

Evaluation des MR-morphologischen
„Swallow-Tail-Signs“
in Hinblick auf die Unterscheidbarkeit
von Parkinson-Patienten und nicht an Parkinson
Erkrankten.

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von: **Beatrix Ternes**
aus: **Koblenz**

Gießen, 2023

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Aus der Klinik für Neurologie

Gutachterin: Prof. Dr. PhD Iris Reuter

Gutachter: Prof. Dr. Tobias Struffert

Tag der Disputation: 08.12.2023

Inhaltsverzeichnis

I	Einleitung	1
I.1	Morbus Parkinson	1
I.1.1	Historischer Hintergrund.....	1
I.1.2	Definition	1
I.1.3	Klassifikation	1
I.1.4	Prävalenz	2
I.1.5	Ätiologie.....	2
I.1.6	Pathophysiologie	2
I.1.7	Klinische Symptomatik	6
I.1.8	Diagnostik	10
I.1.9	Therapeutische Behandlung	17
I.2	Neuroanatomische Grundlagen	20
I.2.1	Basalganglien	20
I.2.2	Substantia nigra.....	21
I.2.2.1	Nigrosome	22
I.2.2.2	Eisenablagerung	22
I.2.3	Basalganglienverschaltung.....	23
I.3	Magnetresonanztomographische Grundlagen	24
I.3.1	Suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung (SWI)	26
I.3.2	Swallow-Tail-Sign	26
I.4	Zielsetzung	27
I.5	Null- und Alternativhypothese	28
II	Material und Methoden	29
II.1	Antrag an die Ethikkommission und Studiendesign	29
II.2	Probanden und Methoden.....	29
II.3	UPDRS	31

II.4	MRT	32
II.5	Statistische Verfahren und Auswertung	36
III	Ergebnisse	39
III.1	Deskriptive Statistik	39
III.2	Konfirmatorische Datenanalyse	42
III.2.1	Primärer Endpunkt	42
III.2.2	Sekundärer Endpunkt	44
IV	Diskussion	45
IV.1	Bewertung des Studienkollektivs	45
IV.2	Bewertung des Materials und der Methoden	45
IV.3	Bewertung der Ergebnisse	46
IV.4	Ausblick	50
V	Zusammenfassung	52
V.1	Hintergrund	52
V.2	Zielsetzung	52
V.3	Methode	52
V.4	Ergebnisse	52
V.5	Schlussfolgerung	52
VI	Abstract	53
VI.1	Background	53
VI.2	Objectives	53
VI.3	Methods	53
VI.4	Results	53
VI.5	Conclusions	53
VII	Abkürzungsverzeichnis	54
VIII	Abbildungsverzeichnis	56
IX	Tabellenverzeichnis	57

X	Literaturverzeichnis.....	58
XI	Anhang	78
XI.1	Einverständniserklärung.....	78
XI.2	UPDRS Fragebogen	85
XI.3	Algorithmus für die Stufe I Diagnostik der PDD.....	91
XII	Ehrenwörtliche Erklärung	92
XIII	Danksagung.....	93

I Einleitung

I.1 Morbus Parkinson

I.1.1 Historischer Hintergrund

Trotz der Erstbeschreibung der Parkinson-Erkrankung bereits im Jahre 1817 durch James Parkinson und den Erkenntnissen über den Verlauf der Erkrankung mit einer relativ langen präklinischen Phase, kennt man die Ursache bzw. die Ursache der Manifestation der Erkrankung in den meisten sogenannten sporadischen Fällen nicht. James Parkinson beschrieb die Erkrankung erstmalig in seiner Abhandlung: „An essay on the shaking palsy“ anhand von sechs Fallstudien. Als typisches Erscheinungsbild dieser „Schüttellähmung“ nannte er eine „unfreiwillige zitternde Bewegung mit verminderter Muskelkraft, zum Teil ohne Aktion und sogar mit Unterstützung; mit einer Neigung, den Stamm nach vorne zu beugen und vom Gehen in ein laufendes Tempo überzugehen: Die Sinne und der Intellekt sind nicht beeinträchtigt“. (Parkinson 2002) Jedoch wurden auch schon um 1000 v. Chr. in alten chinesischen sowie in indischen Quellen Symptome beschrieben, welche auf Morbus Parkinson schließen lassen. (Goetz 2011) Der berühmte Neurologe und Pathologe J.-M. Charcot aus Paris sorgte für die Namensgebung der Schüttellähmung, welche ab dem 19. Jahrhundert nur noch als M. Parkinson bekannt sein sollte. Er reevaluierte und definierte die Kardinalsymptome als Akinese, Rigor, Tremor und posturale Instabilität. Weiterhin definierte er eine tremordominante Form sowie eine akinetisch rigide Form des M. Parkinson. (Goetz 2011)

I.1.2 Definition

Heutzutage spricht man von einem Parkinson-Syndrom, wenn eine Bradykinese oder eine Akinese zusammen mit einem der folgenden Symptome auftritt: Rigor, Tremor (4-8 Hz) oder posturale Instabilität. (Hacke 2016, S. 590)

I.1.3 Klassifikation

Ätiologisch gibt es verschiedene Ursachen einer Parkinson-Symptomatik. Man unterscheidet das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS), den M. Parkinson, von einem genetisch bedingten Parkinson-Syndrom, einem symptomatischen (sekundären) und einem atypischen Parkinson-Syndrom. (Hacke 2016, S. 590)

Ein atypisches Parkinson-Syndrom tritt im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen wie zum Beispiel der Multisystematrophie (Parkinson Typ: MSA-P, cerebellärer Typ:

MSA-C), der Lewy-Körper-Demenz, der progressiven supranukleären Blickparese (Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom/PSP) und der kortikobasalen Degeneration auf. Als symptomatische oder sekundäre Parkinson-Syndrome hingegen gelten der Normaldruckhydrozephalus, eine vaskuläre Enzephalopathie, enzephalitisches oder postenzephalitisches Syndrom, metabolische Erkrankungen (M. Wilson, Hypoparathyreoidismus), posttraumatisch bedingtes Syndrom oder medikamenten- und toxininduziert (Klassische Neuroleptika, Antiemetika, Reserpin, Lithium, Kalziumantagonisten, Valproinsäure, Kohlenmonoxid, Mangan). (Hacke 2016, S. 590) Die hereditäre Form unterscheidet einen autosomal dominanten, einen autosomal rezessiven und einen mitochondrialen Erbgang, welche 26 bisher bekannte verschiedene Genloci betreffen können. (Stand: 2016) (Nalls et al. 2014; Luoma et al. 2004; Lill 2016)

I.1.4 Prävalenz

Das idiopathische Parkinson-Syndrom hat in Deutschland in den Jahren 2004 - 2010 eine Prävalenz von 797 - 961 pro 100.000 Einwohner erreicht und ist somit eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. (Nerius et al. 2016) Insgesamt sind in Deutschland 219.579 Menschen und in ganz Europa 1.249.312 von der Parkinson-Erkrankung betroffen. (Gustavsson et al. 2011)

I.1.5 Ätiologie

Ätiologisch kommt eine multifaktorielle Genese in Betracht, in Form von genetischen, metabolischen, immunologischen und umweltbedingten Faktoren. Vollends aufgeklärt werden konnte die Ätiologie jedoch bisher noch nicht. (Hacke 2016, S. 591)

I.1.6 Pathophysiologie

Pathophysiologisch ist die Erkrankung gekennzeichnet durch einen progredienten, aber auch selektiven Untergang der melaninhaltigen Dopaminneurone in der Pars compacta der Substantia nigra. Dieser Zelluntergang findet schon lange vor dem Auftreten von motorischen Symptomen statt. (Dijkstra et al. 2014; Iacono et al. 2015) Ab einem Substanzverlust von 50 - 70% ist mit klinischen Symptomen zu rechnen. (Fearnley und Lees 1991) Des Weiteren kommt es zu einem Untergang der noradrenergen Neurone des Locus coeruleus, der serotoninerger Neurone der Raphe-Kerne, der cholinergen Neurone im Nucleus basalis Meynert sowie der Neurone des dorsalen Vaguskerne und des Bulbus olfactorius. (Hufschmidt et al. 2009, S. 288)

Zusätzlich zur Neuronendegeneration kommt es zum Auftreten von sogenannten Lewy-Körpern. Friedrich Heinrich Lewy entdeckte diese erstmalig 1912 im dorsalen Vagus-Kern und im Nucleus basalis Meynert von Parkinson-Kranken. Der französische Forscher Trétiakoff konnte sie 1919 ebenfalls in der Substantia nigra nachweisen und benannte sie nach ihrem Entdecker als „corps de Lewy“. (Goedert et al. 2013) Diese sind hyaline, eosinophile Einschlusskörperchen, welche als Hauptbestandteil α -Synuclein enthalten. Neben diesem konnten 90 weitere Bestandteile nachgewiesen werden (Stand: 2013). (Wakabayashi et al. 2013) α -Synuclein ist ein Protein aus 140 Aminosäuren und wurde erstmalig 1994 entdeckt. (Jakes et al. 1994) Die physiologische Funktion ist nicht vollständig geklärt. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass es eine Rolle bei der Regulation der vesikulären, synaptischen Neurotransmitterfreisetzung und der Mitochondrienfunktion spielt, den intrazellulären Transport beeinflussen und sogar als potenzielles Chaperon agieren kann. (Lashuel et al. 2013; Vekrellis et al. 2011; Wales et al. 2013; Burré 2015)

Pathologischerweise kann es zu einer Aggregation des α -Synuclein kommen, wobei sich zunächst Dimere, dann Trimere, Tetramere, Oligomere und zuletzt fibrilläre Strukturen bilden, welche eine β -Faltblatt-Konformation aufweisen, und somit ein Einschlusskörperchen entsteht. Es gibt längliche Lewy-Neuriten in den Axonen und es gibt kugelige Lewy-Körper, welche im Soma der Nervenzelle anzutreffen sind. (Lashuel et al. 2013; Heiko Braak, Kelly Del Tredici 2006; Krivokuća et al. 2017) Die Gründe, weshalb α -Synuclein akkumuliert, sind sehr vielfältig. Eine relative Überproduktion, Mutationen, welche das Fehlfalten und Aggregieren begünstigen, und eine Beeinträchtigung der Abbau-Mechanismen von normalem sowie fehlgefaltetem α -Synuclein kommen in Frage. (Poewe et al. 2017) Ein erhöhtes Lebensalter führt zu einer Reduktion des lysosomalen Autophagozytose Systems (LAS) und des Ubiquitin-Proteasom-Systems, welche essentiell für den Abbau von α -Synuclein sind. Somit wird eine Akkumulation gefördert. (Xilouri et al. 2013)(Kaushik und Cuervo 2015) In Gehirnen von älteren, aber nicht an M. Parkinson erkrankten Patienten konnten erhöhte α -Synuclein-Konzentrationen nachgewiesen werden. (Chu und Kordower 2007) Vor allem in den von den Lewy-Körpern und Lewy-Neuriten befallenen Zellen wurde eine Reduktion der lysosomalen Enzyme, eine Reduktion der Marker für die Chaperon-gesteuerte Autophagozytose und ein Akkumulieren dieser Autophagosomen nachgewiesen. (Alvarez-Erviti et al. 2010; Anglade et al. 1997; Chu et al. 2009) Durch

all diese Faktoren entsteht ein Circulus vitiosus zwischen gestörtem Abbau des α -Synucleins, gestörter Proteostase und Akkumulation. (Poewe et al. 2017) Neuere Studien formulieren eine neue Theorie über die Gründe der α -Synuklein-Aggregation. Sie beschreiben eine Prionen-artige Vermehrung. Hat sich einmal ein Konglomerat in einer Nervenzelle gebildet, kann es in den Extrazellularraum eintreten, von benachbarten Neuronen aufgenommen werden und dort wiederum eine weitere Aggregation des α -Synuklein induzieren. Ferner kann es auch intraaxonal zu anderen Gehirnregionen transportiert werden. Somit könnte eine kleine Fehlfunktion weniger Zellen in verschiedenste Bereiche des Gehirns streuen. (Brundin et al. 2010; Angot et al. 2010)

Es gibt einen typischen Verlauf der Ausbreitung dieser α -Synuklein-Ablagerung und er wird anhand der Braak-Stadien definiert, welche anhand von zahlreichen Obduktionen erhoben wurden: Braak und sein Team untersuchten histologisch die Gehirne von 41 klinisch diagnostizierten Parkinson-Patienten, 69 Gehirne von Probanden ohne klinische Diagnose des M. Parkinson aus insgesamt 413 Autopsien, welche Lewy-Körper oder Lewy-Neuriten enthielten, und 58 gesunde Gehirne. Anhand dieser Ergebnisse erstellte er sechs aufeinander folgende und ineinander übergehende Stadien. (Braak et al. 2003b) Die Pathologie beginnt im dorsalen motorischen Vagus Kern und dem Bulbus olfactorius im Stadium I und breitet sich im Stadium II auf den Locus coeruleus aus. Stadium III bildet den Übergang von der asymptomatischen in die symptomatische Phase der Erkrankung und ist gekennzeichnet durch erstmaliges Auftreten von Lewy-Körpern und Lewy-Neuriten in der Substantia nigra sowie der Amygdala. Stadium IV kennzeichnet den zusätzlichen Befall des Mesokortex, bei den Stadien V und VI zeigen sich Pathologien auch im Neokortex. Schäden in zuerst befallenen Bereichen nehmen im Verlauf der Stadien erheblich zu. Man sollte daher beim M. Parkinson nicht mehr von einer Erkrankung der dopaminergen Neurone sprechen, sondern vielmehr von einer Multisystemerkrankung. (Braak et al. 2003b; Braak et al. 2000) Braak regt aufgrund seiner Ergebnisse eine Diskussion über den Entstehungsort der Neurodegeneration an. Er vermutet aufgrund des frühen enterischen Befalls ein noch unbekanntes neurotropes Pathogen, welches in der Lage ist, die Schleimhautbarriere zu überwinden und letztlich den Auerbach-Plexus (Plexus myentericus) zu infiltrieren. Von dort könnte ein retrograder axonaler und transneuronaler Transport erfolgen und das Pathogen so einen Zugang bis in den cerebralen Kortex erreichen. (Braak et al. 2003a) Siehe Abbildung 1.

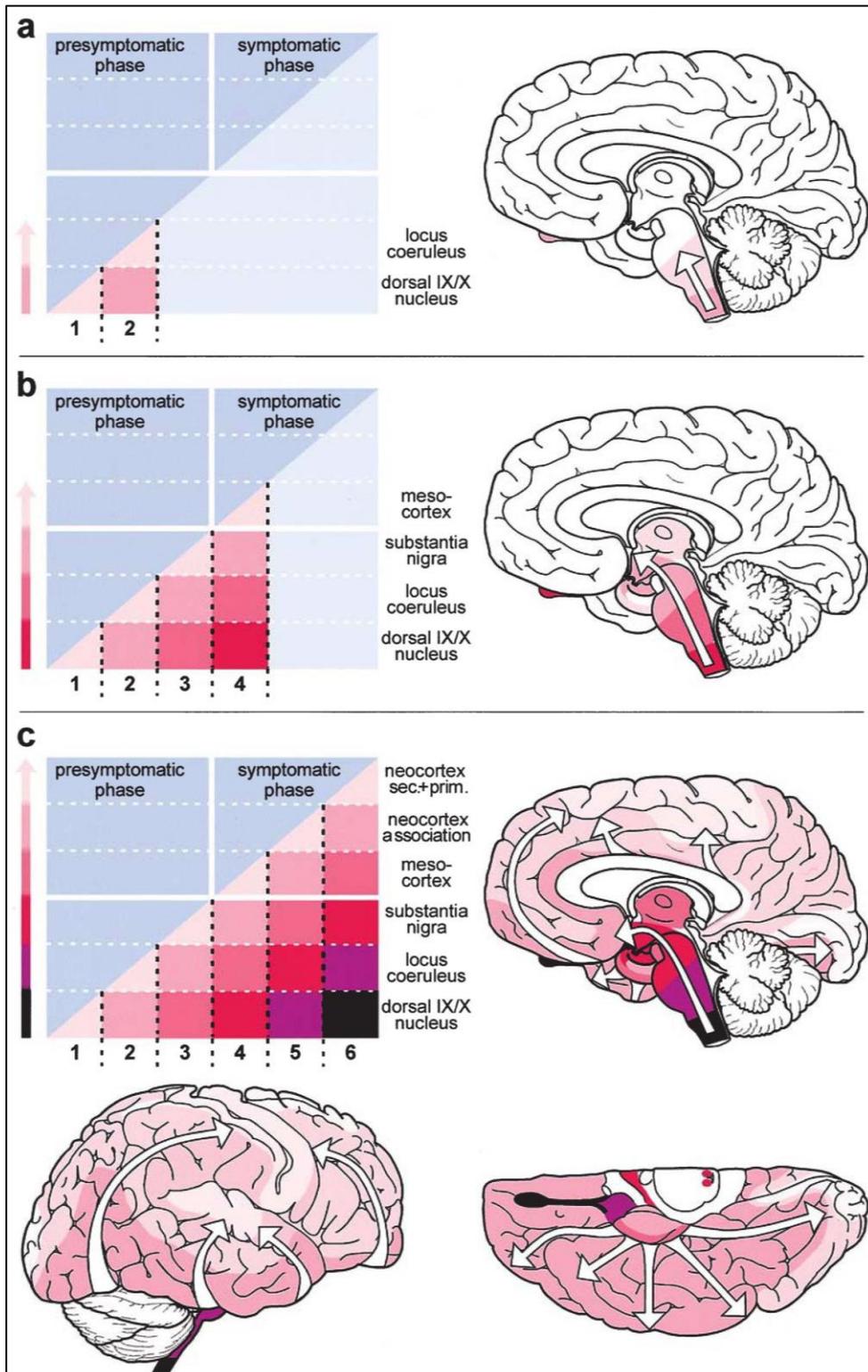


Abbildung 1: 6 Stadien der pathologischen Veränderungen im Gehirn bei M. Parkinson. (Braak et al. 2003a)

Nervenzellen können, von der Lewy-Körper-Pathologie befallen, noch viele Jahre bis Jahrzehnte leben bevor sie absterben. (Goedert et al. 2013) Aus diesem Grund gibt es

kontroverse Diskussionen darüber, ob α -Synuclein harmlos, schädlich für die Nervenzellfunktion oder vielleicht sogar neuroprotektiv ist. (Goedert et al. 2013; Lee et al. 2006; Quilty et al. 2006) In vitro Versuche von Quilty und seiner Arbeitsgruppe zeigten interessanterweise eine Neuroprotektion gegenüber oxidativem Stress und infolgedessen eine geringere Apoptoserate bei Zellen, welche eine erhöhte α -Synuclein-Konzentration als ihre Vergleichszellen aufwiesen. (Quilty et al. 2006)

Weitere Ursachen für ein Absterben der Nervenzellen ist eine Dysfunktion der Mitochondrien. Auch hier gilt, dass ein kleiner Bestandteil α -Synuclein in den Mitochondrien physiologisch ist. Steigt dieser Anteil jedoch an, kann er erneut Komplexe bilden und so die Funktion der Mitochondrien beeinträchtigen und oxidativen Stress der Zelle auslösen. (Devi et al. 2008) Dieser oxidative Stress führt zu einer Degeneration der Nervenzellen. Weitere Gründe für oxidativen Stress der Zelle sind der Dopamin-Metabolismus selbst, Eisen, Neuroinflammation, Calcium und das Alter. (Dias et al. 2013) Die Neuroinflammation ist ein bedeutender Faktor der Parkinson-Erkrankung. Sie führt sowohl zum apoptotischen Zelltod, als auch zu einer Fehlfaltung des α -Synucleins. (Cebrián et al. 2014; Gao et al. 2008) Zwischen der mitochondrialen Dysfunktion und dem oxidativen Stress besteht ein Zusammenhang zur Reduktion der Lysosomen der Zelle und einer Funktionsbeeinträchtigung dieser, wodurch wiederum erneut die Abbaumechanismen von Lewy-Körpern und α -Synuclein gestört sind. (Dehay et al. 2010) Man erkennt klar die Verwobenheit der verschiedenen Ursachen der Parkinson-Erkrankung und wie sie sich gegenseitig beeinflussen und auch fördern können. (Poewe et al. 2017)

I.1.7 Klinische Symptomatik

Die Parkinson-typischen Symptome sind sehr vielfältig und unterliegen einer starken Progression. Abbildung 2 zeigt die typischen Symptome in den unterschiedlichen Krankheitsstadien.

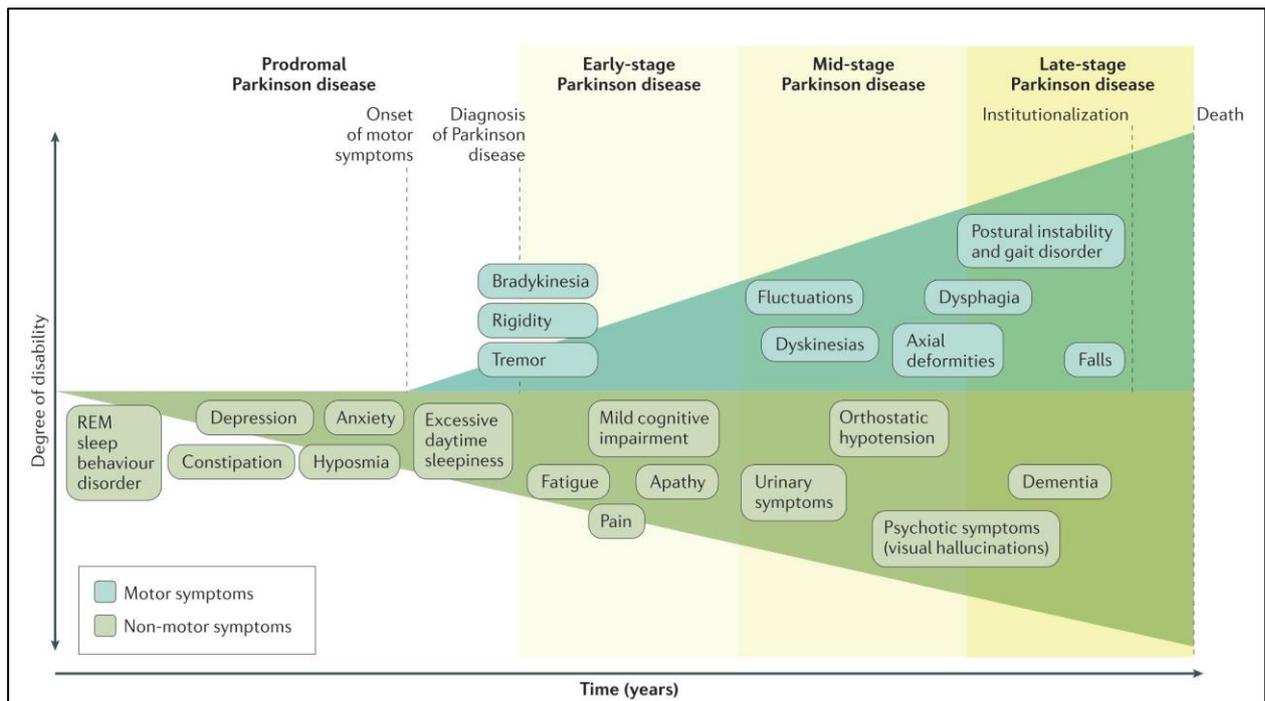


Abbildung 2: Auftreten der Symptome in den verschiedenen Parkinson-Stadien (Poewe et al. 2017, S. 10)

Die Akinese/Bradykinesie manifestiert sich in Form einer Finger- und Fußungeschicklichkeit, Bradydiadochokinese, Mikrographie, einem kleinschrittigen und schlurfenden Gangbild, einer Start- und Wendeemmung beim Gang, sowie einer Festination und „Freezing“ an den Extremitäten. Sie zeigt sich jedoch auch im Kopf- und Halsbereich in Form von Hypomimie, Hypophonie, Tachyphasie und Dysprosodie. (Hufschmidt et al. 2009, S. 288)

Der Tremor manifestiert sich in verschiedenen Typen. Typ I ist ein alleiniger Ruhetremor oder ein kombinierter Ruhe- und Haltetremor mit der gleichen Frequenz von 4 - 6 Hz. Dieser Typ ist sehr häufig an den Händen zu finden und wird somit auch als „Pillendrehtremor“ bezeichnet. Durch eine emotionale und mentale Anspannung kann dieser aktiviert und verstärkt werden. Der zweite Typ ist gekennzeichnet durch einen Ruhe- und Haltetremor unterschiedlicher Frequenzen. Typ III beschreibt einen reinen Haltetremor mit einer Frequenz von 5 - 8 Hz, welcher häufig in den Typ II übergehen kann. Etwa 25% der Patienten mit IPS haben keinen Tremor. (Hufschmidt et al. 2009, S. 289)

Parkinson-Patienten haben im Rahmen des Rigors sehr häufig ein subjektives Steifigkeitsgefühl und Missempfindungen. Objektiv kann man dies in Form eines zähen

Widerstands mit oder ohne Zahnradphänomen bei passiver Bewegung feststellen. Klinisch lässt sich der Rigor bereits im Frühstadium durch das Froment-Maneuver nachweisen. Hierbei wird das Handgelenk oder das Ellbogengelenk passiv vom Untersucher bewegt. Der Patient wird gebeten, die kontralaterale Hand alternierend zu öffnen und zu schließen. Der Rigor verstärkt sich somit auf der untersuchten Seite. (Broussolle et al. 2007; Hufschmidt et al. 2009)(Hufschmidt et al. 2009, S. 289)

Die Haltungsinstabilität kann mit Hilfe des Pull-Tests überprüft werden. Dabei wird der Patient vom Untersucher an beiden Schultern nach hinten gezogen und seine Fähigkeit zum Ausgleich der Bewegung beurteilt. (Pasluosta et al. 2015)

Patienten zeigen im Verlauf häufig eine charakteristische Haltungsstörung. Sie ist gekennzeichnet durch eine Flexion der Halswirbelsäule und der Brustwirbelsäule, einer Adduktion der Arme an den Rumpf sowie einer Flexion in den Hüft-, Knie- und Ellenbogengelenken. Das Gangbild ist gestört und gezeichnet durch eine verkürzte Schrittlänge. Geradeausgehen können die Patienten meistens besser als eine 180° Drehung zu vollziehen. Hierfür benötigen sie häufig mehrere Schritte. Häufig kommt es auch vor, dass Patienten die Füße nicht mehr richtig anheben können und mit den Fußsohlen über den Boden schleifen. Durch die Kamptokormie, das vornübergebeugte Gehen, kommt es häufig zu Stürzen. (Mumenthaler und Mattle 2008, S. 197–198)

Neben den bereits erwähnten Leitsymptomen Akinese, Rigor, Tremor und posturaler Instabilität kommt es beim M. Parkinson auch zu einer Vielzahl an nichtmotorischen Symptomen. Auch die von James Parkinson zunächst ausgeschlossene Beeinträchtigung der Sinne und des Intellektes gehören in späteren Publikationen zu den typischen Symptomen der Erkrankung. Diese nichtmotorischen Symptome können in drei große Gruppen eingeteilt werden. Neuropsychiatrische, vegetative und sensorische Symptome. (O. Ceballos-Baumann und Conrad 2005, S. 38–39); (Parkinson 2002)

Zur Gruppe der neuropsychiatrischen Symptome gehören Depression und Demenz. Dass die Depression sogar noch vor der motorischen Einschränkung der wichtigste Faktor für die Beeinflussung der Lebensqualität ist, konnte die Arbeitsgruppe von Kuopio und Kollegen belegen. (Kuopio et al. 2000; O. Ceballos-Baumann und Conrad 2005)(O. Ceballos-Baumann und Conrad 2005, S. 39–40) Dennoch ist das Bewusstsein gegenüber der Depression, sowohl bei Angehörigen als auch bei den Patienten selbst, sehr gering

und schwankt zwischen 1 - 2%. (Schrag et al. 2000; O. Ceballos-Baumann und Conrad 2005) (O. Ceballos-Baumann und Conrad 2005, S. 39–40)

Tritt eine Demenz später als ein Jahr nach dem Beginn der motorischen Symptome auf, so ist diese mit der Diagnose des M. Parkinson vereinbar. Wohingegen ein früheres Auftreten an eine Differentialdiagnose oder ein Parkinson-Syndrom denken lassen sollte. (Gelb et al. 1999)

