees AJ, Fox NC (2006): "Longitudinal MRI in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: rates and regions of atrophy." *Brain* 129(4): 1040-1049.
- Paviour DC, Thornton JS, Lees AJ, Jäger HR (2007): "Diffusion-weighted magnetic resonance imaging differentiates Parkinsonian variant of multiple-system atrophy from progressive supranuclear palsy." *Mov Disord.* 22(1): 68-74.
- Pellecchia MT, Barone P, Mollica C, Salvatore E, Ianniciello M, Longo K, Varrone A, Vicidomini C, Picillo M, De Michele G (2009): "Diffusion-weighted imaging in multiple system atrophy: a comparison between clinical subtypes." *Mov Disord.* 24(5): 689-696.
- Péran P, Hagberg G, Luccichenti G, Cherubini A, Brainovich V, Celsis P, Caltagirone C, Sabatini U (2007): "Voxel-based analysis of R2\* maps in the healthy human brain." *J Magn Reson Imaging* 26(6): 1413-1420.
- Péran P, Cherubini A, Assogna F, Piras F, Quattrocchi C, Peppe A, Celsis P, Rascol O, Démonet JF, Stefani A (2010): "Magnetic resonance imaging markers of Parkinson's disease nigrostriatal signature." *Brain*: 133(11): 3423-3433.
- Petrovitch H, Ross GW, Abbott RD, Sanderson WT, Sharp DS, Tanner CM, Masaki KH, Blanchette PL, Popper JS (2002): "Plantation work and risk of Parkinson disease in a population-based longitudinal study." *Arch Neurol.* 59(11): 1787-1792.
- Pierpaoli C (2010): "Quantitative brain MRI." *Top Magn Reson Imaging.* 21(2): 63.
- Pollock NJ, Mirra SS, Binder LI, Hansen LA, Wood JG (1986): "Filamentous aggregates in Pick's disease, progressive supranuclear palsy, and Alzheimer's disease share antigenic determinants with microtubule-associated protein, tau." *Lancet* 2(8517): 1211.
- Preibisch C, Deichmann R (2009): "Influence of RF spoiling on the stability and accuracy of T1 mapping based on spoiled FLASH with varying flip angles." *Magn Reson Med.* 61(1): 125-135.
- Price S, Paviour D, Scahill R, Stevens J, Rossor M, Lees A, Fox N (2004): "Voxel-based morphometry detects patterns of atrophy that help differentiate progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease." *NeuroImage* 23(2): 663-669.
- Quik M, O'Leary K, Tanner CM (2008): "Nicotine and Parkinson's disease: implications for therapy." *Mov Disord.* 23(12): 1641-1652.

