

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie – Universitätsmedizin Rostock

Direktor: Prof. Dr. med. Alexander Storch

Akademischer Betreuer: Prof. Dr. med. Uwe Walter

Vergleich der Quantitativen Suszeptibilitätsmessung mit der Hirnparenchymsonographie bei Patienten mit Parkinson-Krankheit

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der

Universitätsmedizin Rostock

Vorgelegt von

Adrian Konstantin Luyken

Aus Köln

Rostock | 2024

https://doi.org/10.18453/rosdok_id00005117

Dekan: Professor Dr. med. univ. Emil Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Uwe Walter, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsmedizin Rostock
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Sönke Langner, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Kinder- und Neuroradiologie, Universitätsmedizin Rostock
3. Gutachter: Prof. Dr. med. Stefanie Behnke, Klinik für Neurologie, Knappschaft Kliniken Sulzbach

Einreichung: 08/2024

Verteidigung: 03/2025

Inhaltsverzeichnis

I.	EINLEITUNG	1
1.1	PARKINSON-SYNDROM	1
1.2	DAS IDIOPATHISCHE PARKINSON-SYNDROM	2
1.2.1	SYMPTOMATIK.....	3
1.2.2	ÄTIOLOGIE UND PATHOPHYSIOLOGIE	4
1.2.3	DIAGNOSTIK UND KLINISCHE STADIENEINTEILUNG.....	8
1.2.4	THERAPIE	14
1.2.5	VERLAUF UND PROGNOSE	15
1.2.6	LIMITATIONEN DER GEGENWÄRTIG VERFÜGBAREN DIAGNOSTIK / AUSBLICK.....	16
1.3	FRAGESTELLUNG.....	18
II.	MATERIALIEN UND METHODEN	19
2.1	AUSWAHL DER PROBANDEN	19
2.2	ABLAUF DER DATENERHEBUNG	19
2.2.1	FRAGEBÖGEN	20
2.2.2	KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN.....	22
2.2.3	LABORUNTERSUCHUNGEN.....	23
2.2.4	BILDGEBENDE UNTERSUCHUNGEN	24
2.2.4.1	TRANSKRANIELLE SONOGRAPHIE	24
2.2.4.2	MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE.....	26
2.2.4.3	QUANTITATIVES SUSZEPTIBILITÄTS-MAPPING.....	27
2.2.4.4	QSM-REKONSTRUKTION.....	28
2.2.4.5	BILDAUSWERTUNG	30
2.3	STUDIENDESIGN UND STATISTISCHE ANALYSE.....	31
III.	ERGEBNISSE	32
3.1	PATIENTEN.....	32
3.1.1	DEMOGRAPHISCHE UND ANAMNESTISCHE DATEN	32
3.1.2	NEUROLOGISCHE UNTERSUCHUNGSBEFUNDE UND FRAGEBÖGEN	33
3.1.2.1	REM-SCHLAF-VERHALTENSSTÖRUNG-QUESTIONNAIRE.....	33

3.1.2.2	MDS-UPDRS	33
3.1.2.3	SEITENBETONUNG	34
3.1.2.4	LEVODOPA-ÄQUIVALENZDOSIS	35
3.1.2.5	STEBBINS-TYPISIERUNG	35
3.1.3	RIECHTEST	36
3.1.4	LABOR	36
3.1.5	TRANSKRANIELLE SONOGRAPHIE	37
3.1.6	QUANTITATIVES SUSZEPTIBILITÄTS MAPPING	39
3.2	KORRELATIONSANALYSEN	40
3.2.1	QUANTITATIVE SUSZEPTIBILITÄT VS HIRNPARENCHYMSONOGRAPHIE	40
3.2.2	QSM VS EISENSTOFFWECHSEL	42
IV.	DISKUSSION	44
4.1	ZUSAMMENFASSUNG DER WICHTIGSTEN ERGEBNISSE	44
4.2	DISKUSSION DER METHODIK UND DES STUDIENDESIGNS	44
4.2.1	REPRÄSENTATIVITÄT DES UNTERSUCHTEN PATIENTENKOLLEKTIVS	45
4.2.2	KLINISCHE ERHEBUNGSINSTRUMENTE	45
4.2.3	TRANSKRANIELLE HIRNPARENCHYMSONOGRAPHIE	46
4.2.4	QUANTITATIVES SUSZEPTIBILITÄTS MAPPING	47
4.2.5	RIECHTEST	49
4.3	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	50
4.3.1	ALLGEMEINE ERGEBNISSE UND QSM	50
4.3.2	QSM IM VERGLEICH ZUR TCS	51
4.3.3	LABORERGEBNISSE UND QSM	53
4.4	AUSBLICK	55
V.	ZUSAMMENFASSUNG	56
VI.	THESEN	57
VII.	DANKSAGUNG	58
VIII.	LEBENS LAUF	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.
IX.	VERÖFFENTLICHUNGEN	58

X.	LITERATURVERZEICHNIS	59
XI.	ANHANG	74
11.1	VOTUM DER ETHIKKOMMISSION	74
11.2	MDS-UPDRS CERTIFICATE	76
11.3	MDS-UPDRS ERHEBUNGSBOGEN (ZUSAMMENFASSUNG)	77
XII.	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	78

Abbildungsverzeichnis

ABB. 1.	MÖGLICHE PHASEN DER PARKINSON-ERKRANKUNG	4
ABB. 2.	RBDSQ.....	20
ABB. 3	SNIFFIN'-STICKS-16-IDENTIFIKATIONSTEST	22
ABB. 4	TRANSKRANIELLE SONOGRAPHIE DER SUBSTANTIA NIGRA	25
ABB. 5	QSM-BERECHNUNG MIT DER MEDI-PIPELINE UND ROI-SEGMENTIERUNG	27
ABB. 6	MATLAB BASIERTE QSM-BERECHNUNG	29
ABB. 7	REGION OF INTERESTS IM QSM	30
ABB. 8	UPDRS-SCORES	34
ABB. 9	SEITENBETEILIGUNG	34
ABB. 10	ERGEBNISSE DER PLANIMETRISCHEN UNTERSUCHUNGEN	38
ABB. 11	MITTLERE ECHOINTENSITÄT IM SEITENVERGLEICH	38
ABB. 12	QUANTITATIVE SUSZEPTIBILITÄTSMESSUNG IM MRT	39
ABB. 13	KORRELATION QSM SN VS. PLANIMETRIE SN	41
ABB. 14	KORRELATION QSM-SN VS. RELATIVER ECHOINTENSITÄTSINDEX SN	41
ABB. 15	KORRELATION QSM-SN VS. SERUMEISEN	43
ABB. 16	KORRELATION QSM-SN VS. TRANSFERRINSÄTTIGUNG	43

Tabellenverzeichnis

TAB. 1 PARKINSON-SYNDROME.....	2
TAB. 2 ALTE UKBBS-KRITERIEN UND NEUE MDS-KRITERIEN	8
TAB. 3 STADIENEINTEILUNG	12
TAB. 4. MODIFIZIERTE STADIEN.....	12
TAB. 5. TEILE DER MDS-UPDRS SKALA	13
TAB. 6. SUBSTANZKLASSEN IM MEDIKAMENTÖSEN THERAPIESCHEMA DES IPS.....	14
TAB. 7. KRANKHEITSPROGRESSION GEMÄß HY-STADIEN	16
TAB. 8. MOTORISCHE SUBTYPEN DES IPS	21
TAB. 9. AUSWAHLMÖGLICHKEITEN DES SNIFFIN'-STICKS-16.....	23
TAB. 10 UNTERSUCHTE LABORPARAMETER	23
TAB. 11 ULTRASCHALLSYSTEM-EINSTELLUNGEN FÜR DIE TCS	24
TAB. 12 SEQUENZPARAMETER MRT.....	26
TAB. 13 PARAMETER DES QSM-ALGORITHMUS.....	29
TAB. 14 DEMOGRAPHISCHE STUDIENDATEN	32
TAB. 15 ERGEBNISSE DER PATIENTENSTUDIE (MDS-UPDRS UND HY-STADIEN).....	33
TAB. 16 MEDIKATION ZUR BEHANDLUNG DER PARKINSON-SYMPТОМАТИК	35
TAB. 17 ERGEBNISSE DER LABORCHEMISCHEN UNTERSUCHUNGEN	36
TAB. 18 ERGEBNISSE DER PLANIMETRISCHEN UNTERSUCHUNGEN	37
TAB. 19 ERGEBNISSE RELATIVER ECHOINTENSITÄTSINDEX.....	37
TAB. 20 ERGEBNISSE DER QUANTITATIVEN SUSZEPTIBILITÄTSMESSUNG	39
TAB. 21 SUBSTANTIA NIGRA: KORRELATION VON QSM MIT ECHOINTENSITÄT	40
TAB. 22 NCL. CAUDATUS UND NCL. LENTIFORMIS: KORRELATION QSM UND ECHOINTENSITÄT ...	42
TAB. 23 NCL. CAUDATUS UND NCL. LENTIFORMIS: KORRELATION QSM UND ECHOGENITÄT	42
TAB. 24 QSM UND LABORCHEMISCHE EISENSTOFFWECHSELPARAMETER.....	42
TAB. 25 SENSITIVITÄT UND SPEZIFITÄT VON QSM UND TCS IM VERGLEICH	52