Als vegetative Störungen gelten orthostatische Hypotension, Blasenentleerungsstörung, Harndrangbeschwerden, erektile Dysfunktion, Seborrhö, verminderte Tränenproduktion, Temperaturdysregulation und eine vermehrte oder verminderte Schweißproduktion. Jedoch sind diese Symptome typischer für eine Multisystematrophie als für ein IPS. Da jedoch auch häufig bei dem IPS eine autonome Dysfunktion feststellbar ist, beschrieb die Arbeitsgruppe um Gelb eine Vereinbarkeit vegetativer Symptome mit dem idiopathischen M. Parkinson, wenn diese erst mehr als drei Jahre nach Auftreten der motorischen Störungen feststellbar sind. (Gelb et al. 1999; Hufschmidt et al. 2009) (Hufschmidt et al. 2009, S. 290) Hingegen schon früh im Krankheitsverlauf kommt es beim M. Parkinson häufig zu Schlafstörungen, bei welchen insbesondere die REM-Schlafphase betroffen ist. (Hacke 2016, S. 593)

Die zahlreichen oro-, gastro- und intestinalen Störungen fasst Pfeiffer in seinem Review „Gastrointestinal dysfunction in Parkinson’s disease“ aus dem Jahr 2003 zusammen. Zu diesen gehören häufig eine Hypersalivation (bei 70 - 80% der Patienten), Schluckstörungen, Gastroparese (und infolge dieser Völlegefühl mit Appetitlosigkeit), Obstipation sowie eine gestörte Defäkation. (Pfeiffer 2003)

Die letzte Gruppe der nichtmotorischen Symptome bilden die sensorischen Störungen. Diese können, im Gegensatz zu den vegetativen und neuropsychiatrischen Störungen, den motorischen Symptomen vorausgehen und eine Diagnosestellung sogar verzögern. (SNIDER et al. 1976) Durch eine Beeinträchtigung der sensorischen Verarbeitung in den Basalganglien kommt es zu einem nicht objektivierbaren Befund in der klinischen neurologischen Untersuchung. Jedoch können diese Beeinträchtigungen, wie Parästhesie, Dysästhesie und Schmerzen, durch somatosensibel evozierte Potenziale objektiviert werden. (Boecker 1999; O. Ceballos-Baumann und Conrad 2005) (O. Ceballos-Baumann und Conrad 2005, S. 40–41) 70 - 90% der Patienten haben eine Hyp- oder Anosmie. Auffällig ist, dass von 12 Riechproben nur 5 besonders beeinträchtigt sind. Diese sind:

Benzin, Banane, Pampelmuse, Rauch und Zimt. Die restlichen Proben der Studie um Double können ähnlich gut identifiziert werden wie von den Vergleichspersonen. (Double et al. 2003; Verbaan et al. 2008) Als letzter Punkt können ophthalmologische Störungen genannt werden. Diese werden gekennzeichnet durch eine Störung der Kontrast- und Farbwahrnehmung, einer Störung des räumlichen Sehens, abnormen Augenlid- und Bulbusbewegungen, einer gestörten Wahrnehmung des räumlichen Sehens und sogar optischen Halluzinationen. Glücklicherweise reagieren die ophthalmologischen Störungen in der Regel gut auf eine Behandlung. (Biousse et al. 2004)

I.1.8 Diagnostik

Die klinische Diagnosefindung des M. Parkinson richtet sich nach den „UK-Brain Bank Criteria“ welche laut Gibb am häufigsten verwendet werden. (Gibb 1988) Diese Vorgehensweise wird in den aktuellen S3-Leitlinien der DGN (deutsche Gesellschaft für Neurologie) von 2016 ebenfalls empfohlen. Der dreistufige Algorithmus beginnt in der ersten Stufe mit der Diagnose eines Parkinson-Syndroms. Zusätzlich zur obligatorischen Akinese/Bradykinese muss mindestens ein weiteres der Kardinalsymptome vorliegen. In einem zweiten Schritt wird nach Symptomen gefahndet, die die Diagnose stützen. In einem letzten Schritt wird die klinische Diagnose bestätigt, indem Kriterien für ein symptomatisches und ein atypisches Parkinson-Syndrom fehlen. Tabelle 1 zeigt den dreistufigen Algorithmus mit sämtlichen Kriterien. (Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2016, S. 53–54)

Kriterien
1. Diagnose eines Parkinson-Syndroms durch Feststellung von Akinese/Bradykinese
Verlangsamung bei der Initiierung und Durchführung willkürlicher Bewegungen, progressive Verlangsamung und Abnahme der Amplitude bei repetitiven Bewegungen in Verbindung mit mindestens einem der folgenden Symptome: <ul style="list-style-type: none"> • Muskulärer Rigor • Ruhetremor (4–6, selten bis 9Hz; Auftreten in Ruhe, Abnahme bei Bewegung) • Posturale Instabilität, die nicht primär durch visuelle, vestibuläre, zerebelläre oder propriozeptive Störungen erklärbar ist
2. Vorhandensein unterstützender Kriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Einseitiger Beginn und persistierende Asymmetrie im Krankheitsverlauf • Klassischer Ruhetremor • Eindeutig positives Ansprechen (> 30% UPDRS motorisch) auf L-Dopa • Anhaltende L-Dopa-Ansprechbarkeit über mehr als 5 Jahre • Auftreten von L-Dopa-induzierten choreatischen Dyskinesien • Langsame klinische Progression mit Krankheitsverlauf über mehr als 10 Jahre
3. Fehlen von Ausschlusskriterien für die klinische Diagnose einer Parkinson-Krankheit
3.1 Hinweise für ein symptomatisches Parkinson-Syndrom
<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit Neuroleptika oder Exposition gegenüber anderen Parkinson-Krankheits- auslösenden Medikamenten oder Toxinen in zeitlichem Zusammenhang mit Erstmanifestation der Parkinson-Symptome • Nachweis struktureller Basalganglienveränderungen, frontaler Tumoren oder Hydrocephalus communicans in der zerebralen Bildgebung • 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 • Remissionen über längere Perioden
3.2 Warn-Symptome, die auf ein atypisches Parkinson-Syndrom hinweisen können:
<ul style="list-style-type: none"> • Nichtansprechen auf hohe Dosen L-Dopa (1000 mg/Tag) 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 Antecollis • Supranukleäre vertikale Blickparese • Frühe posturale Instabilität und Stürze • Apraxie • Innerhalb des ersten Jahres auftretende Demenz • Innerhalb des ersten Jahres auftretende fluktuierende visuelle Halluzinationen

Tabelle 1: Diagnosekriterien (Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2016, S. 54)

Gerade in einem frühen Stadium oder bei einem untypischen Symptombeginn kann die klinische Diagnosestellung erschwert sein. In Studien der Arbeitsgruppe um Hughes wurden Irrtumsraten spezialisierter Neurologen von 24 - 34 % nachgewiesen. (Hughes et al. 1992; Hughes et al. 2002) In einer Meta-Analyse von 2016 wurden gerade einmal 8 von 10 Patienten richtig diagnostiziert. (Rizzo et al. 2016) Die meisten Probleme bereitet

die Differenzierung des M. Parkinson von der Multisystematrophie (MSA), der progressiven supranukleären Blickparese (PSP), der kortikobasalen Degeneration, dem essentiellen Tremor und dem medikamentenassoziierten und vaskulären Parkinsonismus. Es kann von Nöten sein, die Diagnose einiger Patienten mit Parkinsonismus nach ein paar Jahren zu reevaluieren. Eine definitive Diagnose kann auch im 200. Jahr nach Erstbeschreibung der Erkrankung lediglich histologisch postmortem erfolgen. (Rizzo et al. 2016)

Die Experten der DGN sind im Konsens darüber, dass zumindest einmalig, am besten zur Erstdiagnose, eine cerebrale Bildgebung erfolgen sollte. Optimalerweise in Form der cranialen Magnetresonanztomographie (cMRT), zum Ausschluss symptomaler Ursachen des Parkinson-Syndroms. Solche könnten sich in Form frontaler Tumoren, vaskulärer oder differenter Läsionen der Basalganglien oder eines Normaldruckhydrozephalus darstellen. Die cMRT bietet einen Informationsgewinn sowohl durch die größere Sensitivität für Atrophie-Zeichen und Pathologien als auch durch eine bessere Darstellung von Ausmaß und Verteilung mikrovaskulärer Veränderungen. Zudem hat sie den Vorteil der fehlenden Belastung des Körpers durch Röntgenstrahlung im Vergleich zur cranialen Computertomographie (cCT). (Mahlknecht et al. 2010) Die Magnetresonanztomographie wird in Kapitel I.4 ausführlich erläutert.

In der molekularen Bildgebung der nuklearmedizinischen Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) gibt es drei unterschiedliche Ansätze.

Für die Darstellung der Dopamintransporter (DAT), welche physiologischerweise das in den synaptischen Spalt freigesetzte Dopamin wieder in die Präsynapse aufnehmen, gibt es vier verschiedene radioaktive Liganden. (Brooks 2016) Am häufigsten genutzt ist ¹²³I-FP-CIT (Handelsname: DATScan). (Saeed et al. 2017) Hiermit ergibt sich eine Möglichkeit, die dopaminerge Dysfunktion direkt darzustellen. Ein altersabhängiger Normalbefund ist daher mit einem IPS, einer MSA, einer progressiven supranukleären Blickparese und einer kortikobasalen Degeneration nicht vereinbar. (Lee et al. 2000) Die Sensitivität hierfür liegt über 90%. Auch in frühen Stadien sowie bei asymptomatischen Gen-Trägern ist bereits ein Rückgang der Dopamin-Transporter, meist asymmetrisch, erkennbar. (Brooks 2016)

Ein weiterer molekularer Ansatz in der Bildgebung ist die Darstellung der postsynaptischen D2-Rezeptoren im Striatum. Diese Rezeptoren sind bei einer MSA und

PSP reduziert. Der häufigste genutzte Tracer hierfür ist ^{123}I -IBZM. Hingegen wird bei Patienten mit essentiellen Tremor und Lewy-Körper-Demenz ein gleichwertiger Uptake wie bei den gesunden Kontrollen gemessen. Parkinson-Patienten können entweder eine normale Konzentration des Rezeptors aufweisen oder sogar eine Erhöhung desselben. (Saeed et al. 2017)

Die dritte nuklearmedizinische SPECT-Variante stellt die Untersuchung der kardialen sympathischen Innervation dar. Dies wird mit ^{123}I -MIBG durchgeführt. Selbst in frühen Stadien ist diese beim IPS reduziert. Im Vergleich dazu ist eine MSA nicht mit einer Störung der sympathischen Innervation des Herzens assoziiert. Auch hier gibt es bedauerlicherweise Überschneidungen mit dem Normalbereich. Parkinson-Patienten im Frühstadium zeigen die Veränderungen häufig noch nicht, bzw. gibt es Patienten die auch in späteren Stadien nicht von autonomen Funktionsstörungen betroffen sind. (Saeed et al. 2017)

Zusammenfassend empfiehlt die DGN eine frühzeitige Durchführung eines DAT-SPECT bei einem klinisch unklaren Parkinson- oder Tremor-Syndrom. Von einem IBZM-SPECT ist abzusehen. Zur Unterscheidung der Multi-System-Atrophie von einem IPS sollte ein kardiales MIBG-SPECT durchgeführt werden. (Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2016, S. 103)

In Analogie zu den verschiedenen SPECT-Verfahren gibt es verschiedene Tracer für eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Es kann ebenso die prä- und postsynaptische dopaminerge Aktivität dargestellt werden, als auch darüber hinaus der Glucose-Metabolismus des Gewebes, Amyloid-Ablagerungen im Gehirn, fehlgefaltetes τ -Protein und eine Neuroinflammation des Gehirns. (Saeed et al. 2017) Im Allgemeinen haben PET-Untersuchungen eine bessere räumliche Auflösung und Empfindlichkeit. Jedoch besitzen die notwendigen Nuklide geringere Halbwertszeiten im Vergleich zu den bei der SPECT genutzten Tracern, weshalb die räumliche Nähe zu einem Teilchenbeschleuniger bei der PET erforderlich ist. Aufgrund der damit verbundenen hohen Kosten steht die PET nur in Ballungszentren zur Verfügung und findet im klinischen Alltag wenig Verwendung. (Saeed et al. 2017; Weingarten et al. 2015) (Oertel 2012, S. 59)

1995 beschrieb Becker als Erster ein sonographisches Zeichen für die Parkinson-Erkrankung. Anhand von 30 betroffenen Patienten und 30 gesunden, hinsichtlich Alter und Geschlecht gematchten, Kontrollprobanden berichtete er über eine sichtbare

Hyperechogenität bei der transkraniellen Ultraschalluntersuchung des Mittelhirns bei dem IPS. (Becker et al. 1995) Eine Metastudie fasste anhand von 71 Artikeln mit insgesamt 5.730 Probanden eine Prävalenz der Hyperechogenität von 84% beim IPS, 28% beim atypischen Parkinson-Syndrom und 15% beim essentiellen Tremor zusammen. Daraus ergibt sich für die Differenzierung von atypischem Parkinson-Syndrom und dem IPS eine Sensitivität von 75% mit einer Spezifität von 70%. Bei der Unterscheidung von essentiellen Tremor und einem Parkinson-Tremor betrug sie 78% und 85%. (Shafieesabet et al. 2017) Gesunde Probanden zeigen zu 9% ebenfalls eine Hyperechogenität der Substantia nigra, wohingegen dies bei 50% der erstgradigen Verwandten von Parkinson-Patienten der Fall ist. (Tolosa et al. 2006) Da die Sonographie nahezu überall vorhanden, leicht erlernbar sowie kostengünstig ist, wird diese diagnostische Methode trotz der geringen Sensitivität und Spezifität wertvolle Informationen zur Differentialdiagnostik des M. Parkinson beitragen. (Shafieesabet et al. 2017)

Eine genetische Testung erscheint im klinischen Alltag zurzeit noch nicht sinnvoll. Man weiß, dass zu den bisher 26 bekannten Genloci auch einige epigenetische und auch umweltbedingte Einflüsse bei der Entstehung des M. Parkinson eine Rolle spielen. Die monogenetisch bedingten Parkinson-Syndrome stellen mit einem Vorkommen von 5 - 10% eine Rarität dar. (Lill 2016) Aufgrund eines fehlenden kausalen Therapieansatzes und auch einer fehlenden prognostischen Bedeutung für den Patienten, vergleichbar mit der genetischen Testung bei Chorea Huntington, sollte der behandelnde Arzt hiervon eher absehen. (Oertel 2012, S. 62) Jedoch sollte auf einen direkten Patientenwunsch hin, allen Patienten, die mehr als zwei betroffene Verwandte ersten Grades haben, oder aber bei einer Krankheitsmanifestation vor dem 45. Lebensjahr, eine genetische Beratung angeboten werden. (Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2016, S. 116)

Versuche, einen sensitiven und spezifischen Biomarker zu entwickeln und zu etablieren, scheiterten bisher. Weder der α -Synuklein-Spiegel, noch Amyloid- β oder τ -Protein erwiesen sich als verlässliche Marker und es existiert derzeit weder ein Bluttest, noch ein verlässlicher Liquortest. (Chen-Plotkin 2014; Poewe et al. 2017)

Die sehr früh im Krankheitsverlauf auftretende Hyp- oder Anosmie wird mit Zahlen von 70 - 100% in verschiedenen Artikeln angegeben. Obwohl diese Störung bei vielen Differentialdiagnosen nicht zu finden ist, eignet sich auch diese nicht als diagnostischer

Marker. Bei der Multisystematrophie können ebenfalls olfaktorische Störungen vorliegen. Sinnvoll erscheint diese Testung nur bei Risikopatienten, welche Parkinson-Erkrankte in ihrer Verwandtschaft ersten Grades besitzen. Zudem ist die Störung in der gesunden Normalbevölkerung mit einer Häufigkeit von 15 - 25% ebenfalls anzutreffen. (Katzenschlager und Lees 2004; Ponsen et al. 2009); (Oertel 2012, S. 64–65)

Es gibt verschiedene Möglichkeiten einer pharmakologischen Testung. Man kann sowohl einen Test mit L-Dopa durchführen, als auch mit Apomorphin, welches ebenso einen Dopaminagonisten darstellt. Der L-Dopa-Test wird mit einer initialen Dosis von 100 – 200 mg und einem zusätzlichen peripheren Decarboxylase-Hemmer durchgeführt. Anschließend wird die Veränderung der Beweglichkeit anhand des dritten Teils der UPDRS beurteilt. Über mindestens 90 Minuten hinweg und alle 30 Minuten sollte eine erneute Kontrolle der Beweglichkeit erfolgen. Die Durchführung des Apomorphintests gestaltet sich etwas aufwendiger. Hierbei gibt es keine definierte Testdosis. Man sollte mit 2 – 3 mg des subkutanen Apomorphins beginnen und in Schritten von 0,5 mg bis 2,0 mg langsam steigern. Auch hierbei erfolgt eine Beurteilung des Testergebnisses über den motorischen Teil der UPDRS. (Oertel 2012, S. 63–64) In ihrem Review konnten Clarke und Davies für Apomorphin eine durchschnittliche Sensitivität von 86% bei einer Spezifität von 85% feststellen. Bei L-Dopa liegt die Sensitivität mit 75% darunter, hingegen war die Spezifität mit 87% etwas höher. Die chronische L-Dopa-Therapie schnitt im Vergleich mit einer Sensitivität von 91% bei einer Spezifität von 77% zumindest im Erkennen aller Parkinson-Erkrankten deutlich besser ab. Somit sollte nach einem negativen pharmakologischen Test immer auch noch ein Ansprechen auf eine längerfristige L-Dopa-Therapie überprüft werden. (Clarke und Davies 2000) Eine Diagnose des M. Parkinson durch den akuten pharmakologischen Test kann getroffen werden, wenn in der UPDRS eine motorische Verbesserung von mehr als 18% festgestellt wird. Liegt die Verbesserung zwischen 14,5% und 18% kann von einem Ansprechen auf eine chronische L-Dopa-Therapie ausgegangen werden. (Rossi et al. 2000)

Klassischerweise ist eine Störung des autonomen Nervensystems bei einer Multisystematrophie anzutreffen. Jedoch können auch entsprechende Symptome bei der idiopathischen Parkinson-Erkrankung auftreten. Riley und Chemilsky versuchten 2003 anhand von 47 Probanden durch fünf verschiedene Tests des autonomen Nervensystems eine Differenzierung der beiden Erkrankungen zu überprüfen. Sie untersuchten die Varianz des Blutdrucks bei tiefer Inspiration, die Herzfrequenz während des Valsalva-

Manövers, machten eine Kipptischuntersuchung und überprüften die Fähigkeit zur Schweißbildung sowohl durch Temperaturveränderung, als auch durch eine Stimulation mit Acetylcholin (QSART-Test). Das Ergebnis war ernüchternd. Weder durch die einzelnen Untersuchungsmethoden noch durch eine Kombination aller konnte eine Differenzierung zwischen M. Parkinson und der MSA erreicht werden. (Riley 2003)

Urodynamische Untersuchungen sind grundsätzlich in der Lage, zwischen einer MSA und M. Parkinson zu unterscheiden. Eine Detrusor-Hyperreflexie und eine Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie sind typisch für die Multisystematrophie, können jedoch auch im Spätstadium des M. Parkinson auftreten. Ein Nachweis einer Denervierung im Sphinkter-EMG ist jedoch spezifisch für die MSA. Dennoch gehört diese Untersuchung nicht zum klinischen Alltag. Zum einen dient sie lediglich zur Differenzierung zwischen einer MSA und einem IPS und kann nicht als alleiniges Diagnosekriterium des M. Parkinson herangezogen werden, zum anderen gibt es zur Unterscheidung der MSA und des IPS ein patientenfreundlicheres Verfahren durch die MIBG-SPECT-Untersuchung. (Oertel 2012, S. 65; Bonnet et al. 1997)

Tremor bei Parkinson-Erkrankten ist zwar typisch, jedoch gibt es auch hier Ähnlichkeiten mit anderen Tremorformen. Zum Beispiel besitzen 15% der Patienten mit einem essentiellen Tremor zusätzlich eine Ruhekomponente. Wie bereits weiter oben erwähnt, gibt es bei der Parkinson-Erkrankung sowohl reine Ruhe-Tremor-Formen als auch kombinierte Ruhe- und Halte-Tremor-Formen. Somit kann auch eine quantitative Tremoruntersuchung mittels Akzelerometrie und EMG-Ableitung der Mm. flexor und extensor carpi ulnaris kein idiopathisches Parkinson Syndrom mit Gewissheit bestätigen. (EMG NLG 2014, 61, 64)

Ganze 60% der Parkinson-Patienten zeigen neuropsychiatrische Symptome. Diese korrelieren mit dem Krankheitsstadium, jedoch nicht mit der Dauer der Erkrankung. (Aarsland et al. 1999) Es gibt viele verschiedene Testverfahren hierfür. Neben dem Mini-Mental-State-Test (MMSE), welcher für alle Demenzformen konzipiert wurde, (Folstein et al. 1975) entwickelte Mahieux eine abgeänderte Version desselben, den Mini-Mental-Parkinson Test (MMP). Dieser hat eine bessere Sensitivität für das IPS. (Mahieux et al. 1995) Ein weiteres Verfahren ist SEND-PD (Scale for Evaluation of Neuropsychiatric Disorders in Parkinson's Disease). Ein speziell auf M. Parkinson ausgelegter Fragebogen. Er soll vor allem den Schweregrad der neuropsychiatrischen Symptome anzeigen.

(Martinez-Martin et al. 2012) Die Movement Disorder Task Force schlägt ein zweistufiges Verfahren vor. Stufe I dient dem Screening und kann von einem Kliniker ohne Erfahrung in der neuropsychologischen Testung durchgeführt werden. (Siehe Anlage 3) In der zweiten Stufe erhebt ein Neuropsychologe ein vollständiges neuropsychologisches Profil um erhaltene von beeinträchtigten Leistungen zu differenzieren und den Schweregrad festzustellen. (Dubois et al. 2007); (Oertel 2012, S. 111–113) Jedoch haben nur 10% der Parkinson-Patienten in einem frühen Stadium kognitive Einbußen (Weintraub et al. 2015), sodass gerade zu Krankheitsbeginn die neuropsychologischen Tests ohne klinische Relevanz sind und eine Testung nicht zur Routinediagnostik gehört. (Oertel 2012, S. 65; Aarsland et al. 2009)

I.1.9 Therapeutische Behandlung

Im Jahre 1867 wurde das erste Mal, eher zufällig, eine Verbesserung des Parkinson-Tremors durch die Gabe des anticholinergen Atropa belladonna festgestellt. (Kapp 1992) Heute weiß man, dass durch den fehlenden hemmenden Einfluss des Dopamins die cholinerge Aktivität überwiegt und somit die Patienten durch Anticholinergika eine Besserung der Symptomatik erfahren. (Jost 2017, S. 28)

Der Durchbruch in der medikamentösen Behandlung stellt das 1957 von Arvid Carlsson entdeckte Levodopa (L-3,4-Dihydroxyphenylalanin) oder auch kurz genannte L-Dopa dar. Auch heute noch, 50 Jahre später, ist es weiterhin der Goldstandard der Parkinson-Therapie. (Lees et al. 2015) Es handelt sich hierbei jedoch lediglich um eine Substitutionstherapie und diese kann den neurodegenerativen Prozess nicht aufhalten. (Jost 2017, S. 32–35) In experimentellen Zellkulturen ist Levodopa neurotoxisch. Die experimentellen Ergebnisse lassen sich jedoch nur bedingt auf die Klinik übertragen. Vielmehr geht man davon aus, dass eine Levodopa-Therapie einen positiven krankheitsmodulierenden Einfluss auf den klinischen Verlauf nimmt. (Schapira 2008) Diese These stützend konnte eine Verringerung der Mortalität durch die Levodopa-Therapie aufgezeigt werden. (Uitti et al. 1993, 1993) Als Therapieempfehlung ist heute allgemeiner Konsens insbesondere bei jüngeren Patienten zunächst zurückhaltend mit Levodopa zu sein. Jedoch sollte bei klinisch mangelndem Effekt anderer Substanzen mit der Levodopa-Gabe nicht gezögert werden. Als Faustregel gilt: So wenig wie möglich, so viel wie nötig. (Jost 2017, S. 36–37)

Eine weitere therapeutische Möglichkeit ergibt sich durch eine direkte Stimulation der postsynaptischen striatalen Dopaminrezeptoren. Man unterscheidet direkte und indirekte Dopaminagonisten. Für die Parkinson-Therapie sind lediglich direkte Dopaminagonisten relevant. In dieser Gruppe kann man wiederum ergoline von nichtergolinen Dopaminagonisten unterscheiden. (Jost 2017, S. 47) Aufgrund des viel stärkeren Nebenwirkungsprofils ist eine Therapie mit ergolinen Dopaminagonisten heutzutage obsolet. (Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2016, S. 130) Apomorphin, Pramipexol, Ropinirol, Piribedil und Rotigotin sind nichtergoline Dopaminagonisten und zeichnen sich durch mehrere Vorteile aus. Sie besitzen eine höhere Spezifität für den D2-Rezeptor, haben eine höhere Bioverfügbarkeit und schwerwiegende kardiale und retroperitoneale Fibrosen kommen nicht vor. (Jost 2017, S. 58–59) Studien konnten in Tierversuchen (Joyce et al. 2004) und SPECT/PET Untersuchungen für Pramipexol und Ropinirol eine neuroprotektive Wirkung nachweisen. Durch eine Therapie mit Dopaminagonisten ist man in der Lage, in vielen Fällen die Levodopatherapie mehrere Monate bis sogar Jahre hinauszuzögern. Ist dies nicht der Fall kann eine Reduktion der L-Dopa-Dosis durch eine Kombinationstherapie erreicht werden. (Jost 2017, S. 61)

Auch für NMDA-Antagonisten (Amantadine) wird eine neuroprotektive Wirkung vermutet. Anlass zu dieser Überlegung gaben Untersuchungen von Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma. Diese hatten unter einer Amantadintherapie ein verbessertes Bewusstsein, eine schnellere Rehabilitation und eine höhere Überlebensrate. (Meythaler et al. 2002) Sogar eine höhere Lebenserwartung von Parkinson-Patienten unter Amantadintherapie konnte eine Studie feststellen. (Uitti et al. 1996) Später kam die Diskussion auf, ob es auch in der Lage sei, das Entstehen einer Parkinson-Demenz, sowie den Schweregrad der Demenz positiv zu beeinflussen. (Inzelberg et al. 2006) Somit ist Amantanidin ein sehr wirkungsvolles, gut verträgliches Medikament, welches in allen Stadien der Parkinson-Therapie eingesetzt werden kann, sowohl als Monotherapie zu Beginn, als auch als supportive Therapie in späteren Stadien. (Jost 2017, S. 70–71)