- Quinn N (1989): "Multiple system atrophy—the nature of the beast." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52:78.
- Rademacher J, Engelbrecht V, Bürgel U, Freund H, Zilles K (1999): "Measuring in vivo myelination of human white matter fiber tracts with magnetization transfer MR." *NeuroImage* 9(4): 393-406.
- Rajput AH, Rozdilsky B, Rajput A (1991): "Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism—a prospective study." *Can J Neurol Sci.* 18(3): 275-278.
- Riederer P, Sofic E, Rausch WD, Schmidt B, Reynolds GP, Jellinger K, Youdim MB (1989): "Transition metals, ferritin, glutathione, and ascorbic acid in parkinsonian brains." *J Neurochem.* 52(2): 515-520.
- Rieseberg S, Merboldt KD, Küntzel M, Frahm J (2005): "Diffusion tensor imaging using partial Fourier STEAM MRI with projection onto convex subsets reconstruction." *Magn Reson Med.* 54(2): 486-490.
- Rizzo G, Martinelli P, Manners D, Scaglione C, Tonon C, Cortelli P, Malucelli E, Capellari S, Testa C, Parchi P (2008): "Diffusion-weighted brain imaging study of patients with clinical diagnosis of corticobasal degeneration, progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease." *Brain* 131(10): 2690-2700.
- Rutledge JN, Hilal SK, Silver AJ, Defendini R, Fahn S (1987): "Study of movement disorders and brain iron by MR." *AJR Am J Roentgenol.* 149(2): 365-379.
- Ryvlin P, Broussolle E, Piollet H, Viallet F, Khalfallah Y, Chazot G (1995): "Magnetic resonance imaging evidence of decreased putamenal iron content in idiopathic Parkinson's disease." *Arch Neurol* 52(6): 583-588.
- Samuel M, Colchester A (2005): "Structural and functional magnetic resonance imaging in neurodegenerative disease." In: *Neurodegenerative Diseases, Neurobiology Pathogenesis and Therapeutics*, Beal MF, Lang AE, Ludolph AC, Cambridge university press 2005, 253-279.
- Savoiaro M (2003): "Differential diagnosis of Parkinson's disease and atypical parkinsonian disorders by magnetic resonance imaging." *Neurol Sci.* 24(1): 35-37.
- Schocke MF, Seppi K, Esterhammer R, Kremser C, Jaschke W, Poewe W, Wenning GK (2002): "Diffusion-weighted MRI differentiates the Parkinson variant of multiple system atrophy from PD." *Neurology* 58(4): 575-580.
- Schocke MF, Seppi K, Esterhammer R, Kremser C, Mair KJ, Czermak BV, Jaschke W, Poewe W, Wenning GK (2004): "Trace of diffusion tensor differentiates the Parkinson variant of multiple system atrophy and Parkinson's disease." *Neuroimage* 21(4): 1443-1451.
- Schrag A, Kingsley D, Phatouros C, Mathias CJ, Lees AJ, Daniel SE, Quinn NP (1998): "Clinical usefulness of magnetic resonance imaging in multiple system atrophy." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65(1): 65-71.
- Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn NP (1999): „Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study." *Lancet* 354(9192): 1771-1775.
- Schrag A, Good CD, Miszkiewski K, Morris HR, Mathias CJ, Lees AJ, Quinn NP (2000): "Differentiation of atypical parkinsonian syndromes with routine MRI." *Neurology* 54(3): 697-702.

- Schrag A, Schott JM (2006): "Epidemiological, clinical, and genetic characteristics of early-onset parkinsonism." *Lancet Neurol.* 5(4): 355-363.
- Schulz JB, Skalej M, Wedekind D, Luft AR, Abele M, Voigt K, Dichgans J, Klockgether T (1999): "Magnetic resonance imaging-based volumetry differentiates idiopathic Parkinson's syndrome from multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy." *Ann Neurol.* 45(1): 65-74.
- Schwarz J, Weis S, Kraft E, Tatsch K, Bandmann O, Mehraein P, Vogl T, Oertel WH (1996): "Signal changes on MRI and increases in reactive microgliosis, astrogliosis, and iron in the putamen of two patients with multiple system atrophy." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60(1): 98-101.
- Seppi K, Schocke MF, Esterhammer R, Kremser C, Brenneis C, Mueller J, Boesch S, Jaschke W, Poewe W, Wenning GK (2003): "Diffusion-weighted imaging discriminates progressive supranuclear palsy from PD, but not from the parkinson variant of multiple system atrophy." *Neurology* 60(6): 922.
- Seppi K, Schocke MF, Donnemiller E, Esterhammer R, Kremser C, Scherfler C, Diem A, Jaschke W, Wenning GK, Poewe W (2004): "Comparison of diffusion-weighted imaging and [123I]IBZM-SPECT for the differentiation of patients with the Parkinson variant of multiple system atrophy from those with Parkinson's disease." *Mov Disord.* 19(12): 1438-1445.
- Seppi K, Schocke MF (2005): "An update on conventional and advanced magnetic resonance imaging techniques in the differential diagnosis of neurodegenerative parkinsonism." *Curr Opin Neurol.* 18(4): 370-375.
- Seppi K, Schocke MF, Mair KJ, Esterhammer R, Scherfler C, Geser F, Kremser C, Boesch S, Jaschke W, Poewe W (2006): "Progression of putaminal degeneration in multiple system atrophy: a serial diffusion MR study." *Neuroimage* 31(1): 240-245.
- Shiga K, Yamada K, Yoshikawa K, Mizuno T, Nishimura T, Nakagawa M (2005): "Local tissue anisotropy decreases in cerebellopetal fibers and pyramidal tract in multiple system atrophy." *J Neurol.* 252(5): 589-596.
- Sian-Hülsmann J, Mandel S, Youdim MB, Riederer P (2011): "The relevance of iron in the pathogenesis of Parkinson's disease." *J Neurochem.* 118(6): 939-957.
- Sibon I, Tison F (2004): "Vascular parkinsonism." *Curr Opin Neurol.* 17(1): 49-54.
- Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TE, Johansen-Berg H, Bannister PR, De Luca M, Drobnjak I, Flitney DE (2004): "Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL." *Neuroimage* 23: 208-219.
- Sofic E, Paulus W, Jellinger K, Riederer P, Youdim MB (1991): "Selective increase of iron in substantia nigra zona compacta of parkinsonian brains." *J Neurochem.* 56(3): 978-982.
- Song SK, Sun SW, Ju WK, Lin SJ, Cross AH, Neufeld AH (2003): "Diffusion tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia." *NeuroImage* 20(3): 1714-1722.
- Spatz H (1922): „Über den Eisennachweis im Gehirn, besonders in Zentren des extrapyramidal-motorischen Systems.“ *Z. Ges. Neurol. Psychiatrie* 77: 261-390.