Abkürzungsverzeichnis

3V	<i>dritter Ventrikel</i>
AD	<i>Alzheimer-Krankheit</i>
BDI	<i>Becks Depressions Inventar</i>
CBD	<i>Kortikobasale Degeneration</i>
COMT	<i>Catechol-O-Methyltransferase</i>
CP	<i>Coeruloplasmin</i>
CSF	<i>cerebrospinal fluid</i>
CT	<i>Computertomographie</i>
DLK	<i>Demenz vom Lewy-Körper Typ</i>
DMTs	<i>Disease modifying treatments</i>
DTI	<i>Diffusion tensor imaging</i>
DWI	<i>Diffusion weighted imaging</i>
GBA	<i>Glucocerebrosidase</i>
HY	<i>Hoehn und Yahr</i>
IPS	<i>Idiopathisches Parkinson-Syndrom</i>
IT	<i>Unbestimmter Typ</i>
LEDD	<i>tägliche Levodopa Äquivalenzdosis</i>
MAO	<i>Monoaminoxidase</i>
MDS-UPDRS	<i>Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>
MEDI	<i>morphological-enabled dipole inversion</i>
mGRE	<i>3D-Multigradienten-Echo-Sequenz</i>
MIBG	<i>Metaiodobenzylguanidin</i>
MOCA	<i>Montreal cognitive assesement</i>
MRT	<i>Magnetresonanztomographie</i>
MSA	<i>Multisystematrophie</i>
NL	<i>Nucleus Lentiformis</i>
NMDA	<i>N-Methyl-D-Aspartat</i>
NMSQ	<i>Non-motor-symptoms-questionnaire</i>
p	<i>Irrtumswahrscheinlichkeit</i>
PA240	<i>phased array transducer</i>
PD	<i>Parkinson-Demenz</i>
PIGD	<i>Posturaler Instabilitäts- und Gangstörungen-Typ</i>
PK	<i>Parkinson-Krankheit</i>
PKB	<i>Parkinson Komplexbehandlung</i>
PSP	<i>Progressive supranukleäre Blickparese</i>
Q6	<i>RBDSQ Questionnaire 6</i>
QSM	<i>Quantitative Susceptibility Mapping</i>
r	<i>Pearsons Korrelationskoeffizient</i>
RBDSQ	<i>REM-Schlaf-Verhaltensstörungen-Questionnaire</i>
REM	<i>Rapid Eye Movement</i>

ROC.....	<i>receiver operating characteristic</i>
ROI.....	<i>Region of interest</i>
smv	<i>spherical mean value</i>
SN+	<i>Substantia nigra Hyperechogenität</i>
SN-QSM	<i>Suszeptibilität der Substantia nigra</i>
SNR	<i>Signal-to-Noise-Ratio</i>
SS16	<i>Sniffin Sticks 16</i>
TCS.....	<i>transkranielle Hirnparenchymsonographie</i>
TD	<i>Tremordominanter-Typ</i>
TIBC	<i>Total Iron Binding Capacity</i>

I. Einleitung

1.1 Parkinson-Syndrom

Parkinson-Syndrome sind eine Gruppe neurologischer Erkrankungen, die durch einen gemeinsamen klinischen Symptomkomplex gekennzeichnet sind und sich auf unterschiedliche Ursachen zurückführen lassen.

Definitionsgemäß tritt eine Bradykinese in Kombination mit einem der folgenden Kardinalsymptome auf: Rigor, Ruhetremor und posturale Instabilität. Zusätzlich werden zahlreiche fakultative Begleitsymptome wie zum Beispiel Schlafstörungen, Störungen der Blutdruck- oder Temperaturregulation oder Blasenfunktionsstörungen beschrieben.

Namensgeber und Erstbeschreiber dieser Erkrankungen war der Engländer James Parkinson, der bereits im Jahr 1817 präzise Beobachtungen zum klinischen Erscheinungsbild von zunächst sechs betroffenen Patienten* veröffentlichte (1).

Mittlerweile ist bekannt, dass verschiedene Erkrankungen Ursache der Symptome sein können, weshalb nun nicht mehr vom „Morbus Parkinson“, sondern von Parkinson-Syndromen gesprochen wird.

Sie lassen sich in drei Gruppen unterteilen (siehe Tab. 1). Unter dem Namen „Parkinson-Krankheit“ (PK) versteht man einerseits das mit 75 % am häufigsten auftretende, idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) (2) und andererseits das Parkinson-Syndrom, bei dem autosomal dominante und autosomal rezessive Genmutationen als Auslöser der Symptomatik gefunden werden können (3). In den Fällen, bei denen Genmutationen festgestellt werden, die kausal mit dem Auftreten der Erkrankung zusammenhängen, kommt es häufig zu einem frühen Manifestationsalter von < 50 Jahren (4).

Unter die atypischen Parkinson-Syndrome fallen seltene, heterogene neurodegenerative Erkrankungen, bei denen zusätzlich zur Kernsymptomatik weitere Symptome beobachtet werden. Bei dem IPS und bei den atypischen Parkinson-Syndromen wird pathohistologisch eine Akkumulation abnormaler Proteine gefunden.

Die Multisystematrophie (MSA) und die Demenz vom Lewy-Körper-Typ (DLK) zählen ebenso wie das IPS zu den α -Synucleinopathien. Davon abgegrenzt werden die progressive supranukleäre Blickparese (PSP) und die kortikobasale Degeneration (CBD), die zu den Tauopathien zählen (2). Symptomatische beziehungsweise sekundäre Parkinson-Syndrome beruhen häufig auf strukturellen, toxischen oder metabolischen Ursachen (5).

* Anmerkung: Die Personenbezeichnungen in dieser Arbeit beziehen sich auf alle Geschlechter

Tab. 1 Parkinson-Syndrome nach (6)

1. Parkinson-Krankheit 1 a) Idiopathisches Parkinson-Syndrom • Akinetisch-rigider Typ • Äquivalenz-Typ • Tremordominanz-Typ • Monosymptomatischer Ruhetremor (seltene Variante) 1 b) Hereditäre Parkinson-Syndrome • Monogenetische Formen (PARK 1-16)
2. Parkinson-Syndrome im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen (atypische Parkinson Syndrome) • Multisystematrophie (MSA): Parkinson-Typ (MSA-P) oder zerebellärer Typ (MSA-C) • Demenz vom Lewy-Körper-Typ (DLK) • Progressive supranukleäre Blickparese (PSP) • Kortikobalase Degeneration (CBD)
3. Symptomatische (sekundäre) Parkinson-Syndrome • Vaskulär • Hydrocephalus • Medikamenteninduziert • Tumorbedingt • Posttraumatisch • Toxisch • Entzündlich • Metabolisch • Neoplastisch

1.2 Das idiopathische Parkinson-Syndrom

Das IPS ist mit einer seit Jahren steigenden Prävalenz nach dem Morbus Alzheimer die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung. Von 1990 bis 2016 stieg die Zahl der weltweit Erkrankten von 2,5 Millionen auf 6,1 Millionen (7). Bis zum Jahr 2040 wird mit einer Verdopplung auf 14,2 Millionen weltweit gerechnet (8). Nerius et al. bezifferten aus Daten der deutschen Krankenversicherungen die Zahl der Betroffenen auf circa 400.000 (9). Ab einem Alter von 60 Jahren steigt die Inzidenz steil an (10).

In den kommenden Jahren wird daher mit einer steigenden sozialen und ökonomischen Belastung gerechnet (11). Mit zunehmender Krankheitsausprägung sind die Patienten auf kostenintensive Behandlungen und Betreuung durch das Gesundheitssystem angewiesen. Auch Angehörige stehen unter hohem Druck, die Verwandten zu versorgen (12).

1.2.1 Symptomatik

Das IPS ist eine progrediente neurodegenerative Erkrankung mit charakteristischen motorischen und nicht-motorischen Symptomen.

Zunächst soll auf die motorischen Symptome eingegangen werden, da sich die Diagnosestellung weitestgehend an ihnen orientiert. Allerdings können charakteristische, nicht-motorische Symptome bereits Jahrzehnte vorher auftreten (13). Diese werden im Anschluss näher erläutert.

Das Kardinalsymptom des Parkinson-Syndroms ist die Bradykinese. Es kommt zu einer Verlangsamung oder Verminderung spontaner Willkürbewegungen. Im klinischen Alltag sind auch die Begriffe Akinese und Hypokinese gebräuchlich. Das Auftreten einer Bradykinese in Kombination mit mindestens einem der drei folgenden Symptome spricht definitionsgemäß für das Vorliegen eines Parkinson-Syndroms.