Es gibt drei verschiedene Medikamentengruppen, die den Abbau des Levodopa/Dopamin hemmen und so einen höheren intraneuronalen Spiegel sicherstellen. Am längsten ist man in der Lage, die periphere Dopa-Decarboxylase zu hemmen. Somit steht mehr Levodopa im Plasma bereit, um die Blut-Hirn-Schranke überwinden zu können. Die Decarboxylasehemmer werden meist direkt dem Levodopa zugegeben. Man erreicht eine Einsparung der benötigten Levodopa-Dosis und auf diese Weise eine Risikoreduktion für

das Auftreten von Dyskinesien. (Jost 2017, S. 33) Der zweite Abbauweg wird durch die COMT (Catechol-O-Methyltransferase) gestaltet. Diese kann sowohl Levodopa peripher und zentral abbauen als auch Dopamin abbauen. Somit spielen auch COMT-Hemmer eine wichtige Rolle in der Parkinson-Therapie. Sie sind sowohl dazu in der Lage, die notwendige Levodopa-Dosis zu reduzieren, als auch die Therapie durch geringere Wirkungsfluktuationen und eine verbesserte motorische Symptomatik zu optimieren. (Jost 2017, S. 90–96) Der dritte Abbauweg betrifft lediglich das zentrale Dopamin. Durch die MAO (Monoaminoxidase) wird das in den synaptischen Spalt freigesetzte Dopamin eliminiert. In der Parkinson-Therapie sind lediglich MAO-B-Hemmer zugelassen. Dazu zählen Rasagilin und Selegilin. MAO-B-Hemmer geben klinisch deutliche Hinweise für eine neuroprotektive Wirkung. (Jost 2017, S. 7–80) Die TEMPO-Studie ergab neben der Verbesserung der motorischen Symptome auch, dass die Patienten, welche zu Beginn Placebo erhielten und erst später auf Rasagilin eingestellt wurden, insgesamt eine höhere prozentuale Veränderung der UPDRS zum Schlechteren hin zeigten, als Patienten welche die gesamte Zeit über die Rasagilin-Therapie erhielten. (Parkinson Study Group 2002)(Parkinson Study Group 2004) Auch für Selegilin gibt es Hinweise für eine Neuroprotektion. Birkmayer beschrieb eine geringere Mortalität für die Gruppe, welche eine Kombinationstherapie von Levodopa, Decarboxylasehemmer und Selegilin erhielt, im Vergleich zur Therapiegruppe ohne den MAO-B-Hemmer. (BIRKMAYER et al. 1985) Im Jahr 2006 zeigte eine Placebokontrollierte Studie nach fünf Jahren eine Reduktion des UPDRS Gesamt Scores um durchschnittlich zehn Punkte in der mit Selegilin therapierten Gruppe. Auch die benötigte Levodopa-Dosis konnte um 100mg/Tag reduziert werden im Vergleich zur Placebogruppe. (Pålhagen et al. 2006) Seit 2015 ist in Deutschland ein neues Parkinson-Medikament zugelassen: Safinamid ist ein MAO-B-Hemmer und besitzt zusätzlich die Eigenschaft, Natrium- und Kalziumkanäle an der präsynaptischen Endung zu blockieren. Dadurch wird die pathologisch erhöhte Glutamatfreisetzung bei Parkinson-Patienten herunterreguliert. Es ist sehr gut verträglich und zeigt klinisch eine Überlegenheit gegenüber den klassischen MAO-B-Hemmern, welche jedoch in Studien noch nachgewiesen werden muss. (Jost 2017, S. 84–88)

Obwohl es, wie oben erläutert, viele Studien und Ergebnisse gibt, welche eine neuroprotektive Wirkung von Dopaminagonisten, MAO-B-Hemmern und NMDA-Antagonisten nachweisen, wird dies immer noch sehr kritisch gesehen. Zum einen, da

auch widersprüchliche Studien veröffentlicht wurden, zum anderen, da aufgrund der fehlenden diagnostischen Möglichkeiten wirklich frühe Stadien der Parkinson-Erkrankung und deren Krankheitsverlauf bislang noch nicht untersucht werden konnten. Darum ist es besonders für die Zukunft sehr wichtig, Patienten zu identifizieren bevor die klassischen motorischen Symptome auftreten und der neuronale Verfall schon weitreichende Ausmaße angenommen hat. Ein diagnostisches Mittel, welches den frühen neuronalen Verfall darstellt, wäre hier von essentieller Bedeutung. Erst dann könnten aussagekräftigere Studien zur Neuroprotektion veranlasst werden. (Kansara et al. 2013)

I.2 Neuroanatomische Grundlagen

I.2.1 Basalganglien

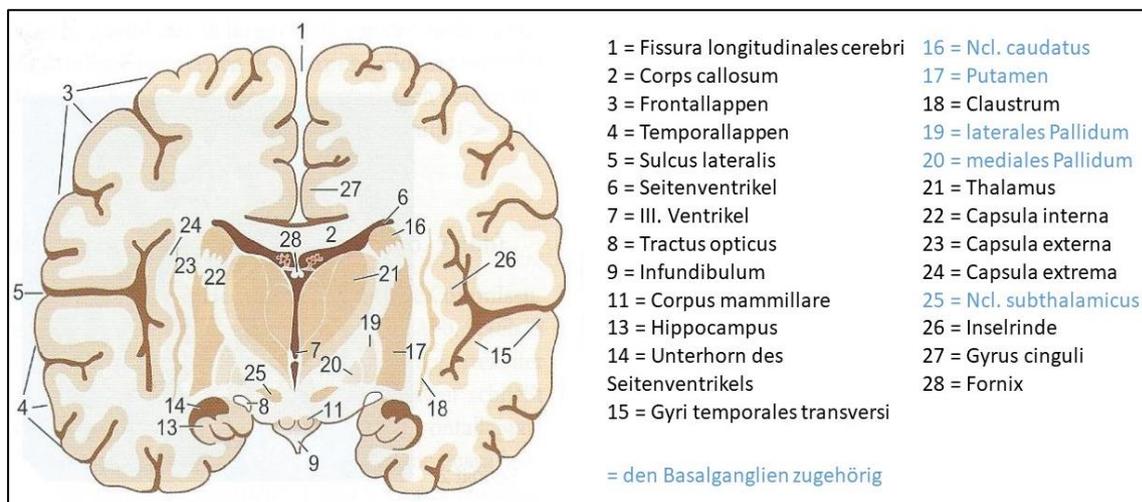


Abbildung 3: Anatomie der Basalganglien ohne Substantia nigra (Trepel 2015, S. 253), Modifiziert

Im Frontalschnitt der beiden Großhirnhemisphären erkennt man in deren Marklager das Striatum (bestehend aus Ncl. caudatus und Putamen) und das Pallidum. Diese sind die beiden anatomischen Bestandteile der Basalganglien. Jedoch werden aufgrund ihrer Funktion noch der Ncl. subthalamicus und die Substantia nigra dazu gerechnet. Den Ncl. subthalamicus findet man oberhalb der Corpora mamillaria und unterhalb des Thalamus. Er wird dem Zwischenhirn zugerechnet. Die Substantia nigra ist in einem Querschnitt des Mittelhirns gut erkennbar. (Trepel 2015, S. 204–205)

Die Funktion der Basalganglien ist die Regulation und Feinabstimmung der Motorik. Vor allem Geschwindigkeit, Kraft und Ausmaß von motorischen Aktionen werden reguliert. Die Initiation der Bewegung wird im limbischen System generiert und zum

Assoziationskortex weitergeleitet. Von dort gibt es drei verschiedene Wege bis eine Bewegung über das Rückenmark und die motorischen Endplatten ausgeführt werden kann. Der erste Weg führt direkt zu den bewegungsvorbereitenden Zentren im Kortex. Zum Kleinhirn führt der zweite Weg und der dritte Weg wird über die Basalganglien in einen direkten und indirekten Weg geleitet. Alle drei Wege enden im Thalamus, welcher die Informationen konvergiert und die Bewegungsimpulse zunächst über den motorischen Kortex und von dort über die pyramidalen und extrapyramidalen Bahnen in das Rückenmark und letztendlich in die Peripherie leitet. (Trepel 2015, S. 210–212)

I.2.2 Substantia nigra

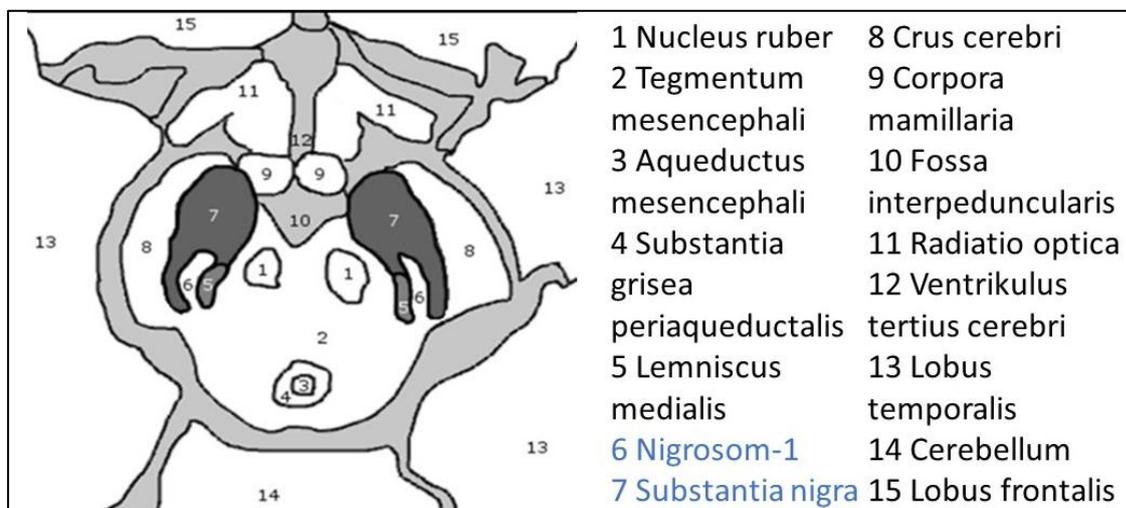


Abbildung 4: Substantia nigra im Querschnitt des Mittelhirns (Schwarz et al. 2014, S. 2), Modifiziert

Die Substantia nigra ist durch ihre dunkle Farbgebung im Querschnitt durch das Mittelhirn gut abgrenzbar. Diese Farbe kommt durch den hohen Melaningehalt der Perikaryen zustande. Dieses Neuromelanin kommt am häufigsten im menschlichen Gehirn vor; bei niedrigeren Spezies fehlt es häufig ganz. (Tribl et al. 2009) In der Substantia nigra kann man mikroskopisch eine Pars compacta und eine Pars reticularis unterscheiden. Für das idiopathische Parkinson-Syndrom ist die Pars compacta von zentraler Bedeutung. Die Pars reticularis ähnelt funktionell und anatomisch dem medialen Pallidumsegment. (Trepel 2015, S. 140–141)

Die ventrolaterale Region der Pars compacta enthält weniger Melanin als ihr Rest. Anhand dieser Grundlage kann man sie weiter aufgliedern in einen ventralen und einen dorsalen Teil. (Gibb 1991) Das nigrale Neuromelanin entsteht durch den Umsatz des Dopamins. Im Normalfall wird dieses weiter metabolisiert, sodass ein homöostatisches

Gleichgewicht zwischen Dopamin und Neuromelanin entsteht. Wird weniger Dopamin produziert, kommt es somit auch zu einem Rückgang des Neuromelanins und es entsteht die für die Parkinson-Erkrankung typische entfärbte Substantia nigra. Es wird spekuliert, ob das nigrale Neuromelanin eine entscheidende Funktion in der Beeinflussung der Bewegungsabläufe besitzt. Es könnte eine Funktion in der Weiterleitung und Modulation der Bewegungsimpulse besitzen. Für diese Theorie spricht, dass in zwei Stadien des Menschen das Neuromelanin im Gehirn fehlt. Zum einen bei der Parkinson-Erkrankung und zum anderen bei Säuglingen. Bei beiden ist die Bewegungskoordination stark eingeschränkt. (Nicolaus 2005)

I.2.2.1 Nigrosome

Calbindin_{D28k} ist ein calciumbindendes Protein, welches in den nigrostriatalen afferenten Fasern anzutreffen ist. 1999 war die Arbeitsgruppe um Damier in der Lage, durch eine immunhistochemische Färbung das Calbindin in der Substantia nigra darzustellen und konnte somit fünf verschiedene Nigrosomen identifizieren. 60 % der gebundenen Immunmarkierung war in der nigralen Matrix, des Calbindin-reichen Anteils, anzutreffen. Die restlichen 40% verteilten sich auf die Calbindin-armen Anteile. Fünf umschriebene Gebiete innerhalb der Calbindin-reichen nigralen Matrix wurden regelmäßig als Calbindin-arm identifiziert. Damier bezeichnete diese als Nigrosome. Das größte unter ihnen ist das linsen- oder eiförmige Nigrosom-1. (Damier et al. 1999a) Des Weiteren stellte Damier fest, dass der Zelluntergang bei M. Parkinson hauptsächlich in den Nigrosomen, sogar zu 98 % in Nigrosom-1, und weniger in der nigralen Matrix stattfindet. Zudem ist Nigrosom-1 als erstes von dem Zelluntergang betroffen. Erst danach breitet sich dieser auf die anderen Nigrosomen und die nigrale Matrix aus. (Damier et al. 1999b)

I.2.2.2 Eisenablagerung

Bei M. Parkinson kommt es zu einer erhöhten Eisenablagerung in der Substantia nigra. Das Eisen sammelt sich vorwiegend in den Neuromelanin-Granula, da das Neuromelanin als Chelatbildner fungiert. Als ursächlich für diese Speicherfunktion konnte Ferritin im Neuromelanin nachgewiesen werden. Es war jedoch lange unklar, ob diese Eisenspeicherfunktion als zellprotektiv oder zellschädigend anzusehen ist. Die Studien der letzten Jahre deuten jedoch physiologisch eher auf eine zellschützende Wirkung des Neuromelanins hin. (Tribl et al. 2009) Es wird vermutet, dass sich das Neuromelanin bei Parkinson-Erkrankten von dem physiologischen unterscheidet, sodass es zu einer

Zunahme des oxidativen Stresses der Zelle kommt. Eine weitere Hypothese besagt, dass für den Zelltod eine Interaktion zwischen α -Synuclein und Neuromelanin verantwortlich sein könnte. (Double und Halliday 2006) Bei einem pathologischen Untergang der Zellen wird das eisenbindende Neuromelanin freigesetzt. Phagozytotische Mikroglia werden aktiviert und es entsteht eine entzündliche Aktivierung. Diese verschlimmert weiter den Zelluntergang. Zusätzlich verstärken hohe freie Eisenkonzentrationen den oxidativen Stress, dem eine Zelle ausgeliefert ist und erhöhen so die Vulnerabilität der Neuronen. Es entsteht ein Circulus vitiosus. Der Grund für die pathologisch vermehrte Eisenablagerung in der Substantia nigra ist bisher nicht bekannt. (Zecca et al. 2004) Die Höhe der Eisenkonzentration korreliert sowohl mit dem klinischen UPDRS-Score als auch mit der Neuronendegeneration der dopaminergen Zellen und könnte somit einen in vivo Biomarker darstellen, welcher in der Lage ist, ein objektives Bild über den Status der Krankheit zu geben. (Zhang et al. 2010); (Lv et al. 2011) Die Darstellung der frühen Eisenakkumulation mit Hilfe der MRT könnte zudem helfen, präklinische Krankheitsstadien zu diagnostizieren. (Zecca et al. 2004)

I.2.3 Basalganglienverschaltung

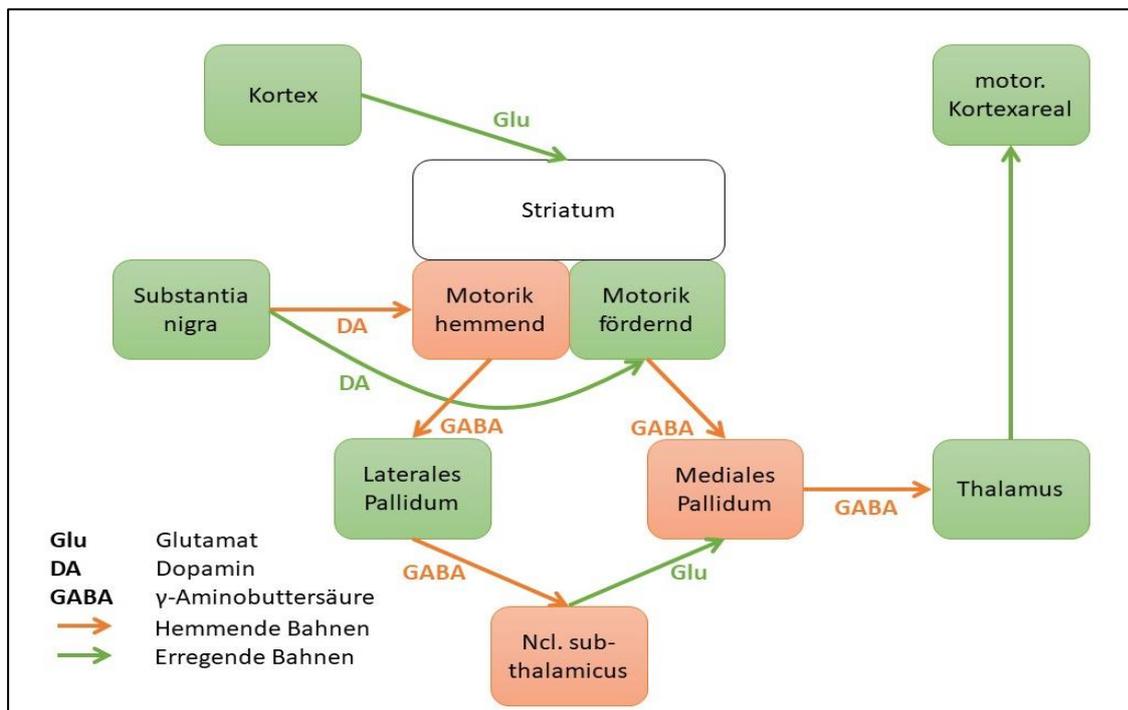


Abbildung 5: Verschaltungsmuster der Basalganglien (Trepel 2015, S. 209), Modifiziert

Die Bewegungsinformation des Kortex wird in einem direkten und einem indirekten Weg modifiziert und zum Thalamus weitergeleitet. Beim direkten Weg wirkt die Substantia

nigra mit ihrem Transmitter fördernd auf den gleichfalls die Motorik fördernden Teil des Striatums. Dieses schüttet den inhibitorisch auf das mediale Pallidum wirkenden Transmitter GABA aus. Daraufhin ist dieses nicht mehr in der Lage, seinerseits durch GABA den Thalamus zu hemmen. Das Resultat ist eine motorikfördernde Weiterleitung des Thalamus an den motorischen Kortex. Der indirekte Weg ist derjenige, der hauptsächlich von der Parkinson-Erkrankung beeinträchtigt ist und die Akinese verursacht. Hierbei wirkt das Dopamin der Substantia nigra hemmend auf den motorikhemmenden Anteil des Striatums. Dieses schüttet daraufhin kein GABA mehr aus, sodass das laterale Pallidumsegment nicht gehemmt wird, sondern seinen ebenso hemmenden Transmitter GABA ausschüttet. Es ist nun in der Lage, die erregende Glutamatausschüttung des Ncl. subthalamicus zu unterbinden. Den Schluss des indirekten Weges bildet nun das inaktivierte mediale Pallidumsegment, welches keinen hemmenden Einfluss mehr auf den Thalamus ausüben kann und somit, wie zuvor im direkten Verschaltungsweg, eine Bewegung ausgeführt wird. Lässt nun die Dopaminausschüttung der Substantia nigra bei M. Parkinson nach, kommt es letztendlich zu einer motorikhemmenden Wirkung. (Trepel 2015, S. 209–210)

I.3 Magnetresonanztomographische Grundlagen

1973 publizierte Paul Christian Lauterbur das erste magnetresonanztomographische Bild. (Lauterbur 1989) Seit den 1980er Jahren steht der klinischen Medizin die Magnetresonanztomographie zur Verfügung. Sie kommt gänzlich ohne ionisierende Strahlung aus und besitzt eine bessere Auflösung in der Gewebedifferenzierung. Aus diesen Gründen ist sie heutzutage ein unersetzliches diagnostisches Instrument in der Medizin geworden. (Kauffmann und Moser 2011, S. 79) Die Funktionsweise ist sehr komplex. Nichtsdestotrotz wird an dieser Stelle ein kurzer Überblick über die Bildentstehung gegeben.

Unser Körper besteht aus zahlreichen Wasserstoffprotonen (H^+), die einen Gesamtdrehimpuls aufweisen, wodurch ein magnetisches Dipolmoment, ähnlich einem Stabmagneten, entsteht. Normalerweise ist dieser Drehimpuls der Wasserstoffprotonen in unserem Körper ungerichtet. Das Magnetfeld des MRT ist nun in der Lage diesen Drehimpuls entweder parallel (energiearm) oder antiparallel (energiereich) auszurichten. Die Protonen besitzen zusätzlich eine Rotation um die Achse des Hauptmagnetfeldes. Die Frequenz, mit der sich die Protonen um das Hauptmagnetfeld drehen, nennt man Larmorfrequenz. Ein Hochfrequenzimpuls des MRT ist in der Lage, alle Protonen zu

synchronisieren, sodass sie sich in einer gemeinsamen Phase auf der Kreisbahn um das Hauptmagnetfeld befinden. Von allen Protonen wird ein Hauptvektor ermittelt. Dieser wird durch den Hochfrequenzimpuls ausgelenkt, um kurz darauf wieder in seinen Ausgangszustand zurückzukehren. Daraus entsteht eine Antwort in Form eines schwachen Hochfrequenzsignals, welches die entscheidende Information für die Bilderzeugung ist.

Man unterscheidet verschiedene Zeitkonstanten. TR (Repetitionszeit) ist die Zeit, die man dem Gewebe nach einem Hochfrequenzimpuls zum relaxieren lässt. TE (Echozeit) entspricht der Zeit zwischen dem Hochfrequenzimpuls und dem Auslesen. Verschiedene Gewebe unterscheiden sich vor allem in ihren Relaxationszeiten. Hierbei kann man zwei voneinander unabhängige, aber parallel ablaufende Zeiten unterscheiden. Die T1-Zeit, oder auch Längsrelaxationszeit genannt, ist die Zeitspanne, welche durch das Zurückfallen der Protonen in den alten Gleichgewichtszustand entsteht, nachdem das Hochfrequenzsignal die Atome angeregt hat. Somit fallen die in den energiereichen antiparallelen Zustand übergegangenen Protonen wieder zurück in den parallelen und energieärmeren Zustand. Die zweite Zeitkonstante ist die T2-Zeit oder auch Querrelaxationszeit genannt. Hierbei handelt es sich um die Zeitspanne, in der die Protonen aus dem angeregten synchronen Kreiseln um das Hauptmagnetfeld zurück in ein asynchrones Kreiseln dephasieren. Aufgrund des unterschiedlichen Einflusses der Zeitkonstanten auf die Signalintensität gibt es verschiedene Bilder, auf denen nur eine Komponente den Haupteinfluss auf den Bildkontrast hat.

	TE kurz	TE lang
TR kurz	T1w+	Mischgewichtung
TR lang	Protonendichtegewichtet	T2w+

Tabelle 2: Echo- und Repetitionszeit für T1w-, T2w-, Misch- und Protonendichtegewichtete Aufnahmen. (Kauffmann und Moser 2011, S. 85), Modifiziert

In Tabelle 2 erkennt man wie die Echo- und die Repetitionszeit gewählt werden müssen, um ein T1- oder ein T2-gewichtetes Bild zu erhalten. Die Mischgewichtung und Protonendichtegewichtung sind in der Klinik eher von untergeordneter Bedeutung. Die T1-Wichtung zeichnet sich durch eine hyperintense (weiß, signalreich) Bildgebung von Fett und Kontrastmittel aus. Wässrige Flüssigkeiten hingegen stellen sich hypointens

(schwarz, signalarm) dar. Die T2-Wichtung zeigt Wasser hyperintens. Fett stellt sich weniger hyperintens als in der T1-Wichtung dar und Kontrastmittel zeigt zumeist keinen Effekt. (Kauffmann und Moser 2011, S. 79–87)

I.3.1 Suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung (SWI)

Die suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung in der MRT wurde erstmalig 1997 von Reichenbach und Haacke beschrieben. Mit dieser Sequenz war es nun möglich venöse Gefäße darzustellen. (Reichenbach et al. 1997)

Magnetische Suszeptibilität ist eine physikalische Größe, welche die magnetische Antwort einer Materie auf ein externes magnetisches Feld beschreibt. Jegliches Gewebe verhält sich unterschiedlich in einem magnetischen Feld. Man unterscheidet durch die resultierende Antwort diamagnetische und paramagnetische Gewebe. Bei diamagnetischen Geweben ist die einheitslose Suszeptibilität < 0 , dazu gehören beispielsweise die calciumreichen Sehnen; es resultiert eine Hyperintensität. Paramagnetische Gewebe sind zumeist eisenhaltig und besitzen eine Suszeptibilität > 0 und sind hypointens. Bei Proteinen, die Eisen enthalten, wie Ferritin und Hämosiderin, ist die Suszeptibilität abhängig von ihrem Gehalt an Eisen. Es kann jedoch passieren, dass nicht alle Formen von Eisen in der SWI dargestellt werden können. Oxygeniertes Blut beispielsweise zeigt keine erhöhte Suszeptibilität trotz des enthaltenen Ferritins. Dies beruht auf einer Abschirmung des Eisens durch den hohen Anteil an Sauerstoff. (Haacke et al. 2009)

Neben der Darstellung von venösem Blut, war es nun auch möglich, den Eisengehalt in der Substantia nigra darzustellen. Sogar die klinisch typische Asymmetrie des M. Parkinson konnte 2010 auch in der SWI-Bildgebung nachgewiesen werden. Die zur stärker betroffenen Körperhälfte kontralaterale Substantia nigra zeigte eine erhöhte Suszeptibilität und dadurch eine erhöhte Eisenspeicherung. (Zhang et al. 2010)

I.3.2 Swallow-Tail-Sign

Nigrosom-1 stellt sich in der SWI-Sequenz bei gesunden Probanden regelmäßig als hyperintens und linear-, keil- bzw. kommaförmig dar und ist in der caudalen, mediolateralen Substantia nigra anzutreffen. Angrenzend ist anterior und lateral die Pars compacta der Substantia nigra anzutreffen, welche sich hypointens darstellt. Ebenfalls

hypointens erscheint der mediale Lemniscus, welcher medial des Nigrosom-1 erkennbar ist. Aus dieser typischen Anordnung ergibt sich eine Ähnlichkeit zu dem Schwanz einer Schwalbe, englisch: swallow. (Schwarz et al. 2014)

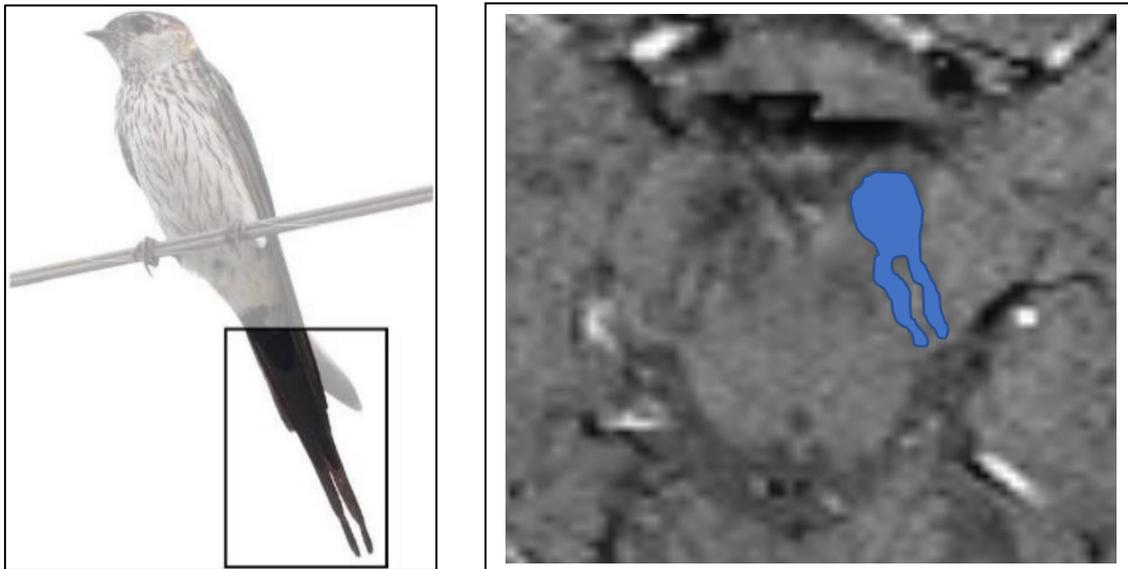


Abbildung 6: Rötelschwalbe (*Cecropis daurica*). (Schwarz et al. 2014, S. 3) und im Vergleich dazu ein MRT-Bild eines gesunden Probanden mit Swallow-Tail-Sign (STS) beidseits

Bei Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom kommt es, wie bereits oben beschrieben, zu einer Eisenakkumulation und einem neuronalen Zelluntergang. Dadurch sammelt sich mehr freies Eisen im Nigrosom-1 und es erscheint nicht mehr hyperintens (hell), sondern es gleicht sich der restlichen Substantia nigra an und ist hypointens (dunkel) und somit nicht mehr abgrenzbar von Substantia nigra und Lemniscus medialis. Das Swallow-Tail-Sign ist nun nicht mehr erkennbar. (Schwarz et al. 2014)

I.4 Zielsetzung

Schwarz und seine Arbeitsgruppe transferierten die Sichtbarkeit des Nigrosom-1 zu einem klinisch einfach anwendbaren diagnostischen Marker. Allein die Sichtbarkeit des STS oder dessen Abwesenheit soll Aufschluss über eine Eisenakkumulation und einen Zelluntergang im Nigrosom-1 geben und so die frühe Diagnose des M. Parkinson bestätigen. Das STS soll anhand des 3-Tesla-MRT für die Diagnostik ein weit verfügbarer und sicherer Marker sein. Die bisherigen Ergebnisse sind sehr vielversprechend sowohl in der Diagnostik des idiopathischen Parkinson-Syndroms als auch in der Differentialdiagnostik. (Schwarz et al. 2014; Gao et al. 2015; Gao et al. 2016; Gramsch

et al. 2017; Mahlkecht et al. 2017; Meijer et al. 2016; Stezin et al. 2017; Sui et al. 2016; Sung et al. 2016; Wang et al. 2017; Wang et al. 2016; Reiter et al. 2015) Jedoch sind die Zahl der vorhandenen Studien und auch die Zahl der Probanden noch begrenzt.