- Specht K, Minnerop M, Müller-Hübenthal J, Klockgether T (2005): "Voxel-based analysis of multiple-system atrophy of cerebellar type: complementary results by combining voxel-based morphometry and voxel-based relaxometry." *NeuroImage* 25(1): 287-293.
- Spillantini MG, Crowther RA, Jakes R, Cairns NJ, Lantos PL, Goedert M (1998): "Filamentous alpha-synuclein inclusions link multiple system atrophy with Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies." *Neurosci Lett.* 251(3): 205-208.
- Stamelou M, Knake S, Oertel WH, Höglinger GU (2011): "Magnetic resonance imaging in progressive supranuclear palsy." *J Neurol.* 258(4): 549-58.
- Steele J.C, Richardson J.C, Oleszewski J (1964): "Progressive supranuclear palsy a heterogenous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia." *Arch Neurol.* 10: 333-359.
- Stern MB, Marek KL, Friedman J, Hauser RA, LeWitt PA, Tarsy D, Olanow CW (2004): "Double-blind, randomized, controlled trial of rasagiline as monotherapy in early Parkinson's disease patients." *Mov Disord. Society* 19(8): 916-923.
- Stöcker T, Kaffanke J, Shah NJ (2009): „Whole-brain single-shot STEAM DTI at 4 Tesla utilizing transverse coherences for enhanced SNR." *Magn Reson Med.* 61(2): 372-380.
- Sulzer D (2010): "Clues to how alpha-synuclein damages neurons in Parkinson's disease." *Mov Disord.* 25(1): 27-31.
- Tambasco N, Pelliccioli GP, Chiarini P, Montanari GE, Leone F, Mancini ML, Paciaroni M, Gallai V (2003): "Magnetization transfer changes of grey and white matter in Parkinson's disease." *Neuroradiology* 45(4): 224-230.
- Tolosa E, Wenning G, Poewe W (2006): "The diagnosis of Parkinson's disease." *Lancet Neurol.* 5(1): 75-86.
- Tompkins MM, Hill WD (1997): "Contribution of somal Lewy bodies to neuronal death." *Brain Res.* 775(1-2): 24-29.
- Tonlay M: „ $\alpha$ -Synuklein und Tau: abnorme Proteinablagerungen beim Parkinson-(plus)-Syndrom." Abteilung Neuropathologie, Institut für Pathologie, Universitätskliniken, Kantonsspital Basel, Tonlay M, *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie* 2000, 151:136-145.
- Tranchant C, Bhatia KP, Marsden CD (1995): "Movement disorders in multiple sclerosis." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 10(4): 418-423.
- Trepel M (2004): „Basalganglien und assoziierte Strukturen, zentrale Regulation der Motorik." In: *Neuroanatomie, Struktur und Funktion*, 3. Auflage, München-Jena Elsevier/ Urban & Fischer Verlag, 2004, 134-135, 192-200.
- Trojanowski JQ, Lee VM (2000): "Fatal attractions" of proteins. A comprehensive hypothetical mechanism underlying Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders." *Ann N Y Acad Sci.* 924: 62-67.