Vom IPS wird gesprochen, wenn genetische, atypische oder sekundäre Ursachen für die Symptomatik ausgeschlossen wurden (6). Zu den typischen Symptomen zählt der klassische Parkinson-Tremor mit einer Frequenz von 4-6 Hz, der in Ruhe auftritt und auch „Pillendreher-Tremor“ genannt wird. In der klinischen Untersuchung kann der Tremor durch emotionale Aufregung oder geistige Anstrengung sichtbar gemacht werden (6).

Des Weiteren zählt der Rigor zu den parkinsonstypischen Symptomen: Es handelt sich um eine Tonuserhöhung der Muskulatur unabhängig von der Bewegungsgeschwindigkeit, die sich in der klinischen Untersuchung als „wächserner Widerstand“ bei passiver Bewegung der Extremitäten zeigt.

Die posturale Instabilität wurde früher als das dritte Kardinalsymptom des IPS aufgeführt. Da sie erst in fortgeschrittenen Stadien des IPS auftritt, wird sie mittlerweile nicht mehr zu den motorischen Kardinalsymptomen gezählt (3). Es kommt zu einer Einschränkung der posturalen Reflexe und in der Konsequenz zu einer eingeschränkten aufrechten Körperhaltung mit Tendenz zur Vorneigung des Rumpfes (Kamptokormie) und Fallneigung (6). Im Verlauf der Krankheit zeigen sich ein typisches kleinschrittiges Gangbild, eine fortschreitende Hypophonie und Hypomimie sowie eine Abnahme der Schluckfrequenz (14). Typischerweise beginnen die motorischen Auffälligkeiten zu Beginn der Erkrankung unilateral, weshalb eine Untersuchung im Seitenvergleich unverzichtbar ist (6).

Bis zum Auftreten motorischer Symptome sind bereits über 50% der dopaminergen Zellen der Substantia nigra degeneriert (15). Schon Jahrzehnte vorher beginnt die Neurodegeneration in weiteren Hirnregionen und führt zu verschiedenen nicht-motorischen Frühsymptomen. Zu diesen zählen sensorische Symptome, insbesondere eine Anosmie, Dysästhesien, und vegetative Symptome wie Obstipation und sexuelle Funktionsstörungen. Ebenfalls werden Schlafstörungen und psychiatrische Störungen wie Depressionen beschrieben (6,15).

Auch können demenzielle Veränderungen beobachtet werden, sodass entsprechend dem heutigen Forschungsstand ein Krankheitskontinuum zwischen der PK und der Demenz vom Lewy-Körper-Typ angenommen wird und diese unter dem Oberbegriff „Lewy-Körperchen-Erkrankungen“ zusammengefasst werden (16).

In der Prodromalphase des IPS kommt es zum Auftreten von Frühsymptomen. Häufig werden Obstipation, Hyposmie und REM-Schlaf-Verhaltensstörung beschrieben (17). Die zeitliche Abfolge und Dauer der Symptome variieren jedoch inter-individuell stark, sodass eine allgemeingültige Aussage bezüglich der Entwicklung eines klinischen Parkinsonsyndroms nicht getroffen werden kann (15). Die Abb. 1 zeigt den Verlauf der Symptome bis zum klinischen Erscheinungsbild mit motorischen Kardinalsymptomen.

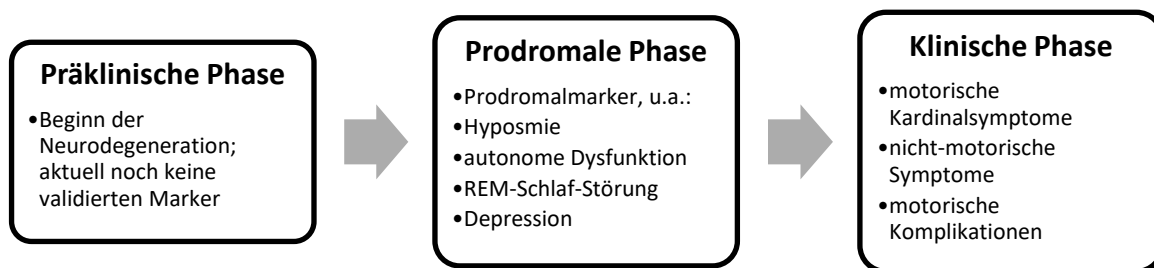


Abb. 1. Mögliche Phasen der Parkinson-Erkrankung modifiziert nach (15)

1.2.2 Ätiologie und Pathophysiologie

Die Ätiologie des IPS ist auch nach Jahrzehnten der Forschung noch nicht vollständig aufgeklärt. Unumstritten ist, dass sowohl Umwelteinflüsse als auch genetische Faktoren an der Genese der Erkrankung beteiligt sind. Die meisten Fälle des IPS treten allerdings sporadisch auf (IPS, 85-90 %). Als größter Risikofaktor des IPS gilt das Alter. Ab dem Alter von 60 Jahren steigt die Inzidenz stark an. Eine mögliche Erklärung ist die zunehmende Beeinträchtigung der mitochondrialen Funktion im höheren Alter (18). Zudem finden sich auch Unterschiede zwischen den Geschlechtern: Männer sind 1,5-2 mal häufiger betroffen als Frauen (19).

Bei 5-10 % der Patienten mit PK kann eine familiäre, monogenetische Form der Erkrankung nachgewiesen werden. Mutationen in den autosomal dominant vererbten Genen SNCA,

LRRK2, VPS35 und autosomal rezessiv vererbten Genen PRKN, PINK1, DJ1 können eindeutig der Pathogenese zugeordnet werden. Darüber hinaus gibt es eine Vielzahl von weiteren Genen, die unter Verdacht stehen, auch bei der Entstehung der atypischen Parkinson-Syn-drome mitzuwirken (20).

Die zunehmende Lebenserwartung der Bevölkerung scheint nicht der einzige Grund für die steigende Inzidenz zu sein (21). In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass das Trinken von Brunnenwasser, das Leben in ländlichen Gebieten, die Arbeit in der Landwirtschaft und die Exposition gegenüber in der Landwirtschaft genutzten Chemikalien Risikofaktoren bei der Entwicklung eines Morbus-Parkinson sein können. Hierbei stehen insbesondere Herbizide und Pestizide unter Verdacht (22,23). Ebenso wird die langfristige Exposition gegenüber verschiedenen Metallen wie Mangan, Kupfer, Eisen und Zink als Risikofaktor diskutiert. Interessanterweise konnte das Rauchen (Nikotin) in verschiedenen Studien als inverser Risikofaktor aufgezeigt werden (13). Gemäß dem aktuellen Kenntnisstand kann die Entstehung des IPS nicht auf einen entscheidenden Faktor zurückgeführt werden. Es wird von einem komplexen Zusammenspiel zwischen genetischen Prädispositionen und Umwelteinflüssen ausgegangen.

Pathophysiologie

Die Substantia nigra, pars compacta, ist die Hirnregion, deren pathologische Veränderungen zusammen mit der klinischen Präsentation entscheidend für die Diagnosestellung des IPS sind. Die Substantia nigra ist funktionell Teil der Basalganglienschleife. Diese ist an komplexen Bewegungsabläufen beteiligt und gehört zum extrapyramidal-motorischen System. Der Untergang dopaminergischer Zellen der Substantia nigra führt durch den Wegfall der nigrostriatalen Projektion zu einer verstärkten Hemmung des motorischen Thalamus und beeinträchtigt dessen Funktion in der skelettmotorischen Schleife (24). Die Folge sind motorische Ausfallerscheinungen wie Brady- bzw. Akinese und Rigor.

Den Namen „Substantia nigra“ erhielt die Hirnregion wegen der charakteristischen dunklen Farbe, die durch den hohen Anteil an Neuromelanin in den Zellen entsteht. Bei der postmortalen Untersuchung von Hirnschnitten erscheint die Substantia nigra makroskopisch bei Parkinson-Erkrankten bleicher als bei Gesunden (25). Interessanterweise ist die Vulnerabilität der Neuronen innerhalb der Substantia nigra pars compacta nicht gleichgeordnet: die Neuronen in ventrolateralen Bereichen sind schon früh und massiv betroffen, während die Neuronen in dorsalen und medialen Arealen auch in fortgeschrittenen Krankheitsstadien beinahe unbeeinträchtigt scheinen (26).

Als weiteres pathohistologisches Korrelat - neben dem Verlust dopaminergischer Nervenzellen – werden die sogenannten „Lewy Bodies“ in den verbliebenen Neuronen der Substantia nigra,

aber auch des Locus coeruleus gefunden, die erstmals von Friedrich Lewy im Jahr 1912 beschrieben wurden (27).

Bei den Lewy-Körpern handelt es sich um mikroskopisch sichtbare intrazytoplasmale Einschlüsse, die abnorme Proteinaggregate, insbesondere das α -Synuclein, enthalten.

Das α -Synuclein ist ein Protein, das vor allem in Neuronen gebildet wird, und das neben dem IPS mit weiteren neurodegenerativen Erkrankungen (MSA, DLK) in Verbindung gebracht wird. Bei all diesen Erkrankungen tritt eine Akkumulation von α -Synuclein-Inklusionen in den Neuronen auf (28,29). Filamentöses, aggregiertes α -Synuclein wird auch in neuronalen Fortsätzen gefunden (sog. „Lewy-Neuronen“) (25). Der Grund für die pathologische Aggregation der Proteine ist noch Gegenstand aktueller Forschung.