Wenige Arbeiten wurden veröffentlicht, welche die guten Ergebnisse nicht reproduzieren konnten. (Meijer et al. 2016; Oustwani et al. 2017; Kathuria et al. 2021; Kim et al. 2021; Michler et al. 2021; Prasuhn et al. 2021; Weber et al. 2020)

Verschiedene Autoren versuchen die diagnostische Akkuratheit durch eine Modifizierung des diagnostischen Settings zu verbessern. (Gupta et al. 2010; Haller et al. 2013; Hwang et al. 2015; Kwon et al. 2016; Meijer et al. 2015; Wang et al. 2012; Wu et al. 2014; Yoon et al. 2015; Nam et al. 2017) Darunter leidet jedoch die Einfachheit des STS.

Diese Arbeit soll vorherige Arbeiten ergänzen und präzisieren.

I.5 Null- und Alternativhypothese

Die Fragestellung des primären Endpunktes lautet:

Ist das Swallow-Tail-Sign in den Bildern der SWI-Sequenz eines 3-Tesla-MRT bei Parkinson-Patienten häufiger abwesend als bei Probanden ohne Parkinson?

H₀: Das STS ist in der Experimentalgruppe nicht signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe.

H₁: Das STS ist in der Experimentalgruppe signifikant seltener als in der Kontrollgruppe.

Als sekundärer Endpunkt soll die Interrater-Reliabilität untersucht werden.

II Material und Methoden

II.1 Antrag an die Ethikkommission und Studiendesign

Sämtliche Studienteilnehmer wurden umfassend über die Untersuchungen informiert und gaben hierfür ihr schriftliches Einverständnis. (siehe Abschnitt XI.1) Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Gießen geprüft und zugelassen. Zeichen des genehmigten Ethikantrags: 139/15.

II.2 Probanden und Methoden

Das Patientenkollektiv gliedert sich in nicht an M. Parkinson erkrankte Probanden und Parkinson-Patienten. Diese wurden prospektiv rekrutiert. Bei vier Probanden stand zum Untersuchungszeitpunkt noch keine Diagnose fest. Diese wurden im Zeitraum von einem Jahr reevaluiert und anhand der nun feststehenden Diagnose der Parkinson-Gruppe oder der Kontrollgruppe zugeordnet. Ausschlusskriterien waren Infarkte sowie Blutungen im Bereich der Substantia nigra und, aufgrund der MRT-Untersuchung, metallische Fremdkörper.

Eine Probandin wurde aufgrund eines fortgeschrittenen Tumorleidens und konsekutivem paraneoplastischem Syndrom ausgeschlossen.

Eine andere Probandin hatte zum Untersuchungszeitpunkt eine verordnete Bettruhe und konnte daher klinisch nicht untersucht werden.

Insgesamt sind sechs Probanden nicht zur MRT-Untersuchung erschienen, die Untersuchung konnte aufgrund von Klaustrophobie nicht durchgeführt werden oder es wurde aufgrund technischer Schwierigkeiten keine MRT angefertigt, sodass auch diese Probanden ausgeschlossen werden mussten.

Zwei MRT-Untersuchungen waren aufgrund von Bewegungen artefaktbelastet, sodass sie nicht ausgewertet werden konnten.

Das Protokoll für die Erstellung der MRT-Bilder beinhaltete für die SWI die Vorgabe, die Schichtdicke solle 0,75 mm entsprechen. Jedoch wurde in fünf von 62 Fällen die Schichtdicke mit 2,00 mm gewählt. Dies entspricht 8,1% der Fälle. Aufgrund der besseren Vergleichbarkeit mussten nachträglich auch diese fünf Probanden ausgeschlossen werden.

Somit wurden insgesamt 15 Patienten nachträglich ausgeschlossen und es verblieben 22 Probanden in der Experimentalgruppe und 35 Probanden in der Kontrollgruppe der Studie, sodass die Gesamtteilnehmerzahl $n = 57$ beträgt.

In die Kontrollgruppe aufgenommen wurden Patienten, wenn aus medizinischen Gründen eine cMRT notwendig war und die Patienten mit der zusätzlichen SWI-Sequenz einverstanden waren. Davon waren 14 männlich und 21 weiblich. In der ersten Untergruppe mit einer Altersverteilung von 18 - 39 Jahren sind insgesamt acht Probanden. In der Spanne von 40 - 59 Jahren konnten 16 Probanden eingeschlossen werden. In der Gruppe der 60 - 79-jährigen finden sich insgesamt sieben Probanden. In der Gruppe der 80 - 100-jährigen sind es vier Probanden. Das mittlere Alter der Kontrollgruppe beträgt 61 Jahre (arithmetischer Mittelwert) bei einem Median von 63 Jahren und einer Standardabweichung von 17,35.

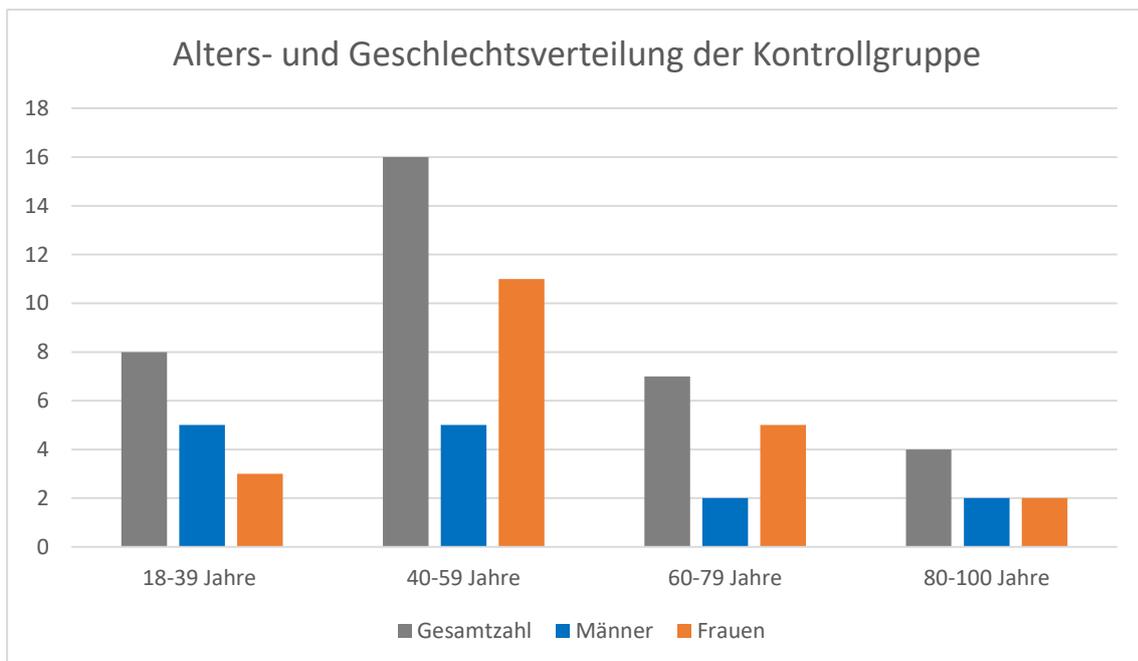


Abbildung 7: Alters- und Geschlechtsverteilung der Kontrollgruppe.

Das Parkinson-Kollektiv umfasst insgesamt 22 Patienten. Hiervon sind 14 männlich und acht weiblich. Dies entspricht mit einem Verhältnis von 1,75:1 ca. der in der Literatur angegebenen Verteilung von 1,46:1 (m:w). (Oertel 2012, S. 36)

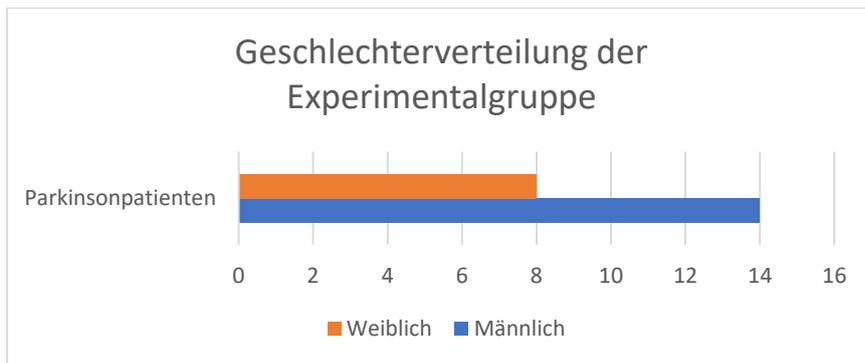


Abb. 8: Geschlechterverteilung der Experimentalgruppe.

Eine dem gesunden Kollektiv vergleichbare Gruppeneinteilung anhand des Alters ist hier, aufgrund des meist hohen Alters bei klinischem Ausbruch der Erkrankung, nicht möglich. Die Gruppe der Parkinson-Patienten ($n = 22$) hatte ein mittleres Alter von 71 Jahren (arithmetischer Mittelwert) und einen Median von 74 Jahren bei einer Standardabweichung von 8,69. In der nächsten Abbildung wird die Altersverteilung entsprechend der Häufigkeit dargestellt.

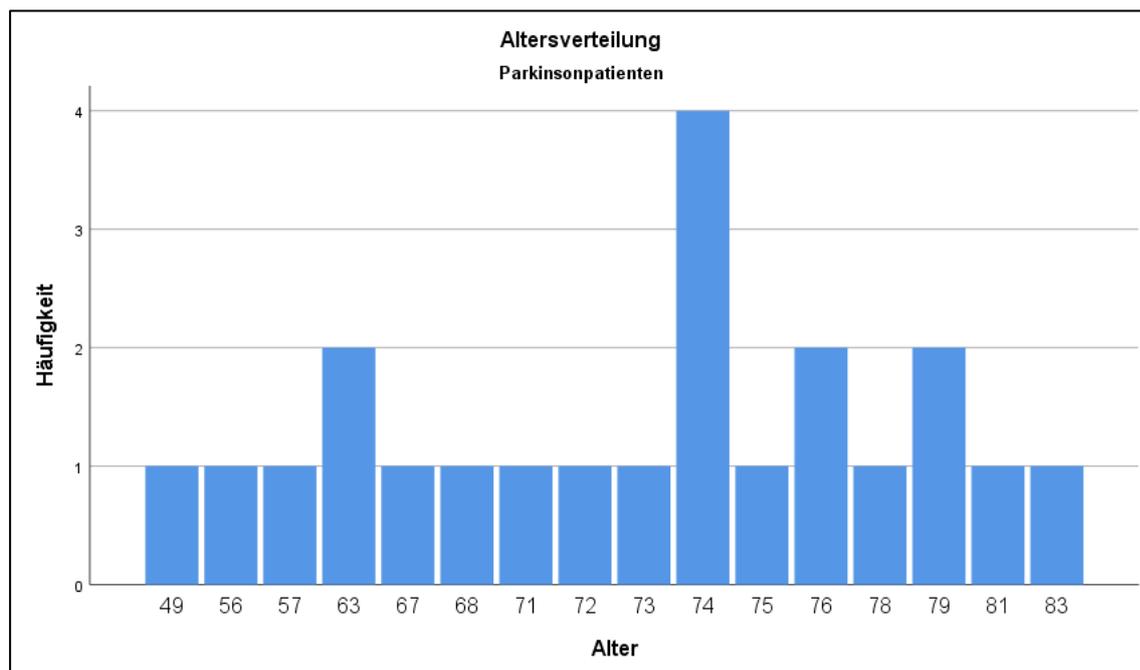


Abbildung 9: Altersverteilung der Experimentalgruppe.

II.3 UPDRS

Die Unified Parkinson's Disease Rating Scale ist eine vierteilige Skala, welche sowohl zur Erstdiagnostik des IPS als auch zur Verlaufsbeurteilung und Therapiekontrolle dient.

Sie wurde bereits 1987 von Fahn und seinen Mitarbeitern entwickelt. (Fahn S, Elton RL, UPDRS Program Members 1987)

Im ersten Teil werden die kognitiven Fähigkeiten und die Stimmung des Patienten erfasst. Der zweite Teil bildet die Beeinträchtigung von alltäglichen Aktivitäten ab. Im Teil Drei werden ausführlich die motorischen Einschränkungen geprüft. Teil Vier untersucht die Komplikationen der Therapie. In dieser Arbeit wurden lediglich die Teile Eins bis Drei untersucht. Sämtliche Probanden wurden in dieser Arbeit ausschließlich in ON-Phasen untersucht. (siehe Anhang XI.2)

II.4 MRT

Sämtliche Studienteilnehmer wurden in dem 3-Tesla-MRT MAGNETOM Verio der Firma Siemens untersucht.

Die Bilder wurden mit einer Schichtdicke von 0,75 mm, TE 20 TR 27-28 und einer Matrix von 320 x 216 gefahren. Es wurde eine susceptibilitätsgewichtete Sequenz angefertigt und untersucht.

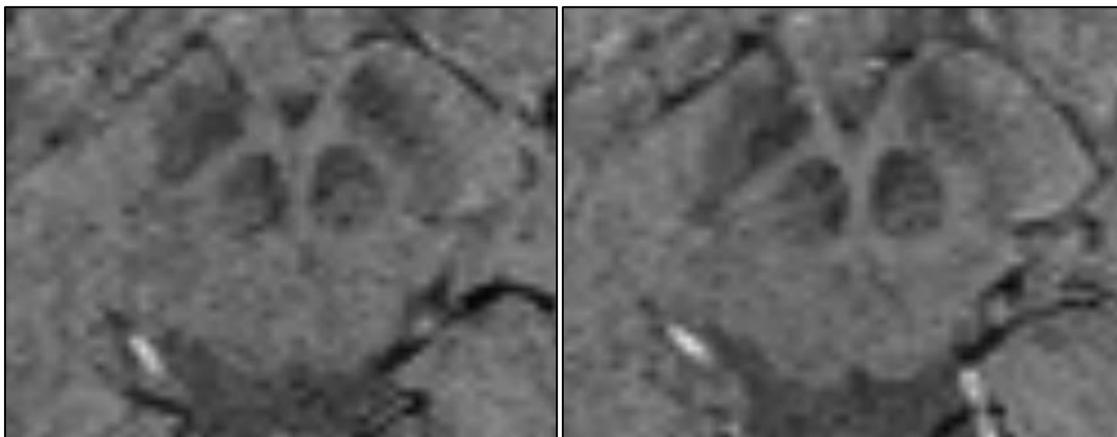
Anschließend wurden sie mit dem Programm Infinitt Healthcare (Version 3.0.11.3) an einem Befundungsarbeitsplatz, welcher nach Kategorie A gemäß DIN 6868-57 abgenommen wurde, der radiologischen Abteilung durch PhD PD Dr. med. Iris Reuter und durch mich ausgewertet. Dazu wurde die swi 3d1r/FA15 Sequenz ausgewählt und ein Zoom von 700% eingestellt. Durch Scrollen wurde die entsprechende Schicht, welche die Substantia nigra und den Nucleus ruber zeigt, aufgesucht.

Im Folgenden erkennt man ein eindeutiges Swallow-Tail-Sign auf beiden Seiten. Das Nigrosom-1 ist hyperintens. Hingegen kommen die Substantia nigra lateral hiervon und der Lemniscus medialis medial hypointens zur Darstellung.



Abbildung 10: Beidseitiges Swallow-Tail-Sign

Nachfolgend eine Serie von Bildern, die auf der linken Seite ein fragliches STS zeigen und auf der rechten Seite ein eindeutig vorhandenes. Man erkennt in Bild Nr. 4 den Beginn eines STS auf der linken Seite, welches sich jedoch in den folgenden Serien nicht fortsetzt und somit als fraglich vorhanden gewertet wurde.



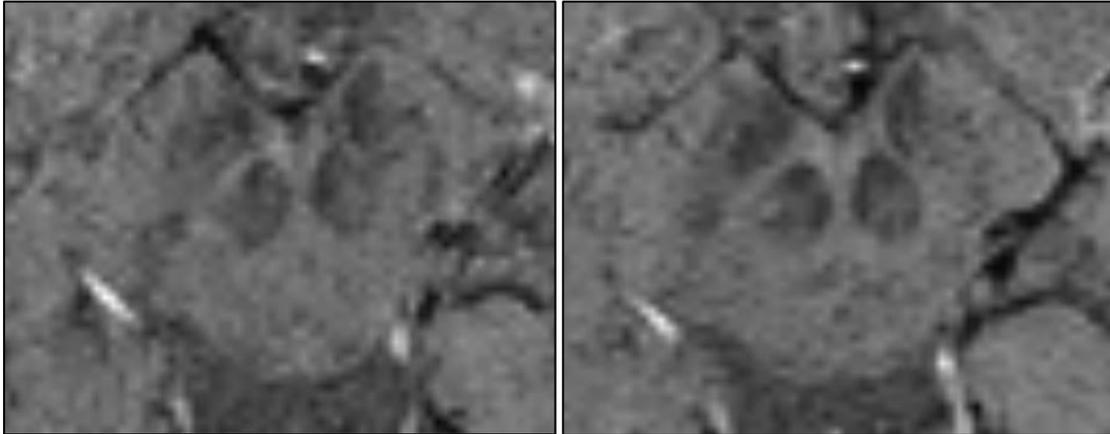


Abbildung 11: Serie mit vier Bildern (von insgesamt sieben Bildern) mit rechtsseitigem STS und links fraglichem STS

Nachfolgend wird das Swallow-Tail-Sign der rechten Seite deutlich erkennbar. Das Linke hingegen stellt sich nicht mehr besser dar.

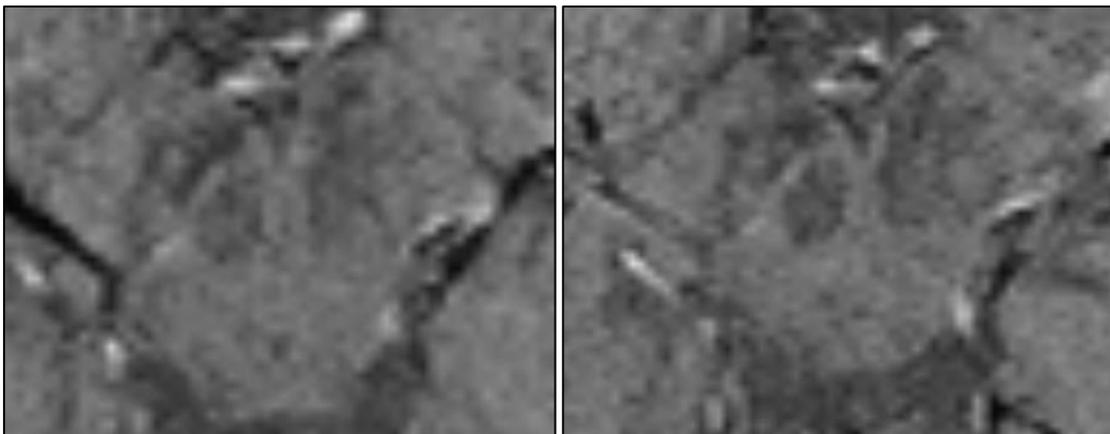


Abbildung 12: Fortsetzung der Bilder-Serie. Das rechte STS kommt deutlich zum Vorschein

Die nächste Abbildung zeigt links ein vorhandenes STS und rechts ein eindeutig fehlendes STS. Man erkennt keine Aufhellung innerhalb der hypointensen Strukturen der Substantia nigra und des Lemniscus medialis.

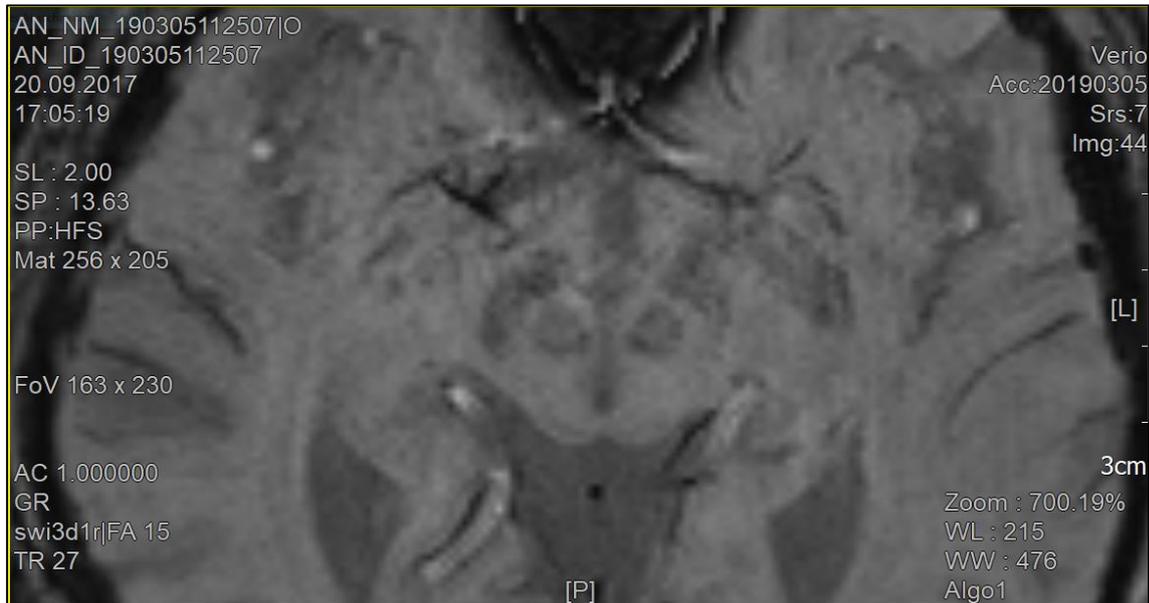


Abbildung 13: Rechts fehlendes STS, links vorhandenes STS

Auch im folgenden Bild kann man kein STS ausmachen.

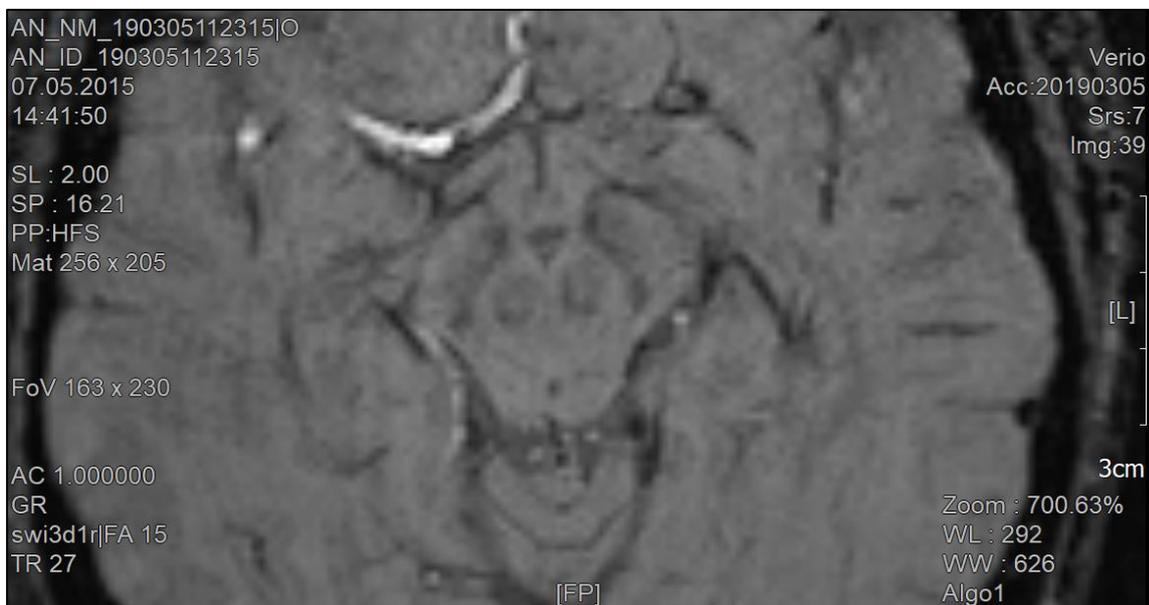


Abbildung 14: Beidseits fehlendes STS

Die Auswertung des STS erfolgte verblindet und von beiden Untersuchern getrennt. Rechts und Links wurde unabhängig voneinander bewertet. 0 entspricht einem vorhandenem STS = physiologische Form, 2 entspricht der pathologischen Variante in

Form eines nicht vorhandenen STS und 1 spiegelt ein fragliches Untersuchungsergebnis wider.

Im weiteren Verlauf der Auswertung wurde jedoch zur besseren Vergleichbarkeit und Auswertbarkeit in Konsens mit dem Statistiker diese Einteilung verlassen. Es wurde festgelegt, dass zur Befundung nur noch 0 = vorhanden (gesund) und 2 = nicht vorhanden (krank) zur Befundung zulässig sind. Daher wurden die entsprechenden MRT-Bilder ein zweites Mal befundet und nur das Ergebnis der zweiten Befundung verwertet. Dies wurde auch beibehalten, wenn die beiden Auswertungen divergent waren.

II.5 Statistische Verfahren und Auswertung

Für die statistische Auswertung wurde das Programm SPSS Statistics Version 25 der Firma IBM genutzt. Diese erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Hudel von der statistischen Beratungsstelle des Hochschulrechenzentrums der Justus-Liebig-Universität Gießen.

Zunächst wurden die Forschungsfrage, die Null- und Alternativhypothese des primären Endpunktes sowie der sekundäre Endpunkt definiert.

Das Signifikanzniveau $\alpha = 5\%$ soll durch den p-Wert angegeben werden. Das Ergebnis gilt als signifikant, wenn $p < 0,05$.

Die deskriptive Statistik erfolgte durch Angabe der Mittelwerte/Mediane und ihrer Standardabweichungen.

Die Auswertung des primären Endpunktes erfolgte durch die Untersuchung der Spezifität und der Sensibilität des STS als diagnostischer Marker.

	Krank (K+)	Gesund (K-)	
Positiv (T+)	Richtig positiv (a)	Falsch positiv (b)	a+b
Negativ (T-)	Falsch negativ (c)	Richtig negativ (d)	c+d
	a+c	b+d	N

Tabelle 3: Vierfeldertafel.

Sensitivität:

$$P(T+/K+) = \frac{a}{a+c} = \frac{\text{Richtig positiv}}{\text{Richtig positiv} + \text{Falsch negativ}}$$

Spezifität:

$$P(T-/K-) = \frac{d}{b+d} = \frac{\text{Richtig negativ}}{\text{Richtig negativ} + \text{Falsch positiv}}$$

Ein optimaler diagnostischer Test hätte eine Sensitivität und Spezifität von 1. Der schlechteste Wert ist jeweils 0,5 und entspricht der Ratewahrscheinlichkeit. Die Summe aus Spezifität und Sensitivität sollte daher über 1 liegen.