- Uversky VN, Li J, Fink AL. (2001): "Metal-triggered structural transformations, aggregation, and fibrillation of human alpha-synuclein. A possible molecular link between Parkinson's disease and heavy metal exposure." *J Biol Chem.* 276(47): 44284-96.
- van Buchem MA, McGowan JC, Grossman RI (1999): "Magnetization transfer histogram methodology: its clinical and neuropsychological correlates." *Neurology* 53(5): 23-28.
- Van der Flier WM, van den Heuvel DM, Weverling-Rijnsburger AW, Bollen EL, Westendorp RG, van Buchem MA, Middelkoop HA (2002): „Magnetization transfer imaging in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease." *Ann Neurol.* 52(1): 62-67.
- van Waesberghe JH, Kamphorst W, De Groot CJ, van Walderveen MA, Castelijns JA, Ravid R, Lycklama à Nijeholt GJ, van der Valk P, Polman CH (1999): "Axonal loss in multiple sclerosis lesions: magnetic resonance imaging insights into substrates of disability." *Ann Neurol.* 46(5): 747-754.
- Vaillancourt DE, Spraker MB, Prodoehl J, Abraham I, Corcos DM, Zhou XJ, Comella CL, Little DM (2009): "High-resolution diffusion tensor imaging in the substantia nigra of de novo Parkinson disease." *Neurology* 72(16): 1378.
- Vaillancourt DE, Spraker MB, Prodoehl J, Abraham I, Corcos DM, Zhou XJ, Comella CL, Little DM (2001): "Metal-triggered structural transformations, aggregation, and fibrillation of human alpha-synuclein. A possible molecular link between Parkinson's disease and heavy metal exposure." *J Biol Chem.* 276(47): 44284-44296.
- von Lewinski F, Werner C, Jörn T, Mohr A, Sixel-Döring F, Trenkwalder C (2007): "T2\*-weighted MRI in diagnosis of multiple system atrophy. A practical approach for clinicians." *J Neurol.* 254(9): 1184-1188.
- Vymazal J, Hajek M, Patronas N, Giedd JN, Bulte JW, Baumgarner C, Tran V, Brooks RA (1995): "The quantitative relation between T1-weighted and T2-weighted MRI of normal gray matter and iron concentration." *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI* 5(5): 554-560.
- Vymazal J, Brooks RA, Baumgarner C, Tran V, Katz D, Bulte JW, Bauminger R, Di Chiro G (1996): "The relation between brain iron and NMR relaxation times: an in vitro study." *Magnetic Resonance in Medicine: Official Journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* 35(1): 56-61.
- Vymazal J, Righini A, Brooks RA, Canesi M, Mariani C, Leonardi M, Pezzoli G (1999): "T1 and T2 in the brain of healthy subjects, patients with Parkinson disease, and patients with multiple system atrophy: relation to iron content." *Radiology* 211(2): 489-495.
- Wallis LI, Paley MN, Graham JM, Grünewald RA, Wignall EL, Joy HM, Griffiths PD (2008): "MRI assessment of basal ganglia iron deposition in Parkinson's disease." *J Magn Reson Imaging.* 28(5): 1061-1067.
- Wenning GK, Ben Shlomo Y, Magalhães M, Daniel SE, Quinn NP (1994): "Clinical features and natural history of multiple system atrophy: an analysis of 100 cases." *Brain* 117(4): 835.
- Wenning GK, Pramstaller PP, Ransmayr G, Poewe W (1997a): "Atypische Parkinson-Syndrome."