In den Gehirnen von Parkinson-Erkrankten lassen sich Lewy-Körper auch in anderen Hirnregionen finden, unter anderem im Locus coeruleus, den Raphekernen, dem Nucleus dorsalis nervi vagi, dem Thalamus und Hypothalamus (25).

Andere Hirnbereiche scheinen früher als die Substantia nigra von der Krankheit betroffen zu sein. So führten Braak et al. eine pathologische Stadieneinteilung ein, mit der die Ausbreitung der Lewy-Körper-Pathologie beschrieben werden kann. Die Pathologie beginnt demnach in der Medulla oblongata und in vorderen olfaktorischen Strukturen wie dem Bulbus olfactorius und breitet sich über pontine Kerngebiete und das Mittelhirn bis in kortikale und subkortikale Großhirnregionen aus (30–32). Diese Beobachtungen sind ein wichtiger Ansatz für die Erklärung, warum zunächst nicht-motorische Symptome auftreten und sich erst bei fortschreitender Krankheit motorische Auffälligkeiten zeigen. Die Zunahme der α -Synuclein-Aggregationen wird als „prionenartiger“ Ausbreitungsprozess beschrieben (33).

Eine mögliche Ursache für die Aggregationen ist das Eintreten eines Neuropathogens über den Gastrointestinaltrakt. Von dort erfolgt ein retrograder axonaler Transport unter anderem über den Nervus vagus mit Zugang zum Zentralnervensystem über den Nucleus dorsalis nervi vagi. Dieser Ausbreitungsweg wird auch als Braak-Hypothese bezeichnet (34). Auch ein Eintreten von Neuropathogenen über olfaktorische Neuronen wird diskutiert (35).

Ob letztendlich das Auftreten von Lewy-Körpern zum Untergang der Neuronen führt, ist weiterhin ungeklärt. Vielmehr gibt es Hinweise darauf, dass auch eine mitochondriale Dysfunktion, Störungen in Proteasomen und Lysosomen sowie eine Neuroinflammation und oxidativer Stress Einfluss auf die Pathologie haben (36). Der exakte pathophysiologische Zusammenhang der verschiedenen Faktoren ist Gegenstand aktueller Forschung.

Die Rolle von Eisen und Neuromelanin

Die charakteristische, dunkle Farbe der normalen Substantia nigra wird durch Neuromelanin hervorgerufen, dem unter anderem eine neuroprotektive Funktion durch die physiologische

Bindung von Eisenionen zugeschrieben wird (37). In der Substantia nigra von Parkinson-Patienten wird ein abnorm erhöhter Eisengehalt gefunden, der unter anderem durch quantitative MRT-Bildgebung sichtbar gemacht werden kann.

Es besteht die Vermutung, dass bei dem IPS die Chelatbindungsstellen des Neuromelanins durch hohe Eisenakkumulation übersättigt sind, und die somit ungebundenen, freien Eisenionen durch Induktion von oxidativem Stress und Bildung von freien Radikalen zur Schädigung der Neuronen beitragen (38). Beim Untergang der Neuronen kommt es unter anderem zur Freisetzung von mit Eisen angereicherten Neuromelanin-Granula. Diese werden extrazellulär von den Mikrogliazellen phagozytiert und können wiederum in diesen Zellen eine Neuroinflammation auslösen und die Krankheitsprogression verstärken (39). Nicht nur in der Substantia nigra wird eine erhöhte Eisenmenge nachgewiesen. Auch andere Hirnbereiche zeigen bei Erkrankten eine Eisenanreicherung (40,41). Eisen akkumuliert im Gehirn primär als Nonhäm-Eisen. Dieses ist normalerweise unabhängig vom Gesamteisenspeicher im Körper zu betrachten, jedoch fanden sich bei Patienten mit IPS neben erhöhten Nonhäm-Eisenablagerungen im Gehirn niedrigere Ferritin- und Transferrinspiegel im Serum im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (42–44).

Neue Therapieansätze beinhalten die Gabe von Eisenchelate-Bildnern, um die Krankheitsprogression frühzeitig zu beeinflussen. Allerdings erscheinen erste Studienergebnisse zunächst enttäuschend: Die Gabe von Deferipron führte zwar zu einer Abnahme des Eisengehalts in der Substantia nigra, aber ohne die Gabe von Levodopa verschlechterte sich die klinische Symptomatik stärker als in der Placebo-Gruppe (45). Durch das Quantitative Suszeptibilitäts-Mapping (QSM) im MRT kann der Eisengehalt im Gehirn möglicherweise langfristig als objektiver Progressionsmarker der Erkrankung eingesetzt werden (46).

Der protektive Einfluss von Coeruloplasmin

Coeruloplasmin (CP) ist als Metalloxidase eng mit dem Eisenmetabolismus verbunden, da es aufgrund seiner Metalloxidationseigenschaften am Eisentransport innerhalb der Zellmembran beteiligt ist. Zusätzlich fördert es die Oxidation von zweiwertigem zu dreiwertigem Eisen sowie die Transferrinsynthese. In einer Arbeit aus dem Jahr 2009 konnte ein Zusammenhang zwischen erniedrigten CP-Serumspiegeln und Bewegungsstörungen gezeigt werden (47). Außerdem zeigten sich in Patienten mit Hypocoeruloplasminämie signifikant höhere intrazerebrale Eisenablagerungen (48). In einer Publikation von Zhao et al. wurde eine starke inverse Korrelation zwischen dem CP-Spiegel und dem UPDRS-Score festgestellt (49). Bei der Gensequenzierung von Parkinsonpatienten konnte eine Coeruloplasmin-Genvariation nachgewiesen werden (50). Störungen im CP-Metabolismus scheinen ein Risikofaktor für das IPS zu sein und ebenso mit Eisenablagerungen zusammenzuhängen (51).

1.2.3 Diagnostik und klinische Stadieneinteilung

Die Diagnose „Parkinson-Krankheit“ (PK; IPS oder hereditäres PS) wird zunächst klinisch gestellt und sollte von einem Facharzt für Neurologie oder einem Bewegungsspezialisten bestätigt werden. Die Güte bei der Diagnosestellung ist stark untersucherabhängig, wird aber in 75 – 95 % der Fälle korrekt gestellt (52).

Laut aktueller Leitlinie sollen die 2015 veröffentlichten MDS-Kriterien zur Diagnosestellung genutzt werden (siehe Tab. 2) (3,53), da sie im klinischen Vergleich in Sensitivität und Spezifität denjenigen der UK Brain Bank, die bisher in der Leitlinie als Goldstandard angegeben wurden, überlegen sind (3).

Es wird in der überarbeiteten Form der Diagnosekriterien eine „klinisch definitive“ und eine „klinisch wahrscheinliche“ PK unterschieden. Zudem werden auch nicht-motorische Symptome stärker berücksichtigt (54).

Tab. 2 Alte UKBBS-Kriterien und neue MDS-Kriterien
modifiziert nach Zach et al. (55)

Risikofaktoren	Prodromalstadium
- Männliches Geschlecht - Koffeinabstinenz - Lebenslanger Nichtraucher - Berufliche Lösungsmittelexposition - Geschwister mit „Young Onset“ IPS Verwandter 1. Grades (keine Geschwister) mit IPS - Regelmäßige Pestizidexposition - Bekannte Genmutation - Hyperechogene Substantia nigra	- Eingeschränktes Farbsehen - Blasenentleerungsstörung, Harninkontinenz - Schwere erektile Dysfunktion - Depression (Angststörung) - Gewichtsverlust - Persönlichkeits-/ Verhaltensauffälligkeiten (Apathie, Anhedonie), kognitive Dysfunktion - Exzessive Tagesmüdigkeit - Symptomatische Hypotension - Subjektive Gleichgewichtsprobleme - Obstipation - Anosmie - Abnorme quantitative motorische Testung - Schmerz - Abnormer dopaminerger PET/ SPECT - REM-Schlafverhaltensstörung - Mögliche subtile Parkinson-Symptomatik - Fatigue
<u>Idiopathisches Parkinsonsyndrom</u>	
Klinisch wahrscheinlich	Klinisch definitiv
- Abwesenheit absoluter Ausschlusskriterien - max. 2 „red flags“, ausgeglichen durch (jeweils ein) unterstützende(s) Kriterien/um	- Abwesenheit absoluter Ausschlusskriterien - mind. 2 unterstützende Kriterien - Fehlen jeglicher „red flags“

Absolute Ausschlusskriterien

- zerebelläre Zeichen
- vertikale Blickparese (nach unten gerichtet)
- mögliche frontotemporale Demenz oder primär progressive Aphasie vor 5 Jahren nach Krankheitsbeginn
- streng beinbetonte Symptomatik (≥ 3 Jahre)
- Medikation mit Dopaminblockern oder dopaminabbauenden Substanzen
- fehlendes Ansprechen auf hochdosierte Levodopa-Therapie
- Verlust kortikaler Sensibilität
- normaler DATScan-Befund
- sekundäres Parkinson-Syndrom