Der positive prädiktive Wert ist gegeben durch $\hat{P}+ = \frac{\hat{a}}{\hat{a} + \hat{b}}$ und der negative prädiktive Wert durch $\hat{P}- = \frac{\hat{d}}{\hat{c} + \hat{d}}$. Diese sind beide abhängig von der Prävalenz der Erkrankung. Da diese Studie nur eine kleine Stichprobe darstellt, welche im Verhältnis zur Grundgesamtheit eine unverhältnismäßig hohe Anzahl an kranken Probanden beinhaltet, wurde mit einer Prävalenz von 797 - 961 pro 100.000 Einwohner (Mittelwert: 879/100.000) gerechnet. (Nerius et al. 2016)

Daher erfolgte die Berechnung der prädiktiven Werte durch den Satz von Bayes:

$$P^+ = \frac{\text{Prävalenz} \times \text{Sensitivität}}{\text{Prävalenz} \times \text{Sensitivität} + (1 - \text{Prävalenz}) \times (1 - \text{Spezifität})}$$

$$P^- = \frac{(1 - \text{Prävalenz}) \times \text{Spezifität}}{(1 - \text{Prävalenz}) \times \text{Spezifität} + \text{Prävalenz} \times (1 - \text{Sensitivität})}$$

Der sekundäre Endpunkt, die Interrater-Reliabilität, wurde mit Cohens Kappa (κ) untersucht. Zur Bewertung wurden die Übereinstimmungsgrenzen für κ nach Landis und Koch herangezogen:

- $\kappa \leq 0,1$ keine Übereinstimmung
- $0,1 < \kappa \leq 0,4$ schwache Übereinstimmung
- $0,4 < \kappa \leq 0,6$ deutliche Übereinstimmung
- $0,6 < \kappa \leq 0,8$ starke Übereinstimmung
- $0,8 < \kappa \leq 1$ (fast) vollständige Übereinstimmung

Des Weiteren wurde der p-Wert berechnet. Dieser gilt als signifikant, wenn $p \leq 0,05$ ist.
(Landis und Koch 1977)

III Ergebnisse

III.1 Deskriptive Statistik

Die Kontrollgruppe und die Gruppe der Parkinson-Erkrankten wurden mittels des UPDRS-Scores untersucht. Es zeigt sich ein Mittelwert von 41,55 Punkten bei den Parkinson-Patienten und von 5,54 Punkten bei der Kontrollgruppe.

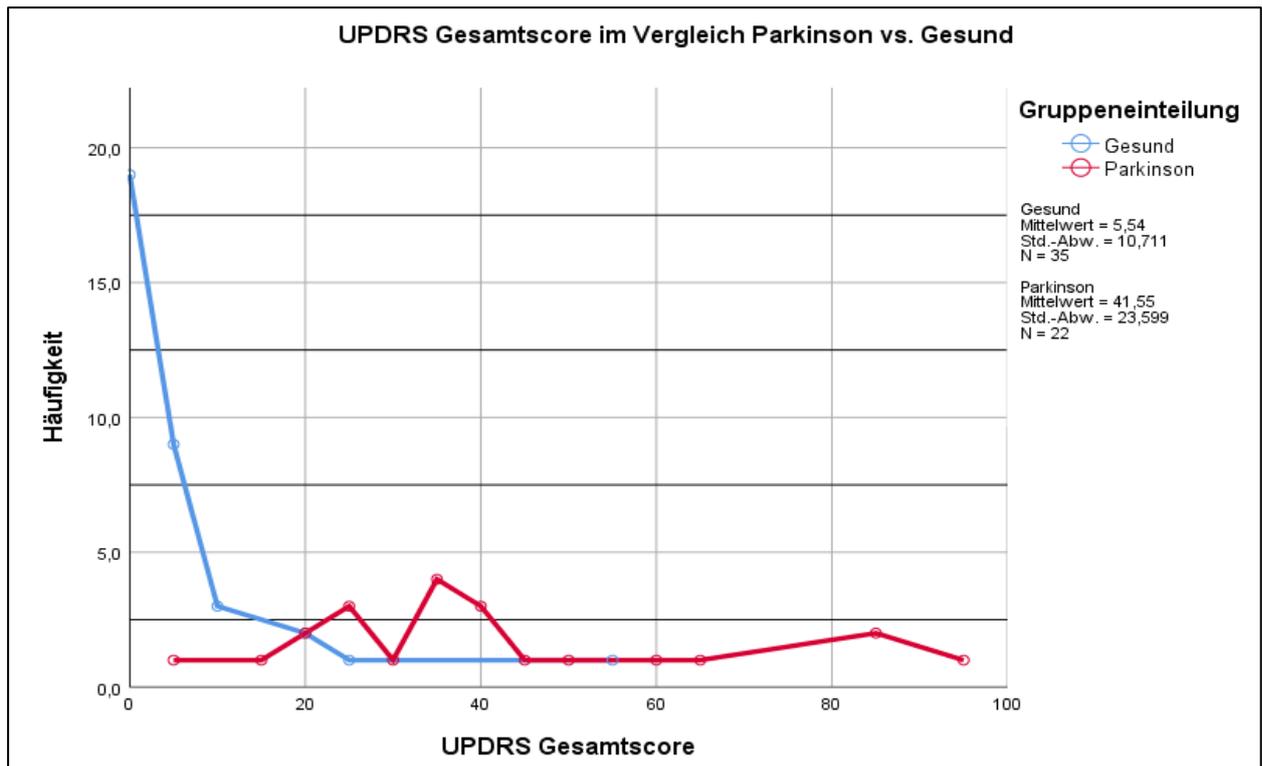


Abbildung 15: UPDRS Gesamtscore im Vergleich Parkinson vs. Gesund.

Hierbei ist die Altersverteilung der Kontrollgruppe im Vergleich zu der Verteilung der Parkinson-Erkrankten als kritisch zu bewerten. Daher erfolgte eine erneute Gegenüberstellung des UPDRS Gesamtscores der Probanden im Alter von 60 - 100 Jahren.

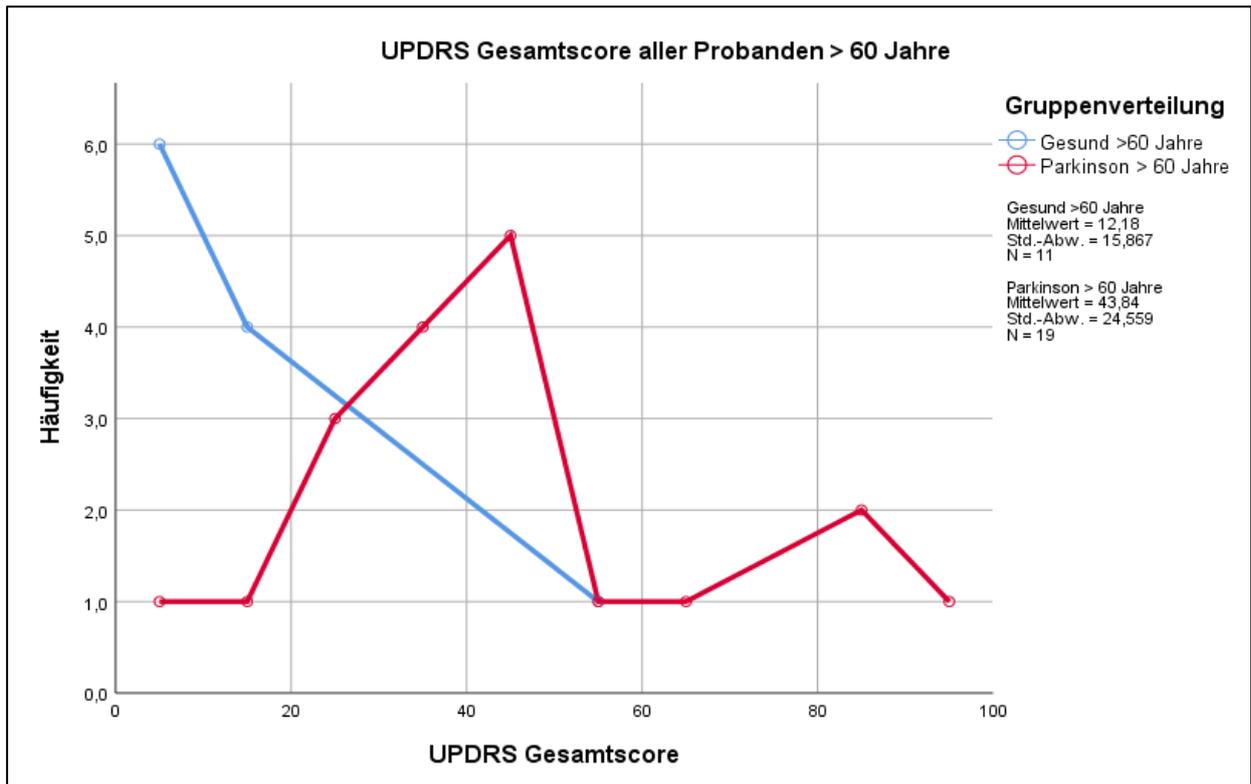


Abbildung 16: UPDRS Gesamtscore aller Probanden über 60 Jahre.

Man erkennt jedoch auch hier einen deutlich niedrigeren Mittelwert des UPDRS-Scores von Gesunden mit 12,18 Punkten zu 43,84 Punkten bei den Parkinson-Patienten.

Im Folgenden wird eine Gegenüberstellung der ausgewerteten MRT-Bilder in Hinblick auf die Unterscheidung der beiden Untersucher dargestellt. In dieser Grafik wurde keine Trennung hinsichtlich der Seitenangabe vorgenommen.

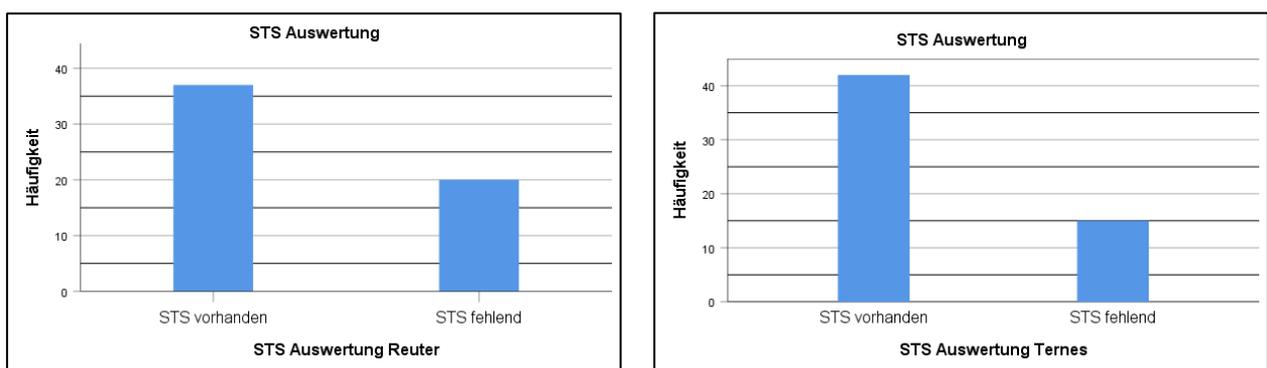


Abbildung 17: STS Auswertung Reuter/Ternes.

Frau PD. Dr. Reuter bewertete insgesamt 64,9% der MRT-Bilder mit einem vorhandenen Swallow-Tail-Sign, hingegen nur 35,1% mit einem fehlenden STS. Die Bewertung durch mich hingegen ergab, dass 73,7% der angefertigten Bilder ein STS zeigen, bei 26,3% wurde es als fehlend befundet.

Im folgenden Balkendiagramm sind gesunde Probanden in blau dargestellt und Parkinson-Patienten in rot. Angegeben auf der y-Achse ist die Häufigkeit, mit der das STS vorhanden oder abwesend war. Auch hier erfolgte die Zusammenlegung aller Daten der beiden Untersucher Reuter und Ternes sowie rechte und linke Substantia nigra.

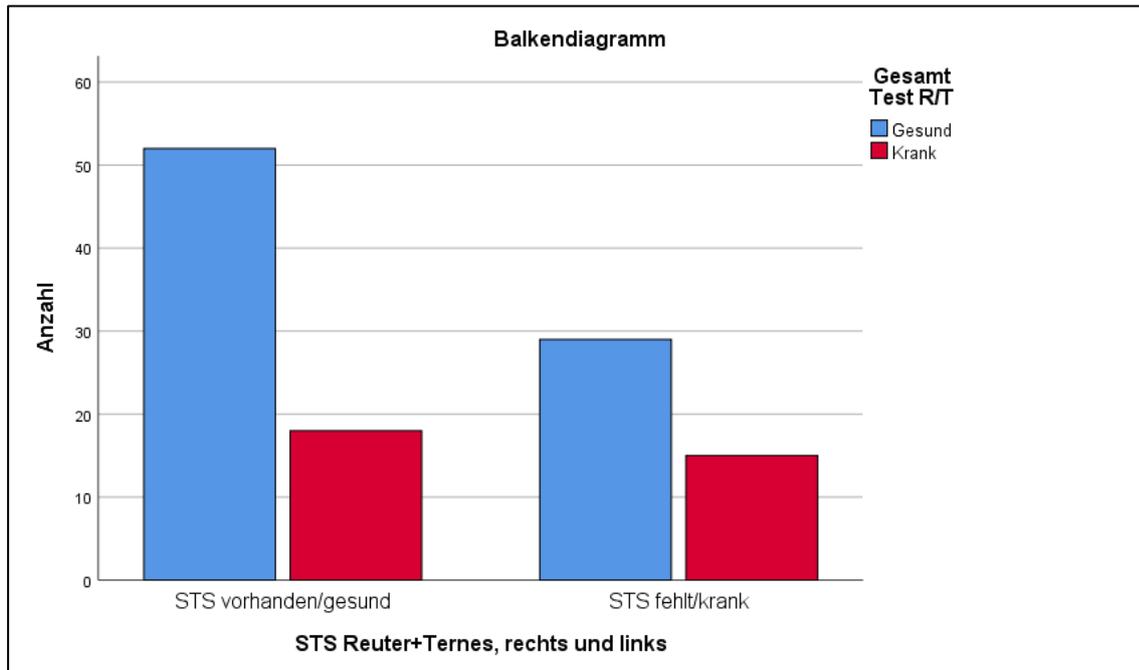


Abbildung 18: Häufigkeit des STS mit Unterscheidung der Probanden und Parkinson-Patienten.

Die Beurteilung der MRT-Qualität erfolgte in schlecht, mäßig und gut. Auch hier erfolgte die unabhängige Dokumentation.

Reuter Qualität					Ternes Qualität				
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Gültig	gut	17	29,8	29,8	Gültig	gut	16	28,1	28,1
	mäßig	27	47,4	47,4		mäßig	31	54,4	54,4
	schlecht	13	22,8	22,8		schlecht	10	17,5	17,5
	Gesamt	57	100,0	100,0		Gesamt	57	100,0	100,0

Tabelle 4: Vergleich der empfundenen Qualität der Bildgebung durch die Untersucher.

III.2 Konfirmatorische Datenanalyse

III.2.1 Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt soll die Güte des STS als diagnostischen Test beurteilen. Hierzu wurde zunächst eine Kreuztabelle erstellt, welche die Parkinson-Erkrankten und die Probanden der Kontrollgruppe hinsichtlich der Testdiagnose unterscheidet. Hierfür wurden die Ergebnisse der Untersucher zusammengefasst. Es wurde nicht unterschieden zwischen der rechten und linken Substantia nigra. Bei fehlendem STS genügt eine Seite, um als Hinweis für eine Parkinson-Erkrankung zu sprechen.

Kreuztabelle zur diagnostischen Genauigkeit

		Probanden		Gesamt
		Parkinson	Gesund	
STS	STS fehlend/krank	15	18	33
Reuter+Ternes Rechts+Links	STS vorhanden/gesund	29	52	81
Gesamt		44	70	114

Tabelle 5: Kreuztabelle zur diagnostischen Genauigkeit.

Aus dieser Vierfeldertafel wurden die Sensitivität und die Spezifität bestimmt.

Somit ergibt sich für die Sensitivität:

$$P(T+/K+) = \frac{15}{15+29} = 0,341$$

Die Spezifität ergibt:

$$P(T-/K-) = \frac{18}{18+52} = 0,257$$

In der Summe ergibt sich somit eine Güte von 0,598. Dies entspricht einem schlechten Endergebnis. Ein guter diagnostischer Marker sollte in der Summe einen Wert von mindestens 1 haben. Die Sensitivität und Spezifität liegen noch unterhalb der Ratewahrscheinlichkeit von 0,5.

Dennoch werden die prädiktiven Werte untersucht. Hierfür wird der Mittelwert der in der Literatur angegebenen Prävalenz genutzt.

$$\text{Mittelwert Prävalenz: } \frac{879}{100000} = 0,00897$$

$$\text{Positiver prädiktiver Wert: } P^+ = \frac{\text{Prävalenz} \times \text{Sensitivität}}{\text{Prävalenz} \times \text{Sensitivität} + (1 - \text{Prävalenz}) \times (1 - \text{Spezifität})} =$$
$$\frac{0,00897 \times 0,341}{0,00897 \times 0,341 + (1 - 0,00897) \times (1 - 0,257)} = 0,004136860390791$$

Somit beträgt die Wahrscheinlichkeit 0,4% bei einem positiven Testergebnis auch wirklich krank zu sein.

$$\text{Negativer prädiktiver Wert: } P^- = \frac{(1 - \text{Prävalenz}) \times \text{Spezifität}}{(1 - \text{Prävalenz}) \times \text{Spezifität} + \text{Prävalenz} \times (1 - \text{Sensitivität})} =$$
$$\frac{(1 - 0,00897) \times 0,257}{(1 - 0,00897) \times 0,257 + 0,00897 \times (1 - 0,341)} = 0,97731732438639$$

Der negative prädiktive Wert liegt bei 97% und zeigt an, wie wahrscheinlich es ist bei einem negativen Testergebnis gesund zu sein.

III.2.2 Sekundärer Endpunkt

Zur Untersuchung des sekundären Endpunktes, der Interrater - Reliabilität, wurde Cohens Kappa κ bestimmt. Auch hier wurden die rechte und die linke Seite zusammengefasst zur Auswertung.

Interrater - Reliabilität nach Cohens Kappa

		Ternes		Gesamt
		rechts und links		
		0 = vorhanden	2 = fehlend	
Reuter	0 = vorhanden	81	4	85
rechts und links	2 = fehlend	14	15	29
Gesamt		95	19	114

Symmetrische Maße

		Wert	Asymptotischer Standardfehler ^a	Näherungsweise t^b	Näherungsweise Signifikanz
Maß der Übereinstimmung	Kappa	,530	,095	5,867	,000
Anzahl der gültigen Fälle		114			

a. Die Null-Hypothese wird nicht angenommen.

b. Unter Annahme der Null-Hypothese wird der asymptotische Standardfehler verwendet.

Tabelle 6: Interrater - Reliabilität nach Cohens Kappa.

Cohens Kappa κ beträgt somit 0,530. Entsprechend den Grenzen nach Landis und Koch spricht dies für eine deutliche Übereinstimmung zwischen den beiden Untersuchern. Auch der p-Wert von $\ll 0,001$ zeigt eine signifikante Übereinstimmung der Ergebnisse der beiden Untersucher an.

IV Diskussion

IV.1 Bewertung des Studienkollektivs

Die Rekrutierung der Probanden und Patienten für diese Studie war schwierig. Insgesamt konnten 57 Probanden in die Studie eingeschlossen werden. Darunter 22 an M. Parkinson erkrankte in der Experimentalgruppe und 35 Probanden in der Kontrollgruppe. Entsprechend dem Ethik-Antrag waren pro Gruppe 100 Probanden geplant. Die verringerte Probandenzahl hatte zwei Ursachen:

1. Viele potentiell für die Studie geeignete Patienten wurden aufgrund der langen Wartezeit auf einen MRT-Termin direkt nach erfolgter Untersuchung aus dem Krankenhaus entlassen und konnten daher nicht mehr klinisch untersucht und in die Studie eingeschlossen werden.
2. Die zeitlichen Kapazitäten für Studien-MRT-Untersuchungen der Experimentalgruppe waren aufgrund der hohen Auslastung des Magnet-Resonanz Tomographen für die klinische Patientenversorgung stark begrenzt.

Wenn auch mehr Probandeneinschlüsse für diese Studie geplant waren, zeigte unsere Studie dennoch valide statistische Ergebnisse.

Problematisch ist die unterschiedliche Altersverteilung innerhalb der Experimentalgruppe und der Kontrollgruppe: Das mittlere Alter der Kontrollgruppe liegt bei 61 Jahren, das der Experimentalgruppe bei 71 Jahren. Im klinischen Alltag liegt eine negative Korrelation von MRT-Untersuchungen und Patientenalter vor. Aus Gründen des Strahlenschutzes kommen MRT-Untersuchungen bei jungen Patienten eher zum Einsatz als CT-Untersuchungen, wohingegen ältere Patienten aufgrund einer besseren Verfügbarkeit häufiger einer CT-Untersuchung unterzogen werden. Daher muss eine kritische Betrachtung der Ergebnisse und ihrer Interpretation unter Berücksichtigung des Alters der Probanden erfolgen.

IV.2 Bewertung des Materials und der Methoden

Das Protokoll für die Erstellung der MRT-Bilder beinhaltete für die SWI die Vorgabe, die Schichtdicke solle 0,75 mm entsprechen. Jedoch wurde in fünf von 62 Fällen die Schichtdicke mit 2,00 mm gewählt. Dies entspricht 8,1% der Fälle. Dieser Fehler trat auf, obwohl für die Studie ein spezielles Untersuchungsprotokoll hinterlegt wurde. Ursache hierfür ist, dass nur bei wenigen Patienten die Studienuntersuchung getrennt von einer

klinischen cMRT-Untersuchung durchgeführt wurde. Daher wurden die Patienten nicht zu festgelegten Untersuchungszeiten untersucht sondern auf Abruf, was es unmöglich machte, dass ein Studienmitarbeiter bei der Untersuchung anwesend war. Die Mitarbeiter der radiologischen Abteilung, welche die Untersuchung durchführten, wechselten häufig, was eine Unterweisung aller Mitarbeiter im Studienprotokoll erschwerte und in der Konsequenz zu Abweichungen davon führte. Bei künftigen Studien sollte darauf geachtet werden, dass die Studienuntersuchung unabhängig von der klinischen cMRT-Untersuchung durchgeführt wird und die Mitarbeiter der radiologischen Klinik eine ausreichende Unterweisung zur Studienuntersuchung erhalten, um Protokollverletzungen zu vermeiden. Es könnte auch ein Vier-Augen-Prinzip etabliert werden oder wissenschaftliche Mitarbeiter zur Studienüberwachung eingesetzt werden. Letzteres setzt festgelegte Untersuchungszeiten voraus.

Die UPDRS-Skala ist ein häufig genutztes Tool zur Diagnostik und zum Verlaufsmonitoring bei Parkinson-Patienten. Von 1994 bis 1998 wurde die UPDRS-Skala in 69% der Veröffentlichungen zur Validierung genutzt. (The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations 2003)

IV.3 Bewertung der Ergebnisse

Nach der Erstbeschreibung eines hyperintensiven Bereiches zwischen Lemniscus medialis und Lemniscus lateralis der Substantia nigra im Jahre 2013 (Blazejewska et al. 2013), welcher sich bei Parkinson-Patienten post mortem und in vivo im 7-Tesla-MRT mit einer T2-Wichtung nicht darstellte, folgten zahlreiche weitere Studien, welche sich mit diesem Phänomen beschäftigten. Ein Jahr später erfolgte die Erstbeschreibung als sogenanntes Swallow-Tail-Sign in der SWI-gewichteten Bildgebung bei einem 3-Tesla-MRT. (Schwarz et al. 2014) Diese Studie zeigte eine sehr gute Sensitivität von 1,00 bei einer Spezifität von 0,95 in der Unterscheidbarkeit von Parkinson-Patienten und Gesunden.

Nachfolgend wurden Studien durchgeführt, welche die Ergebnisse an einer größeren Fallzahl bestätigen sollten. Zudem wurden verschiedene Modifikationen des Studienprotokolls getestet. Die Studien sollten die Genauigkeit des STS als diagnostischen Frühmarker für die Parkinson-Erkrankung weiteruntersuchen, um die Aussagekraft des Parameters zu erhöhen. Zusammengefasst zeigten sich in einer Metaanalyse der Arbeitsgruppe von Chau und Kollegen im Jahr 2020 überwiegend gute Ergebnisse mit einer hohen Sensitivität und Spezifität, welche die Hoffnung wecken,

endlich einen verlässlichen, nicht invasiven, frühdiagnostischen Marker für M. Parkinson gefunden zu haben. Nach Studienausschlüssen wurden insgesamt 19 Studien mit 1.508 Probanden (903 Parkinson-Patienten und 605 Kontrollprobanden) im Zeitraum von 2012 bis September 2019 ausgewertet. 14 der Studien wurden an 3-Tesla-MRT vorgenommen, nur fünf an einem 7-Tesla-MRT. Es zeigte sich für 3-Tesla-MRT-Studien eine Gesamtsensitivität von 0,94 und eine Gesamtspezifität von 0,90. Die fünf 7-Tesla-MRT-Studien konnten eine Gesamtsensitivität von 0,99 sowie eine Spezifität von 0,92 erreichen. (Chau et al. 2020) Eine Studie der Arbeitsgruppe um Fu von 2016 zeigte sogar eine Korrelation zwischen dem Schweregrad der Parkinson-Erkrankung, welcher durch die UPDRS gemessen wurde, und dem Voxel-Intensitätswert. (Fu et al. 2016)

In unserer Studie zeigten sich jedoch widersprüchliche Ergebnisse mit einer Sensitivität von 0,34, einer Spezifität von 0,26 und einer Testgüte von 0,598. Ein möglicher Grund für diese Divergenz könnte im Probandenkollektiv der Studien liegen. Vier Studien schlossen Probanden für die gesunde Kontrollgruppe aus, wenn der Mini-Mental-State-Test unter 24 - 26 Punkten lag. (Schwarz et al. 2014; Noh et al. 2015; Kim et al. 2016; Pyatigorskaya et al. 2018) Weitere vier Studien schlossen in die Kontrollgruppe nur Probanden ein, welche keine klinischen Zeichen einer neurodegenerativen Erkrankung zeigten. Hierbei bleibt leider unklar, welche klinischen Zeichen im Detail herangezogen wurden. Eine Erhöhung des UPDRS-Scores ist beispielsweise auch ohne neurologische Erkrankung durch vielfältige Gebrechen möglich wie beispielsweise Rheuma und Knie- oder Hüftgelenksarthrose. (Gao et al. 2015; Bae et al. 2016; Bae et al. 2018; Calloni et al. 2018) Gesunde Probanden ohne weitere Ausschlusskriterien wurden laut eigenen Angaben in folgenden Studien eingeschlossen: (Reiter et al. 2015; Blazejewska et al. 2013; Schwarz et al. 2018; Sung et al. 2019). In manchen Studien wurden sämtliche Probanden für die Kontrollgruppe ausgeschlossen, welche eine positive Familienanamnese in Bezug auf Bewegungsstörungen und jegliche neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen zeigten. (Cheng et al. 2019; Kim et al. 2018; Stezin et al. 2017; Cosottini et al. 2014) Weitere Studien zeigten sehr umfangreiche Ausschlusskriterien für die Kontrollgruppe wie beispielsweise Niereninsuffizienz, Leberfunktionsstörung, Schilddrüsenfunktionsstörung, Hypertonie, Diabetes mellitus, aktiver oder Z.n. Substanzmissbrauch oder sogar jegliche medizinische Erkrankung. (Kim et al. 2016; Wang et al. 2017; Jin et al. 2019) Solche strengen Ausschlusskriterien zogen wir für unsere Studie nicht heran. Unser Kollektiv war durch „real-life“ Probanden

gekennzeichnet, welche nur ausgeschlossen wurden aufgrund von MRT-spezifischen Ausschlusskriterien (metallische Fremdkörper, Klaustrophobie), Infarkten oder Blutungen im Bereich der Substantia nigra, sowie paraneoplastisches Syndrom bei ausgeprägter Tumorerkrankung. Hierin könnte somit ein Teilaspekt für die Divergenz unserer Ergebnisse liegen.