- Nervenarzt 68(2): 102–115.
- Wenning GK, Tison F, Ben Shlomo Y, Daniel SE, Quinn NP. (1997b): “Multiple system atrophy: a review of 203 pathologically proven cases.” *Mov Disord.* 12(2): 133–147.
- Wenning GK, Litvan I, Jankovic J, Granata R, Mangone CA, McKee A, Poewe W, Jellinger K, Ray Chaudhuri K, D’Olhaberriague L (1998): “Natural history and survival of 14 patients with corticobasal degeneration confirmed at postmortem examination.” *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64(2): 184-189.
- Wenning GK, Stefanova N (2009): “Recent developments in multiple system atrophy.” *J Neurol.* 256(11): 1791-1808.
- Wichmann T, DeLong MR (2003): “Functional neuroanatomy of the basal ganglia in Parkinson’s disease.” *Adv Neurol.* 91: 9-18.
- Williams DR, Lees AJ (2009): “Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges.” *Lancet Neurol.* 8(3): 270-279.
- Williams DR, Holton JL, Strand K, Revesz T, Lees AJ (2007): “Pure akinesia with gait freezing: a third clinical phenotype of progressive supranuclear palsy.” *Mov Disord.* 22(15): 2235-2241.
- Wolff SD, Balaban RS (1989): “Magnetization transfer contrast (MTC) and tissue water proton relaxation in vivo.” *Magn Reson Med.* 10(1): 135-144.
- Wüllner U, Klockgether T (2003): “Klinik und Therapie der Multisystematrophie.“ *Deutsches Ärzteblatt* 2003, 100 (7): 408–415.
- Yao B, Li TQ, Gelderen P, Shmueli K, de Zwart JA, Duyn JH (2009): „Susceptibility contrast in high field MRI of human brain as a function of tissue iron content.“ *NeuroImage* 44(4): 1259-1266.
- Ye FQ, Allen PS, Martin WR (1996): „Basal ganglia iron content in Parkinson’s disease measured with magnetic resonance.“ *Mov Disord.* 11(3): 243-249.
- Yoshikawa K, Nakata Y, Yamada K, Nakagawa M (2004): “Early pathological changes in the parkinsonian brain demonstrated by diffusion tensor MRI.” *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 75(3): 481.
- Youdim MB, Ben-Shachar D, Riederer P (1993): “The possible role of iron in the etiopathology of Parkinson’s disease.” *Mov Disord.* 8(1): 1–12.
- Zecca L, Youdim MB, Riederer P, Connor JR, Crichton RR (2004): “Iron, brain ageing and neurodegenerative disorders.” *Nat Rev Neurosci.* 5(11): 863-873.
- Zhang K, Yu C, Zhang Y, Wu X, Zhu C, Chan P, Li K (2011): “Voxel-based analysis of diffusion tensor indices in the brain in patients with Parkinson’s disease.” *Eur J Radiol.* 77(2): 269-273.

# Danksagung

Mein Dank gilt meinen Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Werner Paulus, Direktor der Abteilung für Klinische Neurophysiologie der Universitätsmedizin Göttingen, sowie meinem Betreuer Dr. med. Niels Focke, die mir im Jahre 2007 das Dissertationsthema "Innovative MRT-Kontraste zur in-vivo-Differenzierung von Patienten mit typischem idiopathischen Parkinson und atypischen Parkinson-Syndromen" stellten. Ebenso danke ich den weiteren Projektleitern/innen Frau Prof. Dr. med. Claudia Trenkwalder, Ärztliche Leiterin der Paracelsus Elena-Klinik Kassel, Herrn Dr. med. Alexander Mohr, Oberarzt für Neuro-Radiologie sowie Herrn PD Dr. P. Dechent, Leiter der MR-Forschungsgruppe in der Neurologie und Psychiatrie für Ihre Kooperation. Insbesondere möchte ich mich nochmals ausdrücklich bei meinem Betreuer Herrn Dr. med. Niels Focke für die hilfreiche Zusammenarbeit bedanken und besonders für seine anhaltende Bereitschaft, die er bei jeder meiner Fragen und bei jedem Problem gezeigt hat. Seine intensive Unterstützung bei den statistischen Auswertungen und die äußerst schnellen Korrekturen haben mir beim Fortgang meiner Arbeit sehr geholfen. Des Weiteren gilt mein Dank den Mitarbeitern der "MR-Forschung in der Neurologie und Psychiatrie" am Universitätsklinikum Göttingen. Hier danke ich insbesondere Herrn Dr. Gunther Helms, wissenschaftlicher Mitarbeiter der Forschungsgruppe für die stetige und freundliche Hilfsbereitschaft bei Auswertungsfragen und Korrekturen und die äußerst hilfreiche Bereitstellung von Fachwissen und Fachliteratur insbesondere zur Magnettransferbildgebung.

Danken möchte ich ebenfalls Frau Ilona Pfahlert, Medizinisch-Technische Radiologieassistentin für die nette Zusammenarbeit und große Hilfe bei der Erstellung der MRT- Bilder.

Herrn Dr. med. Jens Ebentheuer, Oberarzt in der Paracelsus-Elena-Klinik in Kassel danke ich für die Bereitstellung und damit die Möglichkeit zur Einsicht in die Patientenakten, insbesondere in die mit den seltenen, atypischen Parkinsonformen, ohne die diese Studie nicht möglich gewesen wäre.

Schließlich danke ich meinem Mitdoktoranden Sebastian Scheewe für die gute kollegiale Zusammenarbeit.