UKBBS-Ergänzung:

- Z.n. strukturellen zerebralen Schädigungen
- okulogyre Krise
- strikt unilaterale Symptome ≥ 3 Jahre lang
- positives Babinski-Zeichen
- ≥ 1 Familienangehöriger mit IPS
- anhaltende Remission
- frühe schwere autonome Störung

Unterstützende Kriterien

- deutliches Ansprechen auf dopaminerge Therapie
- Levodopa-induzierte Dyskinesien
- Ruhetremor einer Extremität
- Anosmie oder kardiale sympathische Denervierung in der MIBG-Szintigraphie

UKBBS:

- unilateraler Beginn
- Krankheitsprogression
- persistierende Asymmetrie der dominanten Seite
- Levodopa-Response für mindestens 5 Jahre
- klinischer Krankheitsverlauf von mindestens 10 Jahren

Red Flags

- | | |
|---|--|
| - rapide Gangverschlechterung | - rezidivierende (≥ 1 /Jahr) Stürze |
| - fehlende Progression der motorischen Symptome | - dystoner Anterokollis oder Kontrakturen |
| - frühe bulbäre Symptomatik | - Fehlen jeglicher nonmotorischer Symptome |
| - inspiratorische Dysfunktion | - pyramidale Symptome |
| - schwere autonome Dysregulation | - symmetrische motorische Symptomatik |

Die Diagnose IPS ist eine Ausschlussdiagnose. Entscheidend ist die Abgrenzung des IPS von hereditären (Familienanamnese) und sekundären oder atypischen Parkinson-Syndromen. Hierzu bieten sich neben der klinischen Untersuchung verschiedene zusätzliche Untersuchungen an.

Levodopa-Test

Laut aktueller Leitlinie wird standardmäßig kein medikamentöser Levodopa- bzw. Dopaminagonisten-Test mehr durchgeführt. Bei diesen Tests wird eine klinische Verbesserung (mindestens 30 %ige Verbesserung im UPDRS III) als „positives Ansprechen“ gewertet und spricht für das Vorliegen der PK. Es fehlen jedoch immer noch klinische Studien, die die Effektivität des Levodopa-Tests bei der korrekten Diagnosestellung untersuchen. Das Ansprechen oder Nicht-Ansprechen kann somit weiterhin als Hinweis für die korrekte Diagnose gewertet werden (3).

Bildgebende Verfahren

Ein kraniales CT oder MRT sollte laut aktueller S2K-Leitlinie (2023) und der alten S3-Leitlinie (2016) frühzeitig im Krankheitsverlauf zur Differenzialdiagnostik bei klinischem Parkinson-Syndrom erfolgen (3,6). Hierdurch können strukturelle Abnormitäten erkannt werden.

Außerdem kann die konventionelle, strukturelle Magnetresonanztomographie (MRT) mit planimetrischen Verfahren oder diffusionsgewichteten (DWI/DTI) sowie eisensensitiven/suszeptibilitätsgewichteten Sequenzen (QSM oder R2* Relaxometrie) ergänzt werden, sodass weitere neurodegenerative Parkinson-Syndrome ausgeschlossen werden können (3,6).

TCS

Die transkranielle Hirnparenchymsonographie (TCS) eignet sich ebenfalls als bildgebendes Verfahren zur Unterstützung der Differenzialdiagnostik des IPS, insbesondere zur Abgrenzung atypischer und sekundärer Parkinson-Syndrome. Beurteilt werden dazu die Substantia nigra (SN), der Nucleus lentiformis (NL) sowie der 3. Ventrikel (3V). Entscheidend ist bei diesem Verfahren die Erfahrung des Untersuchers (3,6). Eine Hyperechogenität der SN (SN+) ist der IPS-typische Befund, der sich v.a. zur Abgrenzung von der Multisystematrophie (MSA) eignet. Zur besseren Abgrenzung von atypischen und weiteren parkinsonoiden Syndromen kann die Untersuchung durch die Beurteilung des NL und die Weite des 3V ergänzt werden (56). Der Befund einer SN+ ist bereits präklinisch bei IPS nachweisbar und hat eine Spezifität von bis zu ca. 95% und eine Sensitivität von bis zu ca. 90 % (50,57,58). Diese Zahlen sind abhängig vom diagnostischen Kontext und den verwendeten Cut-off-Werten. Gemäß der aktuellen Studienlage grenzt die SN+ als alleiniges TCS-Kriterium das IPS von Gesunden und anderen PS mit einer Spezifität von ca. 90 % und einer Sensitivität von 60-70 % ab (59). Seine Bedeutung als präklinischer Biomarker des IPS wird seit 25 Jahren untersucht.

Eine SN+ findet sich bei ca. 9 % der erwachsenen Normalpopulation, mit etwa gleichbleibender Häufigkeit zwischen dem 18. und 80. Lebensjahr (60). Über 50-jährige Gesunde mit einer SN+ haben ein 20-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer PK innerhalb von fünf Jahren (61). Die sonographisch ermittelte SN+ entspricht am ehesten strukturellen Veränderungen der Hirnsubstanz, a.e. Gliose und/oder Zunahme abnormer Eisen-Protein-Verbindungen (62,63). Ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der SN+ und dem Grad des dopaminergen Zelluntergangs wurde berichtet (64), ist aber im Verlauf des IPS allenfalls moderat ausgeprägt.

Zusatzdiagnostik

Die Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) oder die Dopamin-Transporter-SPECT (DATScan) bzw. die myokardiale ¹²³MIBG-SPECT sind keine Standardverfahren in der Diagnostik des IPS. Sie können jedoch in begründeten Einzelfällen (z.T. als "Off-Label"-Anwendung) angeboten werden (6).

Eine genetische Testung ist nur dann indiziert, wenn mindestens zwei Verwandte ersten Grades ebenfalls vom Parkinson-Syndrom betroffen sind, oder die Symptomatik bereits im jungen Alter (vor dem 45. Lebensjahr) auftritt (3,6). Die genetische Untersuchung zielt auf den Nachweis einer monogenetischen Form der Parkinson-Krankheit ab. Ebenso wird eine Liquoruntersuchung derzeit nicht standardmäßig zur Diagnostik des IPS empfohlen, da der Befund in der Regel unauffällig ist (6).

Stadien nach Hoehn und Yahr

Die Krankheitsstadien des IPS nach Hoehn und Yahr (HY) sind eine wichtige Einteilungsmethode zur Klassifikation der Krankheitsschwere (siehe Tab. 3). Die Stadien basieren auf dem Grad der klinischen Beeinträchtigung der Patienten und der Krankheitsprogression und wurden erstmals 1967 in der Zeitschrift "Neurology" vorgestellt (65). Sie sind seitdem ein klinischer Standard zur Graduierung der Krankheitsschwere gemäß den medizinischen Leitlinien. Die Stadien ermöglichen eine übersichtliche und reproduzierbare Kategorisierung der Funktionsfähigkeit der Patienten. Die HY-Stadien sind so gestaltet, dass unabhängige Untersucher die Schwere der Erkrankung leicht beurteilen und auch das Fortschreiten der Krankheit über die Zeit hinweg verfolgen können (6,65).

Tab. 3 Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr (6)

Stadium	Klinik
I	Streng einseitige Symptomatik; keine oder allenfalls geringe funktionelle Beeinträchtigung
II	Beidseitige Symptomatik; keine Haltungsinstabilität
III	Beidseitige Symptomatik; leichte bis mäßige Behinderung mit leichter Haltungsinstabilität; körperlich noch selbstständig; Arbeitsfähigkeit (in Abhängigkeit vom Beruf) zum Teil noch erhalten
IV	Vollbild mit starker Behinderung; Patient kann aber noch ohne Hilfe gehen und stehen
V	Patient ist ohne Hilfe von Dritten an den Rollstuhl gebunden oder bettlägerig

Modifizierte Stadieneinteilung nach Hoehn and Yahr

1987 wurden modifizierte HY-Stadien entwickelt, die auch Zwischenstadien berücksichtigen (66) (siehe Tab. 4). Dadurch können Parkinson-Patienten genauer in ihrer Krankheitsentwicklung beurteilt werden. Die HY-Stadien sind somit weiterhin ein wertvolles Instrument in der Diagnostik und Verlaufskontrolle von Parkinson-Erkrankungen und in die Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) integriert.

Tab. 4. Modifizierte Stadien nach Hoehn und Yahr (67)

Stadien	Klinik
0	No signs of disease
1	Unilateral disease stage
1,5	Unilateral plus axial involvement
2	Bilateral disease, without impairment of balance
2,5	Mild bilateral disease, with recovery on pull test
3	Mild to moderate bilateral disease; some postural instability; physically independent
4	Severe disability; still able to walk or stand unassisted
5	Wheelchair bound or bedridden unless aided

MDS-UPDRS

Der UDPRS ist ein von der MDS herausgegebenes, hochstandardisiertes und weit verbreitetes Beurteilungs-Instrument, das eine umfassende Bewertung der motorischen und nicht-motorischen Symptome bei Parkinson-Patienten ermöglicht und damit einen ganzheitlichen Ansatz für Diagnostik und Verlaufskontrolle bietet.