Im weiteren zeitlichen Verlauf gibt es jedoch vermehrt Studien, welche diese guten Ergebnisse nicht reproduzieren konnten. Diese sind, bis auf zwei Ausnahmen erst nach 2019 erschienen und somit nicht in der Metaanalyse von Chau inkludiert. (Chau et al. 2020)

In der Studie von Prasuhn und Kollegen wurden die 44 Probanden der Experimentalgruppe mit einer altersgleichen Kontrollperson gematcht. In einer 3-Tesla-MRT-Untersuchung wurde nun die Sichtbarkeit des STS von zwei geschulten Neuroradiologen beurteilt. Hierbei zeigte sich eine vergleichbar gute Interrater-Reliabilität zu unserer Studie. Es konnte kein Gruppenunterschied zwischen den Parkinson-Patienten und der Kontrollgruppe festgestellt werden. Die Sensitivität wurde mit 0,37 und die Spezifität mit 0,78 angegeben. Somit ergibt sich eine Testgüte von 1,15. (Prasuhn et al. 2021)

Vor allem die Differentialdiagnose anderer neurologischer Erkrankungen, insbesondere der atypischen Parkinson-Syndrome (Parkinson-Plus-Syndrome) ist deutlich erschwert. So findet sich häufig ein pathologisches STS bei Multipler Sklerose und atypischem Parkinsonismus. (Meijer et al. 2016) Die Studie der Arbeitsgruppe um Weber von 2020 zeigte sogar ein abnormales STS in 60% der MS-Patienten unabhängig von deren Alter. (Weber et al. 2020) Oustwani und seine Arbeitsgruppe konnten keinen signifikanten Unterschied im Vorhandensein des STS zwischen Patienten mit M. Parkinson, multipler Systematrophie und progressiver supranukleärer Parese / kortikobasaler Degeneration feststellen. Hierbei wurde eine Sensitivität von 0,85, eine Spezifität von 0,79 und eine diagnostische Genauigkeit von 0,83 gemessen. (Oustwani et al. 2017). Auch die Studien der Arbeitsgruppen um Meijer, bzw. Kathuria konnten keine Differenzierung eines atypischen Parkinson-Syndroms und dem M. Parkinson aufzeigen. (Meijer et al. 2016; Kathuria et al. 2021) Die Arbeitsgruppe um Kim konnte keine Hinweise darauf geben, dass ein abnormales STS für sich genommen ein zuverlässiger Biomarker für die idiopathische Parkinson-Krankheit ist. In dieser Studie wurden 20 Patienten mit

Parkinsonismus aufgenommen. Hiervon war bei zwölf Patienten das STS abnorm. Davon litt retrospektiv nur ein Proband an der idiopathischen Parkinson-Erkrankung. Die weitere Aufteilung war wie folgt: Multiple Systematrophie (n=3), vaskulärer Parkinsonismus (n=1), psychogene Gangstörung (n=1), neuroleptischer Parkinsonismus (n=2), zervikale Dystonie (n=1), ataktische Enzephalopathie (n=1) und Gangstörung unbekannter Ätiologie (n=1). Acht hatten ein normales STS: IPD (n = 1), wahrscheinliche progressive supranukleäre Lähmung (n = 1), vaskulärer Parkinsonismus (n = 2), transienter Parkinsonismus unbekannter Ätiologie (n = 2), Valproinsäure-induzierter Parkinsonismus (n = 1) und essentieller Tremor mit Parkinsonismus (n = 1). (Kim et al. 2021)

Ca. 75% der Patienten mit IPS haben einen Tremor, welcher unterschiedlich stark ausgeprägt sein kann. (Hufschmidt et al. 2009, S. 289) Der Tremor kann die Bildqualität durch Erschütterungsartefakte negativ beeinflussen. In einer Studie des American College of Radiology zeigten sich Bewegungsartefakte in 8 - 30% aller durchgeführten Untersuchungen unabhängig vom Erkrankungsbild. (Andre et al. 2015) Trotz der subjektiv schlechten Bildqualität unserer Studie zeigte sich eine gute Interrater-Reliabilität mit einem p-Wert $\ll 0,001$. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Befundung des STS durch eine fundierte Einarbeitung auch für Berufsanfänger erlernbar ist und reproduzierbare Ergebnisse liefert. Jedoch liefert auch hier eine weitere Studie widersprüchliche Ergebnisse. Es konnte gezeigt werden, dass ein nicht erfahrener Neuroradiologe ein signifikant schlechteres Ergebnis in der Differenzierung des STS und somit der Unterscheidbarkeit von Parkinson-Patienten und gesunden Probanden hat als ein, in der Nigrosom-1-Bildgebung erfahrener, Neuroradiologe. (Pietro Franco Zorzenon et al. 2021) Dies kann eine Ursache für unsere negativen Ergebnisse sein. Um die Befunderabhängigkeit zu minimieren, wurde von Shin und seinen Arbeitskollegen ein Deep-Learning-Algorithmus zur automatisierten Befundung des STS entwickelt. Dieser erzielte in der retrospektiven Studie an insgesamt 291 Parkinson-Patienten und 187 Probanden der Kontrollgruppe ein zu einem erfahrenen Neuroradiologen vergleichbares Ergebnis. (Shin et al. 2021)

Ein weiterer Störfaktor wurde in der Studie von Kau und Kollegen beschrieben. Hier konnten bei acht von neun Personen, welche nicht an der Parkinson-Krankheit litten, Mikrogefäße dargestellt werden. Diese verliefen durch die dorsale Pars compacta entlang

des kaudolateralen Randes des Nucleus ruber und behinderten somit die korrekte Beurteilung des STS. (Kau et al. 2019)

Im direkten Vergleich des STS als diagnostischen Marker mit einer 6-[18F]FDOPA-PET-Untersuchung zeigten sich in der Studie des Arbeitskreises um Michler deutlich schlechtere Ergebnisse. Die Sensitivität betrug im PET 0,93, anhand des STS jedoch nur 0,82. Die Spezifität wurde mit 0,94 (PET) und 0,75 (STS) gemessen. (Michler et al. 2021)

IV.4 Ausblick

Unsere Studie widerspricht somit den meisten bisher veröffentlichten Ergebnissen, in denen das Swallow-Tail-Sign einen sensiblen und verlässlichen frühdiagnostischen Marker darstellt. (Chau et al. 2020) Nur wenige andere Studien teilen unsere Ergebnisse und beschreiben vor allem die erschwerte Unterscheidbarkeit anderer neurologischer Erkrankungen (wie z.B.: Multiple Sklerose, multiple Systematrophie, vaskulärer Parkinsonismus, progressive supranukleäre Parese) mit dem idiopathischen Parkinson. (Prasuhn et al. 2021; Weber et al. 2020; Oustwani et al. 2017; Michler et al. 2021; Meijer et al. 2016; Kim et al. 2021; Kathuria et al. 2021) Im Studiendesign unterscheidet sich unsere Studie jedoch nicht von den anderen Studien, sodass hier ggf. ein Publikationsbias vorliegen könnte. Dass Publikationsbias ist eine statistische Fehlerquelle, welche durch die bevorzugte Veröffentlichung von positiven oder signifikanten Ergebnissen entsteht. (Wikipedia 2022)

Zur weiteren Untersuchung des Schwalbenschwanzphänomens und seiner pathologischen Abwesenheit wären Längsschnittstudien wünschenswert, um eine Veränderung des STS in einem Individuum bei progredientem Krankheitsverlauf erkennen zu können. Hierzu könnten Risikopatienten für die idiopathische Parkinson-Krankheit herangezogen werden (z. B. Personen mit isolierter REM-Schlaf-Störung oder asymptotische Träger von Mutationen in PD-bezogenen Genen). (Prasuhn et al. 2021)

Da es nun bereits mehrere Studien gibt, welche diese guten Ergebnisse nicht reproduzieren konnten, sollte das STS in der Diagnostik mit Skepsis betrachtet werden. Eine MRT-Untersuchung ist in der Erstdiagnose des M. Parkinson laut Leitlinien obligat, sodass die zusätzliche SWI-Sequenz für den Patienten zeitlich nicht ins Gewicht fällt und weiter untersucht werden könnte. (Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2016)

Das STS könnte in Zusammenschau mit einer DAT-Scan-Untersuchung oder 6-[18F]FDOPA-PET-Untersuchung wichtige Hinweise auf das Vorhandensein eines M. Parkinson liefern, sollte aber nicht als alleiniger diagnostischer Marker für diese Erkrankung dienen.

Um eine Verzerrung durch die unterschiedliche Qualifikation der Untersucher zu umgehen, zeigt ein Deep-Learning-Algorithmus bisher vielversprechende Ansätze. Auch hier fehlen jedoch noch weitere Untersuchungen und Daten.

V Zusammenfassung

V.1 Hintergrund

Das Swallow-Tail-Sign (STS) wurde als physiologische Form des Nigrosom-1 in der Substantia nigra in der SWI-Bildgebung beschrieben. Frühere Studien zeigten eine Abwesenheit bei der idiopathischen Parkinson-Erkrankung (IPD) und beschreiben eine hohe Sensitivität und Spezifität in der Unterscheidbarkeit von Gesunden und Parkinson-Patienten, sodass das STS als Neuroimaging-Marker für die Diagnose des M. Parkinson vorgeschlagen wurde.

V.2 Zielsetzung

Es sollte untersucht werden, ob die Abwesenheit des STS bei einem nicht selektierten Patientengut einen zuverlässigen Marker für die Diagnose des M. Parkinson darstellt.

V.3 Methode

Zwei unabhängige Untersucher befundeten das STS verblindet in der SWI-Sequenz eines 3-Tesla-MRT mit einer Schichtdicke von 0,75 mm bei 22 Parkinson-Patienten und 35 Kontrollpersonen.

V.4 Ergebnisse

Insgesamt konnten 57 Probanden untersucht werden. Hierunter 22 Parkinson-Patienten und 35 Kontrollprobanden. Es zeigte sich eine Sensitivität von 0,34 und eine Spezifität von 0,36. Es wurde eine gute Interrater-Reliabilität von $\kappa = 0,530$ erzielt ($p = \ll 0,001$).

V.5 Schlussfolgerung

Der Verlust des STS konnte nicht zwischen Parkinson-Patienten und Kontrollprobanden unterscheiden und stellt damit keinen alleinigen zuverlässigen bildmorphologischen Marker für M. Parkinson dar.

VI Abstract

VI.1 Background

The Swallow-Tail-Sign (STS) was described as a physiological form of nigrosome-1 in the substantia nigra in the SWI imaging. Earlier studies showed an absence in idiopathic Parkinson's disease (IPD) and described a high sensitivity and specificity of the sign in distinguishing between healthy controls and Parkinson's patients, so that the STS was proposed as a neuroimaging marker for the diagnosis of Parkinson's disease.

VI.2 Objectives

We want to investigate whether the absence of the STS is a reliable marker for the diagnosis of Parkinson's disease in non-selected patients or in a group of non-selected patients (real-world or real-life study).

VI.3 Methods

Two independent examiners evaluated the STS blinded in the SWI sequence of a 3-Tesla-MRI with a slice thickness of 0.75 mm in 22 Parkinson's patients and 35 healthy controls.

VI.4 Results

A total of 57 subjects could be examined. Including 22 Parkinson's patients and 35 healthy controls. It showed a sensitivity of 0.34 and a specificity of 0.36. A good interrater reliability of $\kappa = 0.530$ was achieved ($p = \ll 0.001$).

VI.5 Conclusions

The loss of the STS could not differentiate between Parkinson's disease and healthy controls and is therefore not, in isolation, a reliable biomarker for Parkinson's disease.

VII Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADL	Activities of daily living
BWS	Brustwirbelsäule
cCT	craniale Computertomographie
cMRT	craniale Magnetresonanztomographie
CT	Computertomographie
D2-Rezeptoren	Dopamin-Rezeptor Gruppe 2
DAT	Dopamintransporter
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
EMG	Elektromyographie
et al.	et alii/aliae = und andere
HWS	Halswirbelsäule
Hz	Hertz
IPS	Idiopathisches Parkinson Syndrom
LAS	Lysosomal autophagy system
L-Dopa, Levodopa	L-3,4-Dihydroxyphenylalanin
M.	Morbus
MIBG	Meta-Iodobenzylguanidin, mit ¹²³ Iod markiert
Mind.	Mindestens
Mm.	Musculi
MMP	Mini-Mental-Parkinson
MMSE	Mini-Mental State Examination (Folstein Test)
MRT	Magnetresonanztomographie
MSA-C	Cerebelläre Multisystematrophie
MSA-P	Parkinsonoide Multisystematrophie
o.g.	oben genannten
PDD	Parkinson Disease with Dementia
PET	Positronen-Emissions-Tomographie

PSP	Progressive Supranukleäre Blickparese
QSART	Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test
REM-Schlaf	Rapid Eye Movement, auch paradoxer Schlaf oder desynchronisierter Schlaf
SEND-PD	Scale for Evaluation of Neuropsychiatric Disorders in Parkinson's Disease
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computertomographie
UK	United Kingdom
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
v. Chr.	Vor Christus
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat

VIII **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1	6 Stadien der pathologischen Veränderungen im Gehirn bei M. Parkinson (Braak et al. 2003a)	Seite 5
Abb. 2	Abbildung 2: Auftreten der Symptome in den verschiedenen Parkinson-Stadien (Poewe et al. 2017, S. 10)	Seite 7
Abb. 3	Anatomie der Basalganglien ohne Substantia nigra (Trepel 2017, S. 250), Modifiziert	Seite 20
Abb. 4	Substantia nigra im Querschnitt des Mittelhirns (Schwarz et al. 2014, S. 2), Modifiziert	Seite 21
Abb. 5	Verschaltungsmuster der Basalganglien (Trepel 2017, S. 206), Modifiziert	Seite 24
Abb. 6	Rötelschwalbe (<i>Cecropis daurica</i>). (Schwarz et al. 2014, S. 3) und im Vergleich dazu MRT Bild eines gesunden Probanden mit Swallow-Tail-Sign (STS)	Seite 28
Abb. 7	Alters- und Geschlechtsverteilung der Kontrollgruppe	Seite 31
Abb. 8	Geschlechterverteilung der Experimentalgruppe	Seite 32
Abb. 9	Altersverteilung der Experimentalgruppe	Seite 32
Abb. 10	Beidseitig vorhandenes Swallow-Tail-Sign	Seite 34
Abb. 11	Serie mit 4 Bildern (von insgesamt 7 Bildern) mit rechtsseitigem STS und links fraglichem STS	Seite 34-35
Abb. 12	Fortsetzung der Bilder-Serie, das rechte STS kommt deutlich zum Vorschein	Seite 35
Abb. 13	Rechts fehlendes STS, links vorhandenes STS	Seite 36
Abb. 14	Beidseits fehlendes STS	Seite 36
Abb. 15	UPDRS Gesamtscore im Vergleich Parkinson vs. Gesund	Seite 40
Abb. 16	UPDRS Gesamtscore aller Probanden über 60 Jahre	Seite 41
Abb. 17	STS Auswertung Reuter/Ternes	Seite 41
Abb. 18	Häufigkeit des STS mit Unterscheidung der Probanden und Parkinson-Patienten.	Seite 42

IX Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Diagnosekriterien, (Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2016, S. 54)	Seite 11
Tabelle 2	Echo- und Repetitionszeit für T1w-, T2w-, Misch- und Protonendichte-gewichtete Aufnahmen. (Kauffmann und Moser 2011, S. 85), Modifiziert	Seite 28
Tabelle 3	Vierfeldertafel	Seite 37
Tabelle 4	Vergleich der empfundenen Qualität der Bildgebung durch die Untersucher	Seite 42
Tabelle 5	Kreuztabelle zur diagnostischen Genauigkeit.	Seite 43
Tabelle 6	Interrater Reliabilität nach Cohens Kappa	Seite 45

X Literaturverzeichnis

Aarsland, D.; Brønnick, K.; Alves, G.; Tysnes, O. B.; Pedersen, K. F.; Ehrt, U.; Larsen, J. P. (2009): The spectrum of neuropsychiatric symptoms in patients with early untreated Parkinson's disease. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 80 (8), S. 928–930. DOI: 10.1136/jnnp.2008.166959.

Aarsland, D.; Larsen, J. P.; Lim, N. G.; Janvin, C.; Karlsen, K.; Tandberg, E.; Cummings, J. L. (1999): Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 67 (4), S. 492–496.

Alvarez-Erviti, Lydia; Rodriguez-Oroz, Maria C.; Cooper, J. Mark; Caballero, Cristina; Ferrer, Isidro; Obeso, Jose A.; Schapira, Anthony H. V. (2010): Chaperone-mediated autophagy markers in Parkinson disease brains. In: *Archives of neurology* 67 (12), S. 1464–1472. DOI: 10.1001/archneurol.2010.198.

Andre, Jalal B.; Bresnahan, Brian W.; Mossa-Basha, Mahmud; Hoff, Michael N.; Smith, C. Patrick; Anzai, Yoshimi; Cohen, Wendy A. (2015): Toward Quantifying the Prevalence, Severity, and Cost Associated With Patient Motion During Clinical MR Examinations. In: *Journal of the American College of Radiology : JACR* 12 (7), S. 689–695. DOI: 10.1016/j.jacr.2015.03.007.

Anglade, P.; Vyas, S.; Javoy-Agid, F.; Herrero, M. T.; Michel, P. P.; Marquez, J. et al. (1997): Apoptosis and autophagy in nigral neurons of patients with Parkinson's disease. In: *Histology and histopathology* 12 (1), S. 25–31.

Angot, Elodie; Steiner, Jennifer A.; Hansen, Christian; Li, Jia-Yi; Brundin, Patrik (2010): Are synucleinopathies prion-like disorders? In: *The Lancet Neurology* 9 (11), S. 1128–1138. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70213-1.

Bae, Yun Jung; Kim, Jong-Min; Kim, Eunhee; Lee, Kyung Mi; Kang, Seo Young; Park, Hyun Soo et al. (2016): Loss of Nigral Hyperintensity on 3 Tesla MRI of Parkinsonism: Comparison With (123) I-FP-CIT SPECT. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 31 (5), S. 684–692. DOI: 10.1002/mds.26584.

Bae, Yun Jung; Kim, Jong-Min; Kim, Kyeong Joon; Kim, Eunhee; Park, Hyun Soo; Kang, Seo Young et al. (2018): Loss of Substantia Nigra Hyperintensity at 3.0-T MR

- Imaging in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder: Comparison with 123I-FP-CIT SPECT. In: *Radiology* 287 (1), S. 285–293. DOI: 10.1148/radiol.2017162486.
- Becker, G.; Seufert, J.; Bogdahn, U.; Reichmann, H.; Reiners, K. (1995): Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography. In: *Neurology* 45 (1), S. 182–184.
- Biousse, V.; Skibell, B. C.; Watts, R. L.; Loupe, D. N.; Drews-Botsch, C.; Newman, N. J. (2004): Ophthalmologic features of Parkinson's disease. In: *Neurology* 62 (2), S. 177–180.
- BIRKMAYER, W.; Knoll, J.; Riederer, P.; Youdim, M. B.; Hars, V.; Marton, J. (1985): Increased life expectancy resulting from addition of L-deprenyl to Madopar treatment in Parkinson's disease: a longterm study. In: *Journal of neural transmission* 64 (2), S. 113–127.
- Blazejewska, Anna I.; Schwarz, Stefan T.; Pitiot, Alain; Stephenson, Mary C.; Lowe, James; Bajaj, Nin et al. (2013): Visualization of nigrosome 1 and its loss in PD: pathoanatomical correlation and in vivo 7 T MRI. In: *Neurology* 81 (6), S. 534–540. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31829e6fd2.
- Boecker, H. (1999): Sensory processing in Parkinson's and Huntington's disease. Investigations with 3D H215O-PET. In: *Brain* 122 (9), S. 1651–1665. DOI: 10.1093/brain/122.9.1651.
- Bonnet, A. M.; Pichon, J.; Vidailhet, M.; Gouider-Khouja, N.; Robain, G.; Perrigot, M.; Agid, Y. (1997): Urinary disturbances in striatonigral degeneration and Parkinson's disease: clinical and urodynamic aspects. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 12 (4), S. 509–513. DOI: 10.1002/mds.870120406.
- Braak, H.; Rub, U.; Braak, E. (2000): Neuroanatomie des Morbus Parkinson. Veränderungen des neuronalen Zytoskeletts in nur wenigen für den Krankheitsprozess empfindlichen Nervenzelltypen führen zur progredienten Zerstörung umschriebener Bereiche des limbischen und des motorischen Systems. In: *Der Nervenarzt* 71 (6), S. 459–469.
- Braak, H.; Rub, U.; Gai, W. P.; Del Tredici, K. (2003a): Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by

an unknown pathogen. In: *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)* 110 (5), S. 517–536. DOI: 10.1007/s00702-002-0808-2.

Braak, Heiko; Tredici, Kelly Del; Rüb, Udo; Vos, Rob A.I de; Jansen Steur, Ernst N.H; Braak, Eva (2003b): Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. In: *Neurobiology of Aging* 24 (2), S. 197–211. DOI: 10.1016/S0197-4580(02)00065-9.

Brooks, David J. (2016): Molecular imaging of dopamine transporters. In: *Ageing research reviews* 30, S. 114–121. DOI: 10.1016/j.arr.2015.12.009.

Broussolle, Emmanuel; Krack, Paul; Thobois, Stephane; Xie-Brustolin, Jing; Pollak, Pierre; Goetz, Christopher G. (2007): Contribution of Jules Froment to the study of parkinsonian rigidity. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 22 (7), S. 909–914. DOI: 10.1002/mds.21484.

Brundin, Patrik; Melki, Ronald; Kopito, Ron (2010): Prion-like transmission of protein aggregates in neurodegenerative diseases. In: *Nature reviews. Molecular cell biology* 11 (4), S. 301–307. DOI: 10.1038/nrm2873.

Burré, Jacqueline (2015): The Synaptic Function of α -Synuclein. In: *Journal of Parkinson's disease* 5 (4), S. 699–713. DOI: 10.3233/JPD-150642.

Calloni, S. F.; Conte, G.; Sbaraini, S.; Cilia, R.; Contarino, V. E.; Avignone, S. et al. (2018): Multiparametric MR imaging of Parkinsonisms at 3 tesla: Its role in the differentiation of idiopathic Parkinson's disease versus atypical Parkinsonian disorders. In: *European journal of radiology* 109, S. 95–100. DOI: 10.1016/j.ejrad.2018.10.032.

Cebrián, Carolina; Zucca, Fabio A.; Mauri, Pierluigi; Steinbeck, Julius A.; Studer, Lorenz; Scherzer, Clemens R. et al. (2014): MHC-I expression renders catecholaminergic neurons susceptible to T-cell-mediated degeneration. In: *Nature communications* 5, S. 3633. DOI: 10.1038/ncomms4633.

Chau, Minh Toan; Todd, Gabrielle; Wilcox, Robert; Agzarian, Marc; Bezak, Eva (2020): Diagnostic accuracy of the appearance of Nigrosome-1 on magnetic resonance imaging in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. In: *Parkinsonism & Related Disorders* 78, S. 12–20. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2020.07.002.

Cheng, Zenghui; Zhang, Jiping; He, Naying; Li, Yan; Wen, Yaofeng; Xu, Hongmin et al. (2019): Radiomic Features of the Nigrosome-1 Region of the Substantia Nigra:

Using Quantitative Susceptibility Mapping to Assist the Diagnosis of Idiopathic Parkinson's Disease. In: *Front. Aging Neurosci.* 11, Artikel 167, S. 167. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00167.

Chen-Plotkin, Alice S. (2014): Unbiased approaches to biomarker discovery in neurodegenerative diseases. In: *Neuron* 84 (3), S. 594–607. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.10.031.

Chu, Yaping; Dodiya, Hemraj; Aebischer, Patrick; Olanow, C. Warren; Kordower, Jeffrey H. (2009): Alterations in lysosomal and proteasomal markers in Parkinson's disease: relationship to alpha-synuclein inclusions. In: *Neurobiology of disease* 35 (3), S. 385–398. DOI: 10.1016/j.nbd.2009.05.023.

Chu, Yaping; Kordower, Jeffrey H. (2007): Age-associated increases of alpha-synuclein in monkeys and humans are associated with nigrostriatal dopamine depletion: Is this the target for Parkinson's disease? In: *Neurobiology of disease* 25 (1), S. 134–149. DOI: 10.1016/j.nbd.2006.08.021.

Clarke, C. E.; Davies, P. (2000): Systematic review of acute levodopa and apomorphine challenge tests in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 69 (5), S. 590–594.

Cosottini, Mirco; Frosini, Daniela; Pesaresi, Ilaria; Costagli, Mauro; Biagi, Laura; Ceravolo, Roberto et al. (2014): MR imaging of the substantia nigra at 7 T enables diagnosis of Parkinson disease. In: *Radiology* 271 (3), S. 831–838. DOI: 10.1148/radiol.14131448.

Damier, P.; Hirsch, E. C.; Agid, Y.; Graybiel, A. M. (1999a): The substantia nigra of the human brain. I. Nigrosomes and the nigral matrix, a compartmental organization based on calbindin D(28K) immunohistochemistry. In: *Brain : a journal of neurology* 122 (Pt 8), S. 1421–1436.

Damier, P.; Hirsch, E. C.; Agid, Y.; Graybiel, A. M. (1999b): The substantia nigra of the human brain. II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. In: *Brain : a journal of neurology* 122 (Pt 8), S. 1437–1448.

Dehay, Benjamin; Bové, Jordi; Rodríguez-Muela, Natalia; Perier, Celine; Recasens, Ariadna; Boya, Patricia; Vila, Miquel (2010): Pathogenic lysosomal depletion in

Parkinson's disease. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 30 (37), S. 12535–12544. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1920-10.2010.

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) (2016): Idiopathisches Parkinson-Syndrom. Entwicklungsstufe: S3; Langversion. Unter Mitarbeit von Prof. Dr. med. Dr. h.c. Günther Deusch, Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wolfgang Oertel, Prof. Dr. med. Heinz Reichmann. Marburg, 01.01.2016.

Devi, Latha; Raghavendran, Vijayendran; Prabhu, Badanavalu M.; Avadhani, Narayan G.; Anandatheerthavarada, Hindupur K. (2008): Mitochondrial import and accumulation of alpha-synuclein impair complex I in human dopaminergic neuronal cultures and Parkinson disease brain. In: *The Journal of biological chemistry* 283 (14), S. 9089–9100. DOI: 10.1074/jbc.M710012200.

Dias, Vera; Junn, Eunsung; Mouradian, M. Maral (2013): The role of oxidative stress in Parkinson's disease. In: *Journal of Parkinson's disease* 3 (4), S. 461–491. DOI: 10.3233/JPD-130230.

Dijkstra, Anke A.; Voorn, Pieter; Berendse, Henk W.; Groenewegen, Henk J.; Rozemuller, Annemieke J. M.; van de Berg, Wilma D. J. (2014): Stage-dependent nigral neuronal loss in incidental Lewy body and Parkinson's disease. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 29 (10), S. 1244–1251. DOI: 10.1002/mds.25952.

Double, K. L.; Halliday, G. M. (2006): New face of neuromelanin. In: *Journal of neural transmission. Supplementum* (70), S. 119–123.

Double, Kay L.; Rowe, Dominic B.; Hayes, Michael; Chan, Daniel K. Y.; Blackie, Jeff; Corbett, Alastair et al. (2003): Identifying the pattern of olfactory deficits in Parkinson disease using the brief smell identification test. In: *Arch Neurol* 60 (4), S. 545–549. DOI: 10.1001/archneur.60.4.545.

Dubois, Bruno; Burn, David; Goetz, Christopher; Aarsland, Dag; Brown, Richard G.; Broe, Gerald A. et al. (2007): Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 22 (16), S. 2314–2324. DOI: 10.1002/mds.21844.

EMG NLG. Elektromyografie - Nervenleitungsuntersuchungen (2014). 3., aktualisierte Auflage. Stuttgart: Thieme (Referenzreihe Neurologie Herausgegeben von G. Deuschl, H.C. Diener, H.C. Hopf).

Fahn S, Elton RL, UPDRS Program Members (Hg.) (1987): Unified Parkinson's disease rating scale. Unter Mitarbeit von Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB, editors. Recent developments in Parkinson's disease. 2. Aufl.: Macmillan Healthcare Information (2 Florham Park).

Fearnley, J. M.; Lees, A. J. (1991): Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. In: *Brain : a journal of neurology* 114 (Pt 5), S. 2283–2301.

Folstein, Marshal F.; Folstein, Susan E.; McHugh, Paul R. (1975): "Mini-mental state". In: *Journal of Psychiatric Research* 12 (3), S. 189–198. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.

Fu, Katherine A.; Nathan, Romil; Dinov, Ivo D.; Li, Junning; Toga, Arthur W. (2016): T2-Imaging Changes in the Nigrosome-1 Relate to Clinical Measures of Parkinson's Disease. In: *Frontiers in neurology* 7, S. 174. DOI: 10.3389/fneur.2016.00174.

Gao, Hui-Ming; Kotzbauer, Paul T.; Uryu, Kunihiro; Leight, Susan; Trojanowski, John Q.; Lee, Virginia M-Y (2008): Neuroinflammation and oxidation/nitration of alpha-synuclein linked to dopaminergic neurodegeneration. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 28 (30), S. 7687–7698. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0143-07.2008.

Gao, P.; Zhou, P-Y; Li, G.; Zhang, G-B; Wang, P-Q; Liu, J-Z et al. (2015): Visualization of nigrosomes-1 in 3T MR susceptibility weighted imaging and its absence in diagnosing Parkinson's disease. In: *European review for medical and pharmacological sciences* 19 (23), S. 4603–4609.

Gao, P.; Zhou, P-Y; Wang, P-Q; Zhang, G-B; Liu, J-Z; Xu, F. et al. (2016): Universality analysis of the existence of substantia nigra "swallow tail" appearance of non-Parkinson patients in 3T SWI. In: *European review for medical and pharmacological sciences* 20 (7), S. 1307–1314.

Gelb, Douglas J.; Oliver, Eugene; Gilman, Sid (1999): Diagnostic Criteria for Parkinson Disease. In: *Arch Neurol* 56 (1), S. 33. DOI: 10.1001/archneur.56.1.33.

- Gibb, W. R. (1988): Accuracy in the clinical diagnosis of parkinsonian syndromes. In: *Postgraduate medical journal* 64 (751), S. 345–351.
- Gibb, W. R. (1991): Neuropathology of the substantia nigra. In: *Eur Neurol* 31 Suppl 1, S. 48–59.
- Goedert, Michel; Spillantini, Maria Grazia; Del Tredici, Kelly; Braak, Heiko (2013): 100 years of Lewy pathology. In: *Nature reviews. Neurology* 9 (1), S. 13–24. DOI: 10.1038/nrneurol.2012.242.
- Goetz, Christopher G. (2011): The History of Parkinson's Disease. Early Clinical Descriptions and Neurological Therapies. In: *Cold Spring Harb Perspect Med* 1 (1), a008862. DOI: 10.1101/cshperspect.a008862.
- Gramsch, Carolin; Reuter, Iris; Kraff, Oliver; Quick, Harald H.; Tanislav, Christian; Roessler, Florian et al. (2017): Nigrosome 1 visibility at susceptibility weighted 7T MRI-A dependable diagnostic marker for Parkinson's disease or merely an inconsistent, age-dependent imaging finding? In: *PloS one* 12 (10), e0185489. DOI: 10.1371/journal.pone.0185489.
- Gupta, Deepak; Saini, Jitender; Kesavadas, Chandrasekharan; Sarma, P. Sankara; Kishore, Asha (2010): Utility of susceptibility-weighted MRI in differentiating Parkinson's disease and atypical parkinsonism. In: *Neuroradiology* 52 (12), S. 1087–1094. DOI: 10.1007/s00234-010-0677-6.
- Gustavsson, Anders; Svensson, Mikael; Jacobi, Frank; Allgulander, Christer; Alonso, Jordi; Beghi, Ettore et al. (2011): Cost of disorders of the brain in Europe 2010. In: *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 21 (10), S. 718–779. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2011.08.008.
- Haacke, E. M.; Mittal, S.; Wu, Z.; Neelavalli, J.; Cheng, Y-C N. (2009): Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 1. In: *AJNR. American journal of neuroradiology* 30 (1), S. 19–30. DOI: 10.3174/ajnr.A1400.
- Hacke, Werner (2016): Neurologie. Unter Mitarbeit von Klaus Poeck, Wolfgang Wick, Stefan Schwab, Peter Ringleb und Martin Bendszus. 14., überarbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer.

Haller, S.; Badoud, S.; Nguyen, D.; Barnaure, I.; Montandon, M-L; Lovblad, K-O; Burkhard, P. R. (2013): Differentiation between Parkinson disease and other forms of Parkinsonism using support vector machine analysis of susceptibility-weighted imaging (SWI): initial results. In: *European radiology* 23 (1), S. 12–19. DOI: 10.1007/s00330-012-2579-y.

Heiko Braak, Kelly Del Tredici (2006): Pathologische Veränderungen bei sporadischem Morbus Parkinson. Induziert ein neurotropes Pathogen die Erkrankung? In: *Forschung Frankfurt* (1), S. 26–33, zuletzt geprüft am 17.05.2017.

Hufschmidt, Andreas; Lücking, Carl Hermann; Rauer, Sebastian (2009): *Neurologie compact. Für Klinik und Praxis*. 5. Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme.

Hughes, A. J.; Daniel, S. E.; Kilford, L.; Lees, A. J. (1992): Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 55 (3), S. 181–184.

Hughes, Andrew J.; Daniel, Susan E.; Ben-Shlomo, Yoav; Lees, Andrew J. (2002): The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. In: *Brain : a journal of neurology* 125 (Pt 4), S. 861–870.

Hwang, I.; Sohn, C-H; Kang, K. M.; Jeon, B. S.; Kim, H-J; Choi, S. H. et al. (2015): Differentiation of Parkinsonism-Predominant Multiple System Atrophy from Idiopathic Parkinson Disease Using 3T Susceptibility-Weighted MR Imaging, Focusing on Putaminal Change and Lesion Asymmetry. In: *AJNR. American journal of neuroradiology* 36 (12), S. 2227–2234. DOI: 10.3174/ajnr.A4442.

Iacono, Diego; Geraci-Erck, Maria; Rabin, Marcie L.; Adler, Charles H.; Serrano, Geidy; Beach, Thomas G.; Kurlan, Roger (2015): Parkinson disease and incidental Lewy body disease: Just a question of time? In: *Neurology* 85 (19), S. 1670–1679. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002102.

Inzelberg, Rivka; Bonuccelli, Ubaldo; Schechtman, Edna; Miniowich, Ala; Strugatsky, Rosa; Ceravolo, Roberto et al. (2006): Association between amantadine and the onset of dementia in Parkinson's disease. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 21 (9), S. 1375–1379. DOI: 10.1002/mds.20968.

Jakes, R.; Spillantini, M. G.; Goedert, M. (1994): Identification of two distinct synucleins from human brain. In: *FEBS letters* 345 (1), S. 27–32.

Jin, Lirong; Wang, Jian; Wang, Changpeng; Lian, Danlan; Zhou, Ying; Zhang, Yong et al. (2019): Combined Visualization of Nigrosome-1 and Neuromelanin in the Substantia Nigra Using 3T MRI for the Differential Diagnosis of Essential Tremor and de novo Parkinson's Disease. In: *Frontiers in neurology* 10, S. 100. DOI: 10.3389/fneur.2019.00100.

Jost, Wolfgang H. (2017): Therapie des idiopathischen Parkinson-Syndroms. 9. Auflage. Bremen, London, Boston: UNI-MED Verlag AG (UNI-MED science).

Joyce, Jeffrey N.; Woolsey, Cheryl; Ryoo, Han; Borwege, Sabine; Hagner, Diane (2004): Low dose pramipexole is neuroprotective in the MPTP mouse model of Parkinson's disease, and downregulates the dopamine transporter via the D3 receptor. In: *BMC biology* 2, S. 22. DOI: 10.1186/1741-7007-2-22.

Kansara, Sagar; Trivedi, Akash; Chen, Sheng; Jankovic, Joseph; Le, Weidong (2013): Early diagnosis and therapy of Parkinson's disease: can disease progression be curbed? In: *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)* 120 (1), S. 197–210. DOI: 10.1007/s00702-012-0840-9.

Kapp, W. (1992): The history of drugs for the treatment of Parkinson's disease. In: *Journal of neural transmission. Supplementum* 38, S. 1–6.

Kathuria, Heena; Mehta, Sahil; Ahuja, Chirag K.; Chakravarty, Kamalesh; Ray, Sucharita; Mittal, Bhagwant Rai et al. (2021): Utility of Imaging of Nigrosome-1 on 3T MRI and Its Comparison with 18F-DOPA PET in the Diagnosis of Idiopathic Parkinson Disease and Atypical Parkinsonism. In: *Movement disorders clinical practice* 8 (2), S. 224–230. DOI: 10.1002/mdc3.13091.

Katzenschlager, Regina; Lees, Andrew J. (2004): Olfaction and Parkinson's syndromes: its role in differential diagnosis. In: *Current opinion in neurology* 17 (4), S. 417–423.

Kau, Thomas; Hametner, Simon; Endmayr, Verena; Deistung, Andreas; Prihoda, Max; Haimburger, Evelin et al. (2019): Microvessels may Confound the "Swallow-Tail-Sign" in Normal Aged Midbrains: A Postmortem 7 T SW-MRI Study. In: *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging* 29 (1), S. 65–69. DOI: 10.1111/jon.12576.

Kauffmann, Günter Werner; Moser, Ernst (2011): Radiologie. Bildgebende Verfahren, Strahlentherapie, Nuklearmedizin und Strahlenschutz. 4., völlig überarb. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer.

Kaushik, Susmita; Cuervo, Ana Maria (2015): Proteostasis and aging. In: *Nature medicine* 21 (12), S. 1406–1415. DOI: 10.1038/nm.4001.

Kim, Duk Soo; Tung, Glenn A.; Akbar, Umer; Friedman, Joseph H. (2021): The evaluation of the Swallow-Tail-Sign in patients with parkinsonism and gait disorders. In: *Journal of the neurological sciences* 428, S. 117581. DOI: 10.1016/j.jns.2021.117581.

Kim, Eung Yeop; Sung, Young Hee; Shin, Hyeong Geol; Noh, Young; Nam, Yoonho; Lee, Jongho (2018): Diagnosis of Early-Stage Idiopathic Parkinson's Disease Using High-Resolution Quantitative Susceptibility Mapping Combined with Histogram Analysis in the Substantia Nigra at 3 T. In: *Journal of clinical neurology (Seoul, Korea)* 14 (1), S. 90–97. DOI: 10.3988/jcn.2018.14.1.90.

Kim, Jong-Min; Jeong, Hye-Jin; Bae, Yun Jung; Park, Sung-Yeon; Kim, Eunhee; Kang, Seo Young et al. (2016): Loss of substantia nigra hyperintensity on 7 Tesla MRI of Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. In: *Parkinsonism & Related Disorders* 26, S. 47–54. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2016.01.023.

Krivokuća, Zdenka; Bućma, Tatjana; Gajanin, Vesna; Sladojević, Igor; Krivokuća, Božo (2017): Changes of Neurons and Blood Vessels of Human Substantia Nigra in Aging- Morphometric Study. In: *SM* 48 (1), S. 30–38. DOI: 10.18575/msrs.sm.e.17.05.

Kuopio, Anne-Maria; Marttila, Reijo J.; Helenius, Hans; Toivonen, Miikka; Rinne, Urpo K. (2000): The quality of life in Parkinson's disease. In: *Movement Disorders* 15. DOI: 10.1002/1531-8257(200003)15:2<216::AID-MDS1003>3.0.CO;2-#.

Kwon, Gene Hyuk; Jang, Jinhee; Choi, Hyun Seok; Hwang, Eo-Jin; Jung, So-Lyung; Ahn, Kook-Jin et al. (2016): The phase value of putamen measured by susceptibility weighted images in Parkinson's disease and in other forms of Parkinsonism: a correlation study with F18 FP-CIT PET. In: *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)* 57 (7), S. 852–860. DOI: 10.1177/0284185115604515.

- Landis, J. R.; Koch, G. G. (1977): The measurement of observer agreement for categorical data. In: *Biometrics* 33 (1), S. 159–174. Online verfügbar unter <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/843571/>.
- Lashuel, Hilal A.; Overk, Cassia R.; Oueslati, Abid; Masliah, Eliezer (2013): The many faces of alpha-synuclein: from structure and toxicity to therapeutic target. In: *Nature reviews. Neuroscience* 14 (1), S. 38–48. DOI: 10.1038/nrn3406.
- Lauterbur, P. C. (1989): Image formation by induced local interactions. Examples employing nuclear magnetic resonance. 1973. In: *Clinical orthopaedics and related research* (244), S. 3–6.
- Lee, C. S.; Samii, A.; Sossi, V.; Ruth, T. J.; Schulzer, M.; Holden, J. E. et al. (2000): In vivo positron emission tomographic evidence for compensatory changes in presynaptic dopaminergic nerve terminals in Parkinson's disease. In: *Annals of neurology* 47 (4), S. 493–503.
- Lee, Hyoung-gon; Zhu, Xiongwei; Takeda, Atsushi; Perry, George; Smith, Mark A. (2006): Emerging evidence for the neuroprotective role of alpha-synuclein. In: *Experimental neurology* 200 (1), S. 1–7. DOI: 10.1016/j.expneurol.2006.04.024.
- Lees, Andrew J.; Tolosa, Eduardo; Olanow, C. Warren (2015): Four pioneers of L-dopa treatment: Arvid Carlsson, Oleh Hornykiewicz, George Cotzias, and Melvin Yahr. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 30 (1), S. 19–36. DOI: 10.1002/mds.26120.
- Lill, Christina M. (2016): Genetics of Parkinson's disease. In: *Molecular and cellular probes* 30 (6), S. 386–396. DOI: 10.1016/j.mcp.2016.11.001.
- Luoma, Petri; Melberg, Atle; Rinne, Juha O.; Kaukonen, Jyrki A.; Nupponen, Nina N.; Chalmers, Richard M. et al. (2004): Parkinsonism, premature menopause, and mitochondrial DNA polymerase γ mutations. Clinical and molecular genetic study. In: *The Lancet* 364 (9437), S. 875–882. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16983-3.
- Lv, Zhanyun; Jiang, Hong; Xu, Huamin; Song, Ning; Xie, Junxia (2011): Increased iron levels correlate with the selective nigral dopaminergic neuron degeneration in Parkinson's disease. In: *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)* 118 (3), S. 361–369. DOI: 10.1007/s00702-010-0434-3.

- Mahieux, F.; Michelet, D.; Manificier, M. J.; Boller, F.; Fermanian, J.; Guillard, A. (1995): Mini-Mental Parkinson: first validation study of a new bedside test constructed for Parkinson's disease. In: *Behavioural neurology* 8 (1), S. 15–22. DOI: 10.3233/BEN-1995-8102.
- Mahlknecht, P.; Schocke, M.; Seppi, K. (2010): Differenzialdiagnose der Parkinson-Syndrome mittels MRT. In: *Der Nervenarzt* 81 (10), S. 1168–1179. DOI: 10.1007/s00115-010-3022-8.
- Mahlknecht, Philipp; Krismer, Florian; Poewe, Werner; Seppi, Klaus (2017): Meta-analysis of dorsolateral nigral hyperintensity on magnetic resonance imaging as a marker for Parkinson's disease. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 32 (4), S. 619–623. DOI: 10.1002/mds.26932.
- Martinez-Martin, Pablo; Frades-Payo, Belen; Agüera-Ortiz, Luis; Ayuga-Martinez, Angel (2012): A short scale for evaluation of neuropsychiatric disorders in Parkinson's disease: first psychometric approach. In: *Journal of neurology* 259 (11), S. 2299–2308. DOI: 10.1007/s00415-012-6490-x.
- Meijer, F. J. A.; van Rumund, A.; Fasen, B. A. C. M.; Titulaer, I.; Aerts, M.; Esselink, R. et al. (2015): Susceptibility-weighted imaging improves the diagnostic accuracy of 3T brain MRI in the work-up of parkinsonism. In: *AJNR. American journal of neuroradiology* 36 (3), S. 454–460. DOI: 10.3174/ajnr.A4140.
- Meijer, Frederick J.A.; Steens, Stefan C.; van Rumund, Anouke; van Cappellen Walsum, Anne-Marie; Küsters, Benno; Esselink, Rianne A.J. et al. (2016): Nigrosome-1 on Susceptibility Weighted Imaging to Differentiate Parkinson's Disease From Atypical Parkinsonism. An In Vivo and Ex Vivo Pilot Study. In: *Pol J Radiol* 81, S. 363–369. DOI: 10.12659/PJR.897090.
- Meythaler, Jay M.; Brunner, Robert C.; Johnson, Alice; Novack, Thomas A. (2002): Amantadine to improve neurorecovery in traumatic brain injury-associated diffuse axonal injury: a pilot double-blind randomized trial. In: *The Journal of head trauma rehabilitation* 17 (4), S. 300–313.
- Michler, Enrico; Kaiser, Daniel; Eleftheriadou, Kiriaki; Falkenburger, Björn; Kotzerke, Jörg; Hoberück, Sebastian (2021): Comparison of 6-18FFDOPA PET with Nigrosome 1 detection in patients with parkinsonism. In: *EJNMMI Res* 11 (1), S. 16. DOI: 10.1186/s13550-021-00758-x.

- Mumenthaler, Marco; Mattle, Heinrich (2008): Neurologie. 226 Tabellen. 12., vollst. neu bearb. Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme.
- Nalls, Mike A.; Pankratz, Nathan; Lill, Christina M.; Do, Chuong B.; Hernandez, Dena G.; Saad, Mohamad et al. (2014): Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease. In: *Nature genetics* 46 (9), S. 989–993. DOI: 10.1038/ng.3043.
- Nam, Yoonho; Gho, Sung-Min; Kim, Dong-Hyun; Kim, Eung Yeop; Lee, Jongho (2017): Imaging of nigrosome 1 in substantia nigra at 3T using multiecho susceptibility map-weighted imaging (SMWI). In: *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 46 (2), S. 528–536. DOI: 10.1002/jmri.25553.
- Nerius, M.; Fink, A.; Doblhammer, G. (2016): Parkinson's disease in Germany: prevalence and incidence based on health claims data. In: *Acta neurologica Scandinavica*. DOI: 10.1111/ane.12694.
- Nicolaus, Bruno J. R. (2005): A critical review of the function of neuromelanin and an attempt to provide a unified theory. In: *Medical hypotheses* 65 (4), S. 791–796. DOI: 10.1016/j.mehy.2005.04.011.
- Noh, Y.; Sung, Y. H.; Lee, J.; Kim, E. Y. (2015): Nigrosome 1 Detection at 3T MRI for the Diagnosis of Early-Stage Idiopathic Parkinson Disease: Assessment of Diagnostic Accuracy and Agreement on Imaging Asymmetry and Clinical Laterality. In: *AJNR. American journal of neuroradiology* 36 (11), S. 2010–2016. DOI: 10.3174/ajnr.A4412.
- O. Ceballos-Baumann, Andres; Conrad, Bastian (2005): *Bewegungsstörungen*. 2. aktualisierte und erweiterte Auflage. [s.l.]: Thieme.
- Oertel, Wolfgang H. (2012): *Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen*. 182 Tabellen. Stuttgart [u.a.]: Thieme.
- Oustwani, Christopher Sami; Korutz, Alexander William; Lester, Malisa Siri; Kianirad, Yasaman; Simuni, Tanya; Hijaz, Tarek Aref (2017): Can loss of the Swallow-Tail-Sign help distinguish between Parkinson Disease and the Parkinson-Plus syndromes? In: *Clinical imaging* 44, S. 66–69. DOI: 10.1016/j.clinimag.2017.04.005.
- Pålhagen, S.; Heinonen, E.; Hägglund, J.; Kaugesaar, T.; Mäki-Ikola, O.; Palm, R. (2006): Selegiline slows the progression of the symptoms of Parkinson disease. In: *Neurology* 66 (8), S. 1200–1206. DOI: 10.1212/01.wnl.0000204007.46190.54.

Parkinson, James (2002): An essay on the shaking palsy. 1817. In: *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 14 (2), 223-36; discussion 222. DOI: 10.1176/jnp.14.2.223.

Parkinson Study Group (2002): A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. In: *Arch Neurol* 59 (12), S. 1937–1943.

Parkinson Study Group (2004): A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease. In: *Arch Neurol* 61 (4), S. 561–566. DOI: 10.1001/archneur.61.4.561.

Pasluosta, Cristian F.; Barth, Jens; Gassner, Heiko; Klucken, Jochen; Eskofier, Bjoern M. (2015): Pull Test estimation in Parkinson's disease patients using wearable sensor technology. In: *Conference proceedings : ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference 2015*, S. 3109–3112. DOI: 10.1109/EMBC.2015.7319050.

Pfeiffer, Ronald F. (2003): Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. In: *The Lancet Neurology* 2 (2), S. 107–116. DOI: 10.1016/S1474-4422(03)00307-7.

Pietro Franco Zorzenon, Caroline de; Almeida Antônio Bienes, Gabriel Henrique; Duarte Alves, Ernesto; Tobaru Tibana, Luís Antônio; Carrete Júnior, Henrique; Ballalai Ferraz, Henrique (2021): Magnetic resonance imaging evaluation of nigrosome 1 and neuromelanin can assist Parkinson's disease diagnosis, but requires an expert neuroradiologist. In: *Parkinsonism & Related Disorders* 83, S. 8–12. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2020.12.006.

Poewe, Werner; Seppi, Klaus; Tanner, Caroline M.; Halliday, Glenda M.; Brundin, Patrik; Volkman, Jens et al. (2017): Parkinson disease. In: *Nature reviews. Disease primers* 3, S. 17013. DOI: 10.1038/nrdp.2017.13.

Ponsen, Mirthe M.; Stoffers, Diederick; Twisk, Jos W. R.; Wolters, Erik Ch; Berendse, Henk W. (2009): Hyposmia and executive dysfunction as predictors of future Parkinson's disease: a prospective study. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 24 (7), S. 1060–1065. DOI: 10.1002/mds.22534.

Prasuhn, Jannik; Neumann, Alexander; Strautz, Robert; Dreischmeier, Shalida; Lemmer, Felicitas; Hanssen, Henrike et al. (2021): Clinical MR imaging in Parkinson's

disease: How useful is the Swallow-Tail-Sign? In: *Brain and behavior* 11 (7), e02202. DOI: 10.1002/brb3.2202.

Pyatigorskaya, N.; Magnin, B.; Mongin, M.; Yahia-Cherif, L.; Valabregue, R.; Arnaldi, D. et al. (2018): Comparative Study of MRI Biomarkers in the Substantia Nigra to Discriminate Idiopathic Parkinson Disease. In: *AJNR Am J Neuroradiol* 39 (8), S. 1460–1467. DOI: 10.3174/ajnr.A5702.

Quilty, M. C.; King, A. E.; Gai, W-P; Pountney, D. L.; West, A. K.; Vickers, J. C.; Dickson, T. C. (2006): Alpha-synuclein is upregulated in neurones in response to chronic oxidative stress and is associated with neuroprotection. In: *Experimental neurology* 199 (2), S. 249–256. DOI: 10.1016/j.expneurol.2005.10.018.

Reichenbach, J. R.; Venkatesan, R.; Schillinger, D. J.; Kido, D. K.; Haacke, E. M. (1997): Small vessels in the human brain: MR venography with deoxyhemoglobin as an intrinsic contrast agent. In: *Radiology* 204 (1), S. 272–277. DOI: 10.1148/radiology.204.1.9205259.

Reiter, Eva; Mueller, Christoph; Pinter, Bernadette; Krismer, Florian; Scherfler, Christoph; Esterhammer, Regina et al. (2015): Dorsolateral nigral hyperintensity on 3.0T susceptibility-weighted imaging in neurodegenerative Parkinsonism. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 30 (8), S. 1068–1076. DOI: 10.1002/mds.26171.

Riley, D. E. (2003): Autonomic nervous system testing may not distinguish multiple system atrophy from Parkinson's disease. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 74 (1), S. 56–60. DOI: 10.1136/jnnp.74.1.56.

Rizzo, Giovanni; Copetti, Massimiliano; Arcuti, Simona; Martino, Davide; Fontana, Andrea; Logroscino, Giancarlo (2016): Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. In: *Neurology* 86 (6), S. 566–576. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002350.

Rossi, P.; Colosimo, C.; Moro, E.; Tonali, P.; Albanese, A. (2000): Acute challenge with apomorphine and levodopa in Parkinsonism. In: *Eur Neurol* 43 (2), S. 95–101.

Saeed, Usman; Compagnone, Jordana; Aviv, Richard I.; Strafella, Antonio P.; Black, Sandra E.; Lang, Anthony E.; Masellis, Mario (2017): Imaging biomarkers in

Parkinson's disease and Parkinsonian syndromes: current and emerging concepts. In: *Translational neurodegeneration* 6, S. 8. DOI: 10.1186/s40035-017-0076-6.

Schapira, Anthony H. V. (2008): The clinical relevance of levodopa toxicity in the treatment of Parkinson's disease. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 23 Suppl 3, S515-20. DOI: 10.1002/mds.22146.

Schrag, A.; Jahanshahi, M.; Quinn, N. (2000): What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 69 (3), S. 308–312.

Schwarz, Stefan T.; Afzal, Mohammed; Morgan, Paul S.; Bajaj, Nin; Gowland, Penny A.; Auer, Dorothee P. (2014): The 'swallow tail' appearance of the healthy nigrosome - a new accurate test of Parkinson's disease: a case-control and retrospective cross-sectional MRI study at 3T. In: *PloS one* 9 (4), e93814. DOI: 10.1371/journal.pone.0093814.

Schwarz, Stefan Theodor; Mougín, Olivier; Xing, Yue; Blazejewska, Anna; Bajaj, Nin; Auer, Dorothee P.; Gowland, Penny (2018): Parkinson's disease related signal change in the nigrosomes 1-5 and the substantia nigra using T2* weighted 7T MRI. In: *NeuroImage: Clinical* 19, S. 683–689. DOI: 10.1016/j.nicl.2018.05.027.

Shafieesabet, Azin; Fereshtehnejad, Seyed-Mohammad; Shafieesabet, Azadeh; Delbari, Ahmad; Baradaran, Hamid Reza; Postuma, Ronald B.; Lökk, Johan (2017): Hyperechogenicity of substantia nigra for differential diagnosis of Parkinson's disease: A meta-analysis. In: *Parkinsonism & Related Disorders*. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2017.06.006.

Shin, Dong Hoon; Heo, Hwan; Song, Soohwa; Shin, Na-Young; Nam, Yoonho; Yoo, Sang-Won et al. (2021): Automated assessment of the substantia nigra on susceptibility map-weighted imaging using deep convolutional neural networks for diagnosis of Idiopathic Parkinson's disease. In: *Parkinsonism & Related Disorders* 85, S. 84–90. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2021.03.004.

SNIDER, S. R.; FAHN, S.; ISGREEN, W. P.; COTE, L. J. (1976): Primary sensory symptoms in parkinsonism. In: *Neurology* 26 (5), S. 423. DOI: 10.1212/WNL.26.5.423.

Stezin, Albert; Naduthota, Rajini M.; Botta, Ragasudha; Varadharajan, Shriram; Lenka, Abhishek; Saini, Jitender et al. (2017): Clinical utility of visualisation of nigrosome-1 in

patients with Parkinson's disease. In: *European radiology*. DOI: 10.1007/s00330-017-4950-5.

Sui, W. F.; Zhang, H. Y.; Xu, J.; Xu, Y.; Wu, J. T. (2016): Application of swallow tail appearance in patients with Parkinson's disease. In: *Zhonghua yi xue za zhi* 96 (1), S. 30–32. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.01.007.

Sung, Young Hee; Lee, Jongho; Nam, Yoonho; Shin, Hyeong-Geol; Noh, Young; Hwang, Kyung Hoon et al. (2019): Initial diagnostic workup of parkinsonism: Dopamine transporter positron emission tomography versus susceptibility map-weighted imaging at 3T. In: *Parkinsonism & Related Disorders* 62, S. 171–178. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2018.12.019.