Der MDS-UPDRS ist in mehrere Abschnitte unterteilt, die unterschiedliche Aspekte der Parkinson-Krankheit abdecken (siehe Tab. 5).

Tab. 5. Teile der MDS-UPDRS Skala

Teil 1: Nicht-motorische Symptome: Dieser Abschnitt befasst sich mit nicht-motorischen Symptomen wie Stimmungsveränderungen, Schlafstörungen und kognitiven Beeinträchtigungen.
Teil 2: Motorische Symptome: Hier werden motorische Symptome wie Tremor, Rigor und Bradykinese bewertet.
Teil 3: Motorische Komplikationen: Dieser Abschnitt konzentriert sich auf motorische Schwankungen und Komplikationen, die im Verlauf der Behandlung auftreten können, insbesondere im Zusammenhang mit der Medikation.
Teil 4: Bewertung der Therapiekomplikationen: Hier werden unerwünschte Effekte der medikamentösen Therapie erfasst.

Riechtestung

Eine Riechtestung wird ebenfalls als ergänzende Diagnostik empfohlen (3) und ist aufgrund einer hohen Prävalenz und einem i.d.R. frühen Riechverlust relevant für die Diagnostik des IPS. Es wird vermutet, dass olfaktorische Störungen den motorischen Störungen bereits einige Jahre vorausgehen, weshalb das IPS zumindest bei einem Teil der Menschen als Ursache für einen idiopathischen Riechverlust infrage kommt. Laut der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zur Diagnostik des IPS von 2016 ist die Riechtestung eine sensitive Methode mit geringer Spezifität, die deshalb nicht allein zum Screening eingesetzt werden soll (6). Eine höhere diagnostische Genauigkeit kann in Kombination z.B. mit motorischen Tests erzielt werden.

Riechtests mit der höchsten Validität sind der „Pennsylvania Smell Identification“- Test und der „Sniffin’-Sticks“-16-Test (SS16). Beide können in wenigen Minuten durchgeführt werden. Sie verfügen jedoch nicht über ausreichende differentialdiagnostische Trennschärfe innerhalb der verschiedenen Parkinson-Syndrome. (6)

1.2.4 Therapie

Zur Behandlung des IPS stehen verschiedene Substanzklassen zur Verfügung (siehe Tab. 6), die auf Neurotransmitter-Ebene wirken. Nach Diagnosestellung soll eine medikamentöse dopaminerge Therapie zur Symptomkontrolle so früh wie möglich begonnen werden. Zunächst wird eine Monotherapie mit einem Mittel der ersten Wahl angestrebt. Bei Nichtansprechen kann ein Substanzwechsel erfolgen oder verschiedene Substanzen miteinander kombiniert werden („Add-On“). Langfristig besteht das Ziel in der Einstellung einer möglichst geringen L-Dopa-Dosis (6). Eine kurative Therapie existiert derzeit noch nicht.

Tab. 6. Substanzklassen im medikamentösen Therapieschema des IPS

Substanzklassen	Besonderheiten/ Anmerkungen
Mittel der 1. Wahl	
L-Dopa	Vorstufe von Dopamin, Einnahme nur in Kombination mit peripheren Dopa-Decarboxylase-Inhibitoren (z.B. Benserazid oder Carbidopa)
MAO-B-Hemmer	
Non-Ergot-Dopaminagonisten	Einsatz zur Reduktion der motorischen Fluktuationen
Mittel der 2. Wahl	
Ergot-Dopaminagonisten	Einsatz zur Reduktion der motorischen Fluktuationen Einsatz nur bei Versagen der Therapie mit Non-Ergot-Dopaminagonisten
NMDA-Rezeptor-Antagonisten	Reduktion von Dyskinesien
COMT-Hemmer	Zusätzlich zur Kontrolle der motorischen Fluktuationen, wenn Monotherapie unzureichend
Anticholinergika	Nicht bei geriatrischen Patienten zugelassen

Der Einsatz von L-Dopa ist früher oder später bei fast allen Betroffenen unvermeidlich. Aufgrund der fortschreitenden Neurodegeneration kommt es bei fast allen Patienten im Verlauf zu motorischen Fluktuationen, die unter anderem durch die schwankenden Wirkspiegel von L-Dopa hervorgerufen werden. Bei Absinken des Wirkspiegels kommt es zu „Wearing-off“- oder „End-of-dose“-Akinesien. Zum Zeitpunkt des maximalen Wirkspiegels kommt es zu Dyskinesien. Durch die Kombination mit weiteren Parkinson-Medikamenten sollen die Nebenwirkungen abgeschwächt werden (6).

Lange glaubte man, eine Verzögerung des Beginns der L-Dopa-Gabe sei aufgrund vermutter Toxizität vorteilhaft. Mittlerweile konnte gezeigt werden, dass Patienten nicht von einem verzögerten Therapiebeginn profitieren. Eine L-Dopa-Toxizität im ZNS konnte ebenfalls nicht belegt werden (68).

Multizentrische, longitudinale Beobachtungsstudien konnten zeigen, dass auf eigenen Wunsch hin unbehandelte IPS-Patienten eine schlechtere Lebensqualität aufwiesen verglichen mit Patienten, die eine frühe dopaminerge Therapie erhielten (69).

Bei nicht ausreichender Symptomkontrolle durch die orale Einnahme von Medikamenten besteht die Möglichkeit, die Therapie durch eine L-Dopa-Jejunalsonde oder eine subkutane Apomorphinpumpe zu ergänzen. Die tiefe Hirnstimulation als operatives Verfahren kann Patienten mit medikamentös nicht behandelbaren motorischen Fluktuationen und Dyskinesien sowie nicht kontrollierbarem Tremor angeboten werden (3).

Alle Patienten sollen supportive Therapieangebote wie Physiotherapie, Logopädie und Ergotherapie in Anspruch nehmen, um ihre Selbständigkeit zu fördern und zu erhalten.

Körperliche Aktivität hat sich sowohl bei dem IPS, bei der DLK als auch bei der Alzheimer-Krankheit (AD) als vorteilhaft erwiesen. Tai Chi und Qigong, Tanzen und andere Formen gezielter körperlicher Aktivität wurden für die Verbesserung der Lebensqualität und für positive Auswirkungen auf andere Aspekte des IPS beschrieben (70–72).

1.2.5 Verlauf und Prognose

Das IPS ist eine progredient verlaufende Multisystemerkrankung mit deutlichen interindividuellen Unterschieden. Anhand der Stadien nach Hoehn und Yahr lässt sich der Verlauf nachvollziehen (siehe Tab. 7). Zunächst zeigt sich eine unilaterale Symptomatik, die sich meist nach 3-5 Jahren auch auf die kontralaterale Körperseite ausbreitet.

Innerhalb der ersten zehn Jahre sind insbesondere die sekundären Symptome, die nicht durch eine L-Dopa-Therapie zu beeinflussen sind, für die funktionelle Beeinträchtigung der Patienten verantwortlich. Hierzu zählen insbesondere die mentale Beeinträchtigung (psychische Störungen, demenzielle Entwicklung), aber auch vegetative und sensible Symptome (73).

Im Krankheitsverlauf nehmen auch die mit der L-Dopa-Medikation assoziierten motorischen Fluktuationen zu, die die Alltagsaktivitäten und die Lebensqualität einschränken.

Die Lebenserwartung liegt heutzutage dennoch annähernd im Bereich von gesunden Individuen. Trotzdem sind die Patienten im Mittel 20 Jahre nach Diagnosestellung pflegebedürftig. Eine häufige Todesursache ist die Pneumonie aufgrund einer Aspiration infolge der Schluckstörung (73).

Zwischen der nigrostriatalen Degeneration und der Schwere der motorischen Symptomatik besteht ein linearer Zusammenhang (74). Die wissenschaftliche Meinung, wie lange der Untergang der dopaminergen Zellen dauert, bis 60 % degeneriert sind, geht weit auseinander. Es werden Zahlen zwischen fünf und 40 Jahren angegeben. Klinisch ist es bis zum heutigen Tag nicht sicher möglich, die Diagnose des IPS vor Ausbruch der Symptome zu stellen. Dementsprechend gewinnen Tests und Untersuchungen, die Risikomarker und Frühsymptome erfassen, immer mehr an Bedeutung. Hierzu zählen unter anderem Riechtests, die transkranielle Sonographie und Laboruntersuchungen (75).

Tab. 7. Krankheitsprogression gemäß HY-Stadien im medikamentösen „OFF“ (6)

Transition im HY	Mittlere Zeit seit Krankheitsbeginn (Jahre)	Mittlere Zeit im HY-Stadium (Jahre)	Mittlere jährliche Progressionsrate
II	2,9	2,9	0,34
III	5,5	2,6	0,38
IV	7,5	2,0	0,5
V	9,7	2,2	0,45

1.2.6 Limitationen der gegenwärtig verfügbaren Diagnostik / Ausblick

Nach den aktuellen Empfehlungen erfolgt die Diagnosestellung weiterhin klinisch. Allerdings treten die typischen pathognomonischen Symptome wie Bradykinese, Rigor und posturale Instabilität erst in späteren Phasen der Erkrankung auf und folgen einer langen prämotorischen Krankheitsphase ohne motorische Symptome. In der Frühphase, wenn die motorische Symptomatik gering ausgeprägt ist, kann die Diagnosestellung zusätzlich durch eine Unsicherheit des Untersuchers erschwert werden (76).

Zwar wird durch die Erkrankung die Lebenserwartung der Patienten nicht eingeschränkt, jedoch das „gesunde Leben“ ohne Einschränkungen durch Krankheitssymptome. IPS-Patienten mit Entwicklung einer Parkinson-Demenz sterben oft früher (77).

Zum Zeitpunkt der heute anhand der motorischen Symptome möglichen Diagnosestellung sind bereits mehr als 50% der Neurone der SN degeneriert (78). Derzeit beschränken sich die Therapieansätze bei IPS auf die Behandlung der Symptome.

Erklärtes Ziel der Parkinsonforschung ist die Entwicklung von Therapiemöglichkeiten, die den neuronalen Zelluntergang verhindern und die Progression der Krankheit verlangsamen. Die Ergebnisse zahlreicher Studien sind bis zum jetzigen Zeitpunkt allerdings ernüchternd. Für Nahrungsergänzungsmittel wie Coenzym Q10, Grüntee-Polyphenole und Kreatin sowie Pharmaka wie Rasagilin, Pramipexol und Tocopherol konnte kein sicherer Einfluss auf das Fortschreiten der Erkrankung nachgewiesen werden (70,79,80).

Hoffnung wird in die Entwicklung krankheitsmodifizierender Therapien (DMTs) gelegt, die z.B. auf bestimmte genetische Variationen abzielen. Beispielsweise wird die Wirkung von Ambroxol bei Patienten mit GBA-Mutationen untersucht, sowie der Einsatz LRRK2-kompetitiver Kinase-Inhibitoren (81) und Antisense-Oligonukleotid-Tests (82). Die Initiative "Linked Clinical Trials" hat Arzneimittel deklariert, die sich in anderen Bereichen der Medizin als sicher erwiesen haben und für die genügend Daten vorliegen, um die Durchführung klinischer Studien zu rechtfertigen (83). Beispielsweise scheint ein Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und der Parkinson-Krankheit zu bestehen (84). Exenatide, ein blutzuckersenkendes Medikament zur Behandlung von Diabetes, konnte in einer kleinen randomisierten kontrollierten Studie in Großbritannien vielversprechende Ergebnisse zeigen (85).

Eine ähnliche Entwicklung könnte sich für die neuroprotektiven Effekte von Statinen abzeichnen. Eine randomisierte kontrollierte Studie mit hochdosiertem Simvastatin wird derzeit im Vereinigten Königreich durchgeführt (86). Auf der Grundlage vielversprechender tierexperimenteller Daten laufen zwei Studien, in denen Impfansätze getestet werden (87).

Ein weiteres Ziel der aktuellen Forschung ist eine frühere Diagnosestellung. So könnte die Therapie bereits zu einem Zeitpunkt eingeleitet werden, an dem die Degeneration der nigrostriatalen Neurone noch nicht so weit fortgeschritten ist. Betroffene Patienten suchen in der Regel schon viele Jahre vor der eigentlichen Diagnosestellung aufgrund nicht-motorischer IPS-Symptome häufiger ihren Hausarzt auf, sodass bereits hier Betroffene im Frühstadium erkannt werden könnten (44,88,89). Langfristig könnten so die Lebensqualität und das Outcome der Patienten verbessert werden (77).

1.3 Fragestellung

Die transkranielle Sonographie (TCS) der Substantia nigra (SN) und der Basalganglien hat sich als etabliertes Verfahren in der Diagnostik von Parkinson-Syndromen erwiesen. Jedoch ist die Methode von der Erfahrung des Untersuchers abhängig und setzt eine adäquate technische Ausstattung mit geeigneten Ultraschallsystemen voraus (56). Ein Ziel ist die Etablierung weithin verfügbarer Bildgebungsmodalitäten, insbesondere mittels quantitativer MRT-Sequenzen. Unter diesen gewinnt das Quantitative Suszeptibilitäts-Mapping (QSM) zunehmend an Bedeutung und wird derzeit als vielversprechende Methode zur Differenzialdiagnostik des IPS angesehen (3,90). In Post-mortem-Untersuchungen von Gehirnen Parkinsonerkrankter konnte ein Zusammenhang zwischen dem intrazellulären Eisengehalt und bildmorphometrischen Eisenkonzentrationen in QSM-, SWI- und R2*-Sequenzen gezeigt werden (91). Die hochauflösende Bildgebung ermöglicht die Quantifizierung des Eisengehalts der SN und der Basalganglien und lässt so einen Vergleich mit der sonographisch gemessenen Echogenität der SN und des NL zu.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Messergebnisse der etablierten TCS mit denen des QSM zu vergleichen sowie den Zusammenhang zwischen Befunden der Bildgebung und der Krankheitschwere, dem Krankheitsstadium, der Riechfähigkeit und Eisenstoffwechselparametern zu prüfen. Es soll untersucht werden, ob sich das QSM als objektives MRT-Verfahren in der Diagnostik des IPS eignet und ob die Messwerte einen konstanten oder veränderlichen Marker im Krankheitsverlauf darstellen.

II. Materialien und Methoden

Bei der Studie handelt es sich um eine prospektive klinische Studie. Die Studie wurde am 14.05.2018 bei der Ethikkommission der Universität Rostock unter dem Aktenzeichen A 2018-0085 eingereicht und am 18.05.2018 genehmigt.

2.1 Auswahl der Probanden

Insgesamt wurden 15 Probanden mit klinisch gesichertem IPS in die Studienkohorte eingeschlossen. Die Patienten wurden im Zeitraum von September 2018 bis August 2019 sowohl in der Parkinson-Frühdagnostik-Sprechstunde von Prof. Dr. med. U. Walter, der Parkinson-Sprechstunde von Dr. med. M. Löhle als auch auf den Stationen N3-Nord und N3-Süd der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsmedizin Rostock rekrutiert. Drei Studienteilnehmer durchliefen zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten die MRT und TCS-Untersuchung der SN (zu Beginn der Studie und 9 Monate später). Somit ergeben sich insgesamt 18 zu untersuchende Datenpaare. Einschlusskriterien der vorliegenden Studie waren eine gesicherte IPS-Diagnose gemäß den aktuellen Diagnosekriterien sowie Volljährigkeit. Ausgeschlossen wurden Patienten mit anamnestischem und/oder klinischem Hinweis auf ein atypisches oder sekundäres Parkinson-Syndrom, das Vorliegen eines Diabetes mellitus, einer koronaren Herzerkrankung, einer entzündlichen/autoimmunen Nervenerkrankung und/oder das Vorhandensein von einer Erkrankung, die die Einwilligungsfähigkeit und die Teilnahme beeinträchtigen könnte. Alle Probanden wurden vor Durchführung der Bildgebung und Untersuchungen umfassend aufgeklärt. Eine schriftliche Einverständniserklärung jedes Studienteilnehmers liegt vor.

2.2 Ablauf der Datenerhebung

Jeder Teilnehmer durchlief eine Reihe von klinischen Tests sowie Bildgebungen (TCS, MRT) und beantwortete Fragebögen. Im Folgenden soll auf diese Untersuchungen und Befragungen näher eingegangen werden. Die klinischen Untersuchungen sowie das Ausfüllen der Fragebögen erfolgte entweder im Patientenzimmer oder in einem Untersuchungsraum in ruhiger Umgebung.

2.2.1 Fragebögen

Jeder Proband füllte selbstständig den für die Studie entworfenen Anamnesebogen aus. In diesem wurden neben allgemeinen anamnestischen Daten der Zeitpunkt der Erstsymptomatik, das Datum der Diagnosestellung des IPS, der Zeitpunkt des Beginns einer medikamentösen Therapie, die aktuelle Medikation, die Händigkeit, die Lateralität der Parkinson-Symptomatik und das Auftreten motorischer Fluktuationen wie hypo- und hyperkinetischer Wirkfluktuationen sowie axialer Störungen erfasst. Anschließend wurden mit Hilfe des Untersuchers der RBDSQ und der Patientenfragebogen des MDS-UPDRS beantwortet.

In dem von Stiasny-Kolster et al. entwickelten RBDSQ-Fragebogen zum Schlafverhalten werden unter anderem die Traumphäufigkeit, der Trauminhalt, Bewegungen der Extremitäten im Schlaf, sowie weitere im Schlaf auftretende Erscheinungen wie lautes Sprechen, Schreien, Schimpfen und Gestikulieren erfasst (siehe Abb. 2).

Abb. 2. RBDSQ nach Stiasny-Kolster et al. (92)

1. Ich habe teilweise sehr lebhaft Träume. ja/nein
2. Meine Träume haben des Öfteren aggressiven oder aktionsgeladenen Inhalt. (ja/nein)
3. Die Traum inhalte stimmen meist mit meinem nächtlichen Verhalten überein. (ja/nein)
4. Mir ist bekannt, dass ich meine Arme oder Beine im Schlaf bewege. (ja/nein)
5. Es ist dabei vorgekommen, dass ich meinen Partner oder mich selbst (beinahe) verletzt habe. (ja/nein)
6. Bei mir treten oder traten während des Träumens folgende Erscheinungen auf:
 - 6.1. Laut Sprechen, Schreien, Schimpfen, Lachen (ja/nein)
 - 6.2. Plötzliche Bewegungen der Gliedmaßen, „Kämpfen“ (ja/nein)
 - 6.3. Gesten, Bewegungsabläufe, die im Schlaf sinnlos sind wie z.B. Winken, Salutieren, Mücken verscheuchen, Stürze aus dem Bett (ja/nein)
 - 6.4. Um das Bett herum umgefallene Gegenstände wie z.B. Nachttischlampe, Buch, Brille (ja/nein)
7. Es kommt vor, dass ich durch meine eigenen Bewegungen wach werde. (ja/nein)
8. Nach dem Erwachen kann ich mich an den Inhalt meiner Träume meist gut erinnern. (ja/nein)
9. Mein Schlaf ist häufiger gestört. (ja/nein)
10. Bei mir liegt/lag eine Erkrankung des Nervensystems vor (z.B. Schlaganfall, Gehirnerschütterung, Parkinson, RLS, Narkolepsie, Depression, Epilepsie, entzündliche Erkrankung des Gehirns), welche? (ja/nein)

Bei dem MDS-UPDRS handelt es sich um eine überarbeitete Version des 1987 von Fahn et al. veröffentlichten UPDRS, der von der MDS herausgegeben wurde (93). Der MDS-UPDRS

besteht aus vier Teilen, teilt in fünf Schweregradstufen des Parkinson-Syndroms ein und erfasst sowohl motorische als auch nicht-motorische Symptome. Die Durchführung sollte durch MDS-zertifiziertes Fachpersonal erfolgen (siehe MDS-UPDRS Certificate).

Im Teil I des MDS-UPDRS erfolgt anhand von 13 Fragen die Erfassung des Einflusses der nicht-motorischen Störungen der IPS-Patienten auf ihren Lebensalltag. In Teil II folgt die Erfassung der Einschränkungen durch motorische Störungen. In Teil III wird anhand von 14 Items eine motorische Untersuchung durchgeführt. Gesondert für jede Seite werden mögliche motorische Defizite quantifiziert. Ergänzend werden die aktuelle Parkinsonmedikation, der Zeitpunkt der letzten Einnahme und der funktionelle Status erfasst. In Teil IV erfolgt die Erfassung anamnestischer und objektiver Informationen zu Dyskinesien, motorischen Fluktuationen und zur „OFF“-Dystonie. Anhand der Antworten und Untersuchungsbefunde ergibt sich ein Gesamtscore. Je höher die Punktzahl, desto ausgeprägter ist die motorische und nicht-motorische Beeinträchtigung. Maximal sind 260 Punkte zu erreichen.

Anhand des MDS-UPDRS-Scores erfolgte eine weitere Subtypisierung des Patientenkollektivs in verschiedene motorische Erkrankungs-Typen. Zu diesen Phänotypen zählen der Tremordominanz-Typ (TD), der Subtyp mit posturaler Instabilität und Gangstörung (PIGD) sowie ein Mischbild beider, der Indifferenz-Typ (IT).

Für die Einteilung wurde die Stebbins-Methode verwendet: Einzelne Items des MDS-UPDRS, die sich einem Symptomspektrum zuordnen lassen, wurden dafür zu einem TD- und zu einem PiGD-Subscore summiert. War der Quotient beider durchschnittlichen Punktwerte $\geq 1,15$, wurde der Patient dem TD-Subtyp zugeordnet, bei einem Quotienten $\leq 0,9$ dann dem PiGD-Subtyp. Patienten mit einem Quotienten zwischen 0,9 und 1,15 wurden dem IT-Subtyp zugeordnet. (siehe Tab. 8) (94).

Tab. 8. Motorische Subtypen des IPS (94)

Name des Subtyps	MDS-UPDRS-Item
Tremor-dominant (TD) – 24%	2.10, 3.15 (R, L), 3.16 (R, L), 3.17 (RUE, LUE, RLE, LLE, Lip/Jaw), 3.18
Indifferenz-Typ (IT) – 12%	
Axial-dominant (AxD)	3.1, 3.2, 3.13, 3.14
Appendicular Dominant (ApD)	3.4 (R, L), 3.5 (R, L), 3.6 (R, L), 3.7 (R, L), 3.8 (R, L)
Rigor-dominant (RD)	3.3 (Neck, RUE, LUE, RLE, LLE)
Posturale Instabilität und Gangstörungs-dominant (PIGD) – 64%	2.11, 2.12, 2.13, 3.9, 3.10, 3.11, 3

R: rechts, L: links, UE: Upper Extremity, LE: Lower Extremity

linke Spalte: zugeordneter Subtyp mit entsprechender Prävalenz nach Stebbins et al. (94);
rechte Spalte: Zuordnung der MDS-UPDRS Items

2.2.2 Klinische Untersuchungen

Einteilung der Patienten nach der Hoehn und Yahr – Skala

Die Einteilung aller Patienten erfolgte gemäß der Hoehn und Yahr-Skala (siehe Tab. 3). Der Schweregrad der posturalen Instabilität steht bei dieser Stadieneinteilung im Vordergrund. In Kombination mit anderen motorischen Symptomen kann der Schweregrad der Einschränkung beurteilt werden. Die Ergebnisse der MDS-UPDRS-Untersuchungen können hier ergänzend einfließen. Weitere motorische oder nicht-motorische Symptome werden bei der Einteilung nicht berücksichtigt (95).

ODOFIN™ Sniffin'-Sticks-16-Identifikationstest

Im Anschluss wurde mithilfe des ODOFIN™ Sniffin'-Sticks-16-Identifikationstests der Firma Burghardt Messtechnik die Riechleistung des Patienten ermittelt. Dem Patienten wurden dabei 16 Geruchsstoffe mittels Riechstiften für jeweils drei Sekunden zwei Zentimeter vor beide Nasenlöcher gehalten. Anschließend wurden dem Patienten vier Antwortmöglichkeiten präsentiert, von denen er den erkannten Duftstoff benennen musste. Es gab kein Zeitlimit für die Beantwortung der Fragen. Falls ein Proband unsicher war, konnte die Präsentation der Geruchsstoffe einmalig wiederholt werden. Eine Anosmie liegt vor, wenn weniger als sieben von 16 Antworten richtig waren. Die Ergebnisse wurden schriftlich festgehalten.



Abb. 3 Sniffin'-Sticks-16-Identifikationstest: Testkit mit 16 Geruchsstiften

Tab. 9. Auswahlmöglichkeiten des Sniffin'-Sticks-16-Identifikationstests (96)

1	Orange	Brombeere	Erdbeere	Ananas	9	Knoblauch	Zwiebel	Sauerkraut	Möhren
2	Rauch	Schuhleder	Klebstoff	Gras	10	Zigaretten	Kaffee	Wein	Kerzenrauch
3	Honig	Vanille	Zimt	Schokolade	11	Melone	Pfirsich	Apfel	Orange
4	Schnittlauch	Zwiebel	Fichte	Pfefferminz	12	Senf	Pfeffer	Zimt	Gewürznelke
5	Kokos	Kirsche	Walnuss	Banane	13	Birne	Pflaume	Pfirsich	Ananas
6	Pfirsich	Apfel	Zitrone	Grapefruit	14	Kamille	Himbeere	Rose	Kirsche
7	Gummibär	Lakritz	Kaugummi	Kekse	15	Rum	Anis	Honig	Fichte
8	Terpentin	Gummi	Menthol	Senf	16	Fisch	Brot	Käse	Schinken

2.2.3 Laboruntersuchungen

Am Ende der klinischen Untersuchungen wurde jedem Patienten Blut abgenommen. Das Blut wurde mit Lithium-Heparin und Natrium-Heparin antikoaguliert. Die Werte der Laboranalyse sind in Tab. 10 aufgeführt.

Tab. 10 Untersuchte Laborparameter mit Referenzbereich

Parameter	Coeruloplasmin	Eisen	Ferritin	Transferrin	Transferrin-Sättigung	Kupfer-Gesamt	Freies Kupfer	Zink
Referenzbereich	0,2 - 0,6 g/l	8,1 - 32,6 µmol/l	30-400 µg/l	2 - 3,6 g/l	15 – 