Sung, Young Hee; Noh, Young; Lee, Jongho; Kim, Eung Yeop (2016): Drug-induced Parkinsonism versus Idiopathic Parkinson Disease: Utility of Nigrosome 1 with 3-T Imaging. In: *Radiology* 279 (3), S. 849–858. DOI: 10.1148/radiol.2015151466.

The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations (2003). In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 18 (7), S. 738–750.

Tolosa, Eduardo; Wenning, Gregor; Poewe, Werner (2006): The diagnosis of Parkinson's disease. In: *The Lancet Neurology* 5 (1), S. 75–86. DOI: 10.1016/S1474-4422(05)70285-4.

Trepel, Michael (2015): Neuroanatomie. Struktur und Funktion. 6. Aufl. München: Elsevier, Urban et Fischer.

Tribl, Florian; Asan, Esther; Arzberger, Thomas; Tatschner, Thomas; Langenfeld, Elmar; Meyer, Helmut E. et al. (2009): Identification of L-ferritin in neuromelanin granules of the human substantia nigra: a targeted proteomics approach. In: *Molecular & cellular proteomics : MCP* 8 (8), S. 1832–1838. DOI: 10.1074/mcp.M900006-MCP200.

Uitti, R. J.; Ahlskog, J. E.; Maraganore, D. M.; Muenter, M. D.; Atkinson, E. J.; Cha, R. H.; O'Brien, P. C. (1993): Levodopa therapy and survival in idiopathic Parkinson's disease: Olmsted County project. In: *Neurology* 43 (10), S. 1918–1926.

Uitti, R. J.; Rajput, A. H.; Ahlskog, J. E.; Offord, K. P.; Schroeder, D. R.; Ho, M. M. et al. (1996): Amantadine treatment is an independent predictor of improved survival in Parkinson's disease. In: *Neurology* 46 (6), S. 1551–1556.

Vekrellis, Kostas; Xilouri, Maria; Emmanouilidou, Evangelia; Rideout, Hardy J.; Stefanis, Leonidas (2011): Pathological roles of α -synuclein in neurological disorders. In: *The Lancet Neurology* 10 (11), S. 1015–1025. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70213-7.

Verbaan, D.; Boesveldt, S.; van Rooden, S. M.; Visser, M.; Marinus, J.; Macedo, M. G. et al. (2008): Is olfactory impairment in Parkinson disease related to phenotypic or genotypic characteristics? In: *Neurology* 71 (23), S. 1877–1882. DOI: 10.1212/01.wnl.0000336651.48596.c7.

Wakabayashi, Koichi; Tanji, Kunikazu; Odagiri, Saori; Miki, Yasuo; Mori, Fumiaki; Takahashi, Hitoshi (2013): The Lewy body in Parkinson's disease and related neurodegenerative disorders. In: *Molecular neurobiology* 47 (2), S. 495–508. DOI: 10.1007/s12035-012-8280-y.

Wales, Pauline; Pinho, Raquel; Lázaro, Diana F.; Outeiro, Tiago F. (2013): Limelight on alpha-synuclein: pathological and mechanistic implications in neurodegeneration. In: *Journal of Parkinson's disease* 3 (4), S. 415–459. DOI: 10.3233/JPD-130216.

Wang, Na; Yang, HuaGuang; Li, ChengBo; Fan, GuoGuang; Luo, XiaoGuang (2017): Using 'swallow-tail' sign and putaminal hypointensity as biomarkers to distinguish multiple system atrophy from idiopathic Parkinson's disease: A susceptibility-weighted imaging study. In: *European radiology* 27 (8), S. 3174–3180. DOI: 10.1007/s00330-017-4743-x.

Wang, Y.; Butros, S. R.; Shuai, X.; Dai, Y.; Chen, C.; Liu, M. et al. (2012): Different iron-deposition patterns of multiple system atrophy with predominant parkinsonism and idiopathic Parkinson diseases demonstrated by phase-corrected susceptibility-weighted imaging. In: *AJNR. American journal of neuroradiology* 33 (2), S. 266–273. DOI: 10.3174/ajnr.A2765.

Wang, Zhibin; Luo, Xiao-Guang; Gao, Chao (2016): Utility of susceptibility-weighted imaging in Parkinson's disease and atypical Parkinsonian disorders. In: *Translational neurodegeneration* 5, S. 17. DOI: 10.1186/s40035-016-0064-2.

Weber, Claudia E.; Ebert, Anne; Platten, Michael; Gass, Achim; Eisele, Philipp (2020): Susceptibility-Weighted 3T MRI of the Swallow-Tail-Sign in Multiple Sclerosis: A Case Control Study. In: *Journal of Neuroimaging* 30 (6), S. 766–768. DOI: 10.1111/jon.12775.

Weingarten, Carol P.; Sundman, Mark H.; Hickey, Patrick; Chen, Nan-kuei (2015): Neuroimaging of Parkinson's disease: Expanding views. In: *Neuroscience and biobehavioral reviews* 59, S. 16–52. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2015.09.007.

Weintraub, Daniel; Simuni, Tanya; Caspell-Garcia, Chelsea; Coffey, Christopher; Lasch, Shirley; Siderowf, Andrew et al. (2015): Cognitive performance and neuropsychiatric symptoms in early, untreated Parkinson's disease. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 30 (7), S. 919–927. DOI: 10.1002/mds.26170.

Wikipedia (Hg.) (2022): Publikationsbias. Online verfügbar unter <https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Publikationsbias&oldid=220672465>, zuletzt aktualisiert am 28.02.2022, zuletzt geprüft am 07.09.2022.

Wu, S-F; Zhu, Z-F; Kong, Y.; Zhang, H-P; Zhou, G-Q; Jiang, Q-T; Meng, X-P (2014): Assessment of cerebral iron content in patients with Parkinson's disease by the susceptibility-weighted MRI. In: *European review for medical and pharmacological sciences* 18 (18), S. 2605–2608.

Xilouri, Maria; Brekk, Oystein Rod; Stefanis, Leonidas (2013): α -Synuclein and protein degradation systems: a reciprocal relationship. In: *Molecular neurobiology* 47 (2), S. 537–551. DOI: 10.1007/s12035-012-8341-2.

Yoon, Ra Gyoung; Kim, Sang Joon; Kim, Ho Sung; Choi, Choong Gon; Kim, Jae Seung; Oh, Jungsu et al. (2015): The utility of susceptibility-weighted imaging for differentiating Parkinsonism-predominant multiple system atrophy from Parkinson's disease: correlation with 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography. In: *Neuroscience letters* 584, S. 296–301. DOI: 10.1016/j.neulet.2014.10.046.

Zecca, Luigi; Youdim, Moussa B. H.; Riederer, Peter; Connor, James R.; Crichton, Robert R. (2004): Iron, brain ageing and neurodegenerative disorders. In: *Nature reviews. Neuroscience* 5 (11), S. 863–873. DOI: 10.1038/nrn1537.

Zhang, Jiuquan; Zhang, Yanling; Wang, Jian; Cai, Ping; Luo, Chunxia; Qian, Zhongming et al. (2010): Characterizing iron deposition in Parkinson's disease using susceptibility-weighted imaging: an in vivo MR study. In: *Brain research* 1330, S. 124–130. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.03.036.

XI Anhang

XI.1 Einverständniserklärung

**Patienten-Information und -Einwilligung
zur Durchführung einer klinischen Studie
mit volljährigen einwilligungsfähigen Patienten¹**

Prüfstelle: Abteilung für Neuroradiologie UKGM, Standort Gießen
Klinikstraße 33
35392 Gießen

Prüfarzt: Prof. Dr. med. M. Schlamann
Chefarzt der Abteilung für Neuroradiologie
UKGM Standort Gießen
Klinikstraße 33
35392 Gießen
mail: marc.schlamann@radiol.med.uni-giessen.de

PD Dr. med. I. Reuter
OÄ der Klinik für Neurologie
UKGM Standort Gießen

Dr. med. C. Gramsch
OÄ der Abteilung Neuroradiologie
UKGM Standort Gießen

**Evaluation des MR-morphologischen „swallow tail signs“ in Hinblick auf
die Unterscheidbarkeit von Parkinson-Patienten und nicht an Parkinson
Erkrankten.**

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen klinischen Studie teilzunehmen.

Klinische Studien sind notwendig, um Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von medizinischen Behandlungsmethoden zu gewinnen oder zu erweitern. Die klinische Studie, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet. Diese klinische Prüfung wird in der Abteilung für Neuroradiologie und der Klinik für Neurologie des UKGM Standort Gießen durchgeführt; es sollen insgesamt ungefähr 150 Personen daran teilnehmen. Die Studie wird veranlasst und organisiert durch die Abteilung für Neuroradiologie, Ansprechpartnerin ist Oberärztin Frau Dr. C. Gramsch, die Verantwortliche für diese Studie.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie ist freiwillig. Sie werden in diese Prüfung also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der klinischen Studie teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

Sie wurden bereits auf die geplante Studie angesprochen. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein Prüfarzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

¹ Im Rahmen dieses Textes schließt die männliche Bezeichnung stets die weibliche Bezeichnung mit ein.

1. Warum wird diese Studie durchgeführt?

Von der Durchführung der vorgesehenen klinischen Prüfung erhoffen wir uns neue Erkenntnisse über Normwerte und das normale Aussehen der sogenannten Substantia nigra, eines Teils des Gehirns, der bei Parkinson-Patienten geschädigt ist.

2. Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei Teilnahme beachten?

Bei Aufnahme in diese klinische Studie wird die Vorgeschichte Ihrer Krankheit erhoben und Sie werden einer umfassenden ärztlichen Untersuchung unterzogen. Dazu gehört insbesondere der UPDRS-Test zum Ausschluss einer Parkinsonerkrankung. Bei dieser Testung wird die Muskelspannung, Gehfähigkeit und Beweglichkeit überprüft. Die Möglichkeit Ihrer weiteren Teilnahme an dieser klinischen Studie wird von den Ergebnissen dieser Voruntersuchung abhängen.

Bei Teilnahme an der Studie erklären Sie sich damit einverstanden, dass Ihre MRT-Untersuchung, die unabhängig von unserer Studie auf Ihre individuelle Erkrankung bzw. Symptomabklärung abgestimmt ist, um eine spezielle dünnere Sequenz, die die Substantia nigra darstellen soll, ergänzt wird. Dies bedeutet eine Verlängerung Ihrer Scanzeit innerhalb des MRTs um ca. 20%. Die klinische neurologische Untersuchung dauert circa 45min.

3. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?

Sie werden durch die Teilnahme an dieser Studie außer einer ärztlichen Untersuchung voraussichtlich keinen persönlichen Gesundheitsnutzen haben. Die Ergebnisse der Studie können aber möglicherweise dazu beitragen, die Behandlung von M. Parkinson zukünftig zu verbessern/besser beurteilen zu können.

4. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?

Es gelten die allgemeinen Risiken einer MRT-Untersuchung, über die Sie im Rahmen der üblichen Aufklärung für eine solche Untersuchung informiert wurden. Die Verlängerung der Scanzeit birgt keine zusätzlichen Risiken.

5. Wer darf an dieser klinischen Studie nicht teilnehmen?

An dieser klinischen Studie dürfen Sie nicht teilnehmen, wenn eine der Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung auf Sie zutreffen, über die Sie gesondert im Rahmen der Routineaufklärung informiert werden.

**6. Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der klinischen Studie?
Erhalte ich eine Aufwandsentschädigung?**

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten.

7. Werden mir neue Erkenntnisse während der klinischen Studie mitgeteilt?

Sie werden über neue Erkenntnisse, die in Bezug auf diese klinische Studie bekannt werden und die für Ihre Bereitschaft zur weiteren Teilnahme wesentlich sein können, informiert. Auf dieser Basis können Sie dann Ihre Entscheidung zur weiteren Teilnahme an dieser klinischen Prüfung überdenken.

8. Wer entscheidet, ob ich aus der klinischen Studie ausscheide?

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme beenden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile bei Ihrer medizinischen Behandlung entstehen.

Unter gewissen Umständen ist es aber auch möglich, dass der Prüfarzt oder der für die Studie Verantwortliche entscheidet, Ihre Teilnahme an der klinischen Prüfung vorzeitig zu beenden, ohne dass Sie auf die Entscheidung Einfluss haben. Die Gründe hierfür können z.B. sein:

- Ihre weitere Teilnahme an der klinischen Studie ist ärztlich nicht mehr vertretbar;
- es wird die gesamte klinische Studie abgebrochen.

9. Was geschieht mit meinen Daten?

Während der klinischen Studie werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in der Prüfstelle in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die klinische Studie wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben. Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres.

Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen. Einzelheiten entnehmen Sie bitte der Einwilligungserklärung, die im Anschluss an diese Patienteninformation abgedruckt ist.

10. Was geschieht mit meinen MRT-Aufnahmen?

Die Aufnahmen werden im Rahmen der MRT-Gesamtuntersuchung, die sich aus allen erhobenen Sequenzen zusammen setzt, in üblicher Weise archiviert.

11. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Beratungsgespräche an der Prüfstelle

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit dem auf Seite 1 genannten oder einem anderen Prüfarzt.

Prüfstelle: Abteilung für Neuroradiologie UKGM, Standort Gießen
Klinikstraße 33
35392 Gießen

Prüfarzte: Prof. Dr. med. M. Schlamann
Chefarzt der Abteilung für Neuroradiologie
UKGM Standort Gießen
Klinikstraße 33
35392 Gießen
mail: marc.schlamann@radiol.med.uni-giessen.de

PD Dr. med. I. Reuter
OÄ der Klinik für Neurologie
UKGM Standort Gießen

Dr. med. C. Gramsch
OÄ der Abteilung für Neuroradiologie
UKGM Standort Gießen

Evaluation des MR-morphologischen „swallow tail signs“ in Hinblick auf die Unterscheidbarkeit von Parkinson-Patienten und nicht an Parkinson Erkrankten.

Einwilligungserklärung

.....
Name des Patienten in Druckbuchstaben

geb. am Teilnehmer-Nr.

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt

.....
Name der Ärztin/des Arztes

ausführlich und verständlich über die zu prüfende Behandlungsmethode und die Vergleichsmethode sowie über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der klinischen Studie aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit dem Prüfarzt über die Durchführung der klinischen Prüfung zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufrieden stellend beantwortet.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Patienten oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Prüfung zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile für meine medizinische Behandlung entstehen.

Datenschutz:

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Studie personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern in der Abteilung für Neuroradiologie archiviert werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden an den Verantwortlichen oder eine von diesem beauftragte Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung.
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Verantwortlichen sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.
3. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um sicherzustellen, dass meine schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden. Falls ich meine Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten zu dem vorgenannten Zweck noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.
4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen).

**Ich erkläre mich bereit,
an der oben genannten klinischen Studie
freiwillig teilzunehmen.**

Ein Exemplar der Patienten-Information und -Einwilligung habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im Prüfzentrum.

.....
Name des Patienten in Druckbuchstaben



.....
Datum

.....
Unterschrift des **Patienten**

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Patienten eingeholt.

.....
Name des Prüfarztes/der Prüferärztin in Druckbuchstaben

.....
Datum

.....
Unterschrift des aufklärenden **Prüfarztes/der Prüferärztin**

XI.2 UPDRS Fragebogen

UPDRS – Unified Parkinson Disease Rating Scale

Patient:

Anamnestische Angaben

Vorerkrankungen (insbesondere Hypertonie, Diabetes, Tumor-Erkrankung, Schlaganfall):

Familienanamnese (Parkinson, Zittern bei Verwandten 1. oder 2. Grades):

I. Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung

1. Intellektuelle Einschränkung:

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

2. Denkstörungen: (als Folge von Demenz oder Medikamenten-Nebenwirkung)

- 0 Keine
- 1 Lebhaftige Träume
- 2 "Gutartige" Halluzinationen mit erhaltener Einsicht
- 3 Gelegentliche bis häufige Halluzinationen und Wahnvorstellungen; keine Einsicht; könnte sich störend auf die täglichen Aktivitäten auswirken
- 4 Persistierende Halluzinationen, Wahnvorstellungen oder akute Psychose, kann sich nicht selbst versorgen.

3. Depression:

- 0 Nicht vorhanden
- 1 Zeitweise Traurigkeit oder Schuldgefühl stärker als normal, niemals Tage oder Wochen anhaltend
- 2 Anhaltende Depression (1 Woche oder länger)
- 3 Anhaltende Depression mit vegetativen Symptomen (Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Verlust des Interesses)
- 4 Anhaltende Depression mit vegetativen Symptomen und Selbstmordgedanken oder -absichten

4. Motivation/Initiative:

- 0 Normal
- 1 Weniger energisch als sonst; stärker passiv
- 2 Fehlende Initiative oder Desinteresse an nicht routinemäßigen Aktivitäten
- 3 Fehlende Initiative oder Desinteresse an täglichen (routinemäßigen) Aktivitäten
- 4 In sich gekehrt, völliges Fehlen von Motivation

I. Summe:

II. Aktivitäten des täglichen Lebens (in on-Perioden ermitteln)

5. Sprache:

- 0 Normal
- 1 Leicht beeinträchtigt; keine Verständigungsschwierigkeiten
- 2 Mäßig beeinträchtigt; wird bisweilen gebeten, etwas zu wiederholen
- 3 Stark beeinträchtigt; wird häufig gebeten, etwas zu wiederholen
- 4 Meistens unverständlich

6. Speichelsekretion:

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

7. Schlucken:

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

8. Handschrift:

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

9. Speisen schneiden und mit Utensilien umgehen:

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

10. Anziehen:

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

11. Hygiene:

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

12. Umdrehen im Bett und Bettwäsche zurechtziehen:

- 0 Normal
- 1 Etwas langsam und unbeholfen, benötigt aber keine Hilfe
- 2 Kann sich alleine, jedoch unter großen Schwierigkeiten herumdrehen und die Bettwäsche zurechtziehen.
- 3 Beginnt es, kann sich aber nicht vollständig alleine im Bett umdrehen oder die Bettwäsche zurechtziehen.
- 4 Hilflos

13. Fallen: (unabhängig von einer Starre)

- 0 Kein Fallen
- 1 Seltenes Fallen
- 2 Gelegentliches Fallen, weniger als einmal pro Tag
- 3 Fällt durchschnittlich einmal pro Tag
- 4 Fällt häufiger als einmal pro Tag

14. Erstarren beim Gehen (Freezing):

- 0 Kein Erstarren
- 1 Seltenes Erstarren beim Gehen; eventuell verzögerter Start
- 2 Gelegentliches Erstarren beim Gehen
- 3 Regelmäßiges Erstarren, gelegentliches Fallen nach Erstarren
- 4 Häufiges Fallen nach Erstarren

15. Laufen:

- 0 Normal
- 1 Leichte Schwierigkeiten; eventuell fehlendes Mitschwingen der Arme; eventuell Neigung, das Bein nachzuziehen
- 2 Mäßige Schwierigkeiten, benötigt jedoch wenig oder keine Hilfe
- 3 Schwere Gehstörung, benötigt Hilfe
- 4 Kann selbst mit Hilfe nicht mehr gehen

16. Tremor:

- 0 Kein Tremor
- 1 Leicht und selten auftretend
- 2 Mäßig, für den Patienten lästig
- 3 Stark, bei zahlreichen Aktivitäten hinderlich
- 4 Ausgeprägt, bei den meisten Aktivitäten hinderlich

17. Sensorische Beschwerden infolge von Parkinsonismus:

- 0 Keine
- 1 Gelegentliches Taubheitsgefühl, Kribbeln oder leichte Schmerzen
- 2 Häufiges Taubheitsgefühl, Kribbeln oder Schmerzen, nicht störend
- 3 Häufig schmerzhaft empfindungen
- 4 Unerträgliche Schmerzen

II. Summe:

III. Motorische Untersuchung

18. Sprache:

- 0 Normal
- 1 Leichte Abnahme von Ausdruck, Diktion und/oder Volumen
- 2 Monoton, verwaschen, aber verständlich; mäßig behindert
- 3 Deutliche Beeinträchtigung, schwer zu verstehen
- 4 Unverständlich

19. Gesichtsausdruck:

- 0 Normal
- 1 Minimal veränderte Mimik, könnte ein normales "Pokergesicht" sein
- 2 Leichte, aber eindeutig abnorme Verminderung des Gesichtsausdruckes
- 3 Mäßig verminderte Mimik; Lippen zeitweise geöffnet
- 4 Maskenhaftes oder erstarrtes Gesicht mit stark oder völlig fehlendem Ausdruck; Lippen stehen um 7 mm auseinander

20. Ruhetremor:

Gesicht: rechte Hand: linke Hand:
rechter Fuß: linker Fuß:

- 0 Fehlt
- 1 Leicht und selten vorhanden
- 2 Geringe Amplitude persistierend oder mäßige Amplitude, aber nur intermittierend auftretend
- 3 Mäßige Amplitude, die meiste Zeit vorhanden
- 4 Ausgeprägte Amplitude, die meiste Zeit vorhanden

21. Aktions- oder Haltungstremor der Hände:

Rechts: Links:

- 0 Fehlt
- 1 Leicht; bei Bewegung vorhanden
- 2 Mäßige Amplitude, bei Bewegung vorhanden
- 3 Mäßige Amplitude, bei Beibehalten der Haltung und bei Bewegung vorhanden
- 4 Ausgeprägte Amplitude; beim Essen störend

22. Rigidität:

(Geprüft bei passiver Bewegung der großen Gelenke am sitzenden Patienten.
Zahnradphänomen kann ignoriert werden).

Nacken: rechte obere Extremität: linke obere Extremität:
rechte untere Extremität: linke untere Extremität:

- 0 Fehlt
- 1 Leicht oder nur erkennbar bei Aktivierung durch spiegelbildliche oder andere Bewegungen
- 2 Leicht bis mäßig
- 3 Ausgeprägt, jedoch voller Bewegungsumfang bleibt erreicht
- 4 Stark; Schwierigkeit beim Ausführen aller Bewegungen

23. Fingerklopfen:

(Patient berührt in rascher Reihenfolge und bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert den Daumen mit dem Zeigefinger).

Rechts: Links:

- 0 Normal
- 1 Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude
- 2 Mäßig eingeschränkt; eindeutige und frühzeitige Ermüdung; Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden
- 3 Stark eingeschränkt; verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen
- 4 Kann die Aufgabe kaum ausführen

24. Handbewegungen:

(Patient öffnet und schließt die Hände in rascher Reihenfolge bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert).

Rechts: Links:

- 0 Normal
- 1 Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude
- 2 Mäßig eingeschränkt; eindeutige und frühzeitige Ermüdung; Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden
- 3 Stark eingeschränkt; verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen
- 4 Kann die Aufgabe kaum ausführen

25. Rasch wechselnde Bewegungen der Hände:

(Pronations-Supinationsbewegung der Hände, vertikal oder horizontal, mit größtmöglicher Amplitude, beide Hände gleichzeitig)

Rechts: Links:

- 0 Normal
- 1 Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude
- 2 Mäßig eingeschränkt; eindeutige und frühzeitige Ermüdung; Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden
- 3 Stark eingeschränkt; verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen
- 4 Kann die Aufgabe kaum ausführen

26. Agilität der Beine:

(Der Patient klopft in rascher Reihenfolge mit der Ferse auf den Boden und hebt dabei das ganze Bein an. Die Amplitude soll mindestens 7,5 cm betragen)

Rechts: Links:

- 0 Normal
- 1 Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude
- 2 Mäßig eingeschränkt; eindeutige und frühzeitige Ermüdung; Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden
- 3 Stark eingeschränkt; verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen
- 4 Kann die Aufgabe kaum ausführen

27. Aufstehen vom Stuhl:

(Patient versucht mit vor der Brust verschränkten Armen von einem Holz- oder Metallstuhl mit gerader Lehne aufzustehen)

- 0 Normal
- 1 Langsam; kann mehr als einen Versuch benötigen
- 2 Stößt sich an den Armlehnen hoch
- 3 Neigt zum Zurückfallen und muss es eventuell mehrmals versuchen, kann jedoch ohne Hilfe aufstehen
- 4 Kann ohne Hilfe nicht aufstehen

28. Haltung:

- 0 Normal aufrecht
- 1 Nicht ganz aufrecht, leicht vorgebeugte Haltung; könnte bei einem älteren Menschen normal sein
- 2 Mäßig vorgebeugte Haltung, eindeutig abnorm; kann leicht zu einer Seite geneigt sein
- 3 Stark vorgebeugte Haltung mit Kyphose; kann mäßig zu einer Seite geneigt sein
- 4 Ausgeprägte Beugung mit extrem abnormer Haltung

29. Gang:

- 0 Normal
- 1 Geht langsam, kann einige kurze Schritte schlurfen, jedoch keine Festination oder Propulsion
- 2 Gehen schwierig, benötigt aber wenig oder keine Hilfe; eventuell leichtes Trippeln, kurze Schritte oder Propulsion
- 3 Starke Gehstörung, benötigt Hilfe
- 4 Kann überhaupt nicht gehen, auch nicht mit Hilfe

30. Haltungsstabilität:

(Reaktion auf plötzliches Verlagern nach hinten durch Ziehen an den Schultern des Patienten; der mit geöffneten Augen und leicht auseinanderstehenden Füßen gerade steht. Der Patient ist darauf vorbereitet)

- 0 Normal
- 1 Retropulsion, gleicht aber ohne Hilfe aus
- 2 Fehlen einer Haltungsreaktion; würde fallen, wenn er nicht vom Untersucher aufgefangen würde
- 3 Sehr instabil; neigt dazu, spontan das Gleichgewicht zu verlieren
- 4 Kann nicht ohne Unterstützung stehen

31. Bradykinesie und Hypokinesie des Körpers:

(Kombination aus Langsamkeit, Zögern, verminderten Mitbewegungen der Arme, geringe Bewegungsamplitude und allgemeine Bewegungsarmut)

- 0 Keine
- 1 Minimale Verlangsamung, Bewegung wirkt beabsichtigt; könnte bei manchen Menschen normal sein; möglicherweise herabgesetzte Amplitude.
- 2 Leichte Verlangsamung und Bewegungsarmut, die eindeutig abnorm sind, alternativ auch herabgesetzte Amplitude
- 3 Mäßige Verlangsamung und Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude
- 4 Ausgeprägte Verlangsamung, Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude

III. Summe:

Gesamt UPDRS Score:

(I+II+III; zw. 0-176)

XI.3 Algorithmus für die Stufe I Diagnostik der PDD

	Ja	Nein
1. Idiopathisches Parkinson Syndrom		
2. IPS vor Entwicklung der Demenz aufgetreten		
3. MMST < 26		
4. Demenz hat Einfluss auf die ADLs		
5. Kognitive Leistungsfähigkeit beeinträchtigt (Ja wenn mind. 2 von 4 pathologisch sind)		
- Monate in umgekehrter Reihenfolge oder 100-7 rechnen		
- Lexikalische Flüssigkeit oder Uhrentest		
- MMST Fünfecke		
- Erinnerung der 3 Worte im MMST		
6. Keine Depression		
7. Kein Delir		
8. Fehlen von anderen pathologischen Befunden, welche die Diagnose erschweren		
Wahrscheinliche PDD liegt vor, wenn Items 1-8 alle mit Ja beantwortet sind		

(Oertel 2012, S. 112), Modifiziert

XII Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

XIII Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mir mein Studium und die Vollendung meiner Promotion ermöglicht haben.

Mein vorrangiger Dank gilt Frau Prof. Dr. PhD Iris Reuter für die interessante Promotionsthematik und die Betreuung bei der Erstellung der Promotionsarbeit.

Ebenso gilt mein besonderer Dank Herrn Helge Hudel vom Institut für medizinische Informatik für die Unterstützung und konstruktive Kritik bei der Erstellung der Statistik.

Bei den Probanden möchte ich mich recht herzlich für die Teilnahme an dieser Studie bedanken.

Darüber hinaus spreche ich meinen Dank an alle MTAs der neuroradiologischen Klinik der Universitätsklinik Gießen aus für Ihre Unterstützung in der Erstellung der MRT Bilder.

Ein ganz besonderes Dankeschön möchte ich an dieser Stelle an meine Eltern richten. Sie ermöglichten mir, mit Ihrer langjährigen und liebevollen Unterstützung nicht nur das Studium der Medizin, sondern auch diese Promotion.

Nicht zuletzt will ich meinem Mann danken, der mich immer wieder motiviert hat, fachliche Kritik äußerte und mir moralischen Beistand leistete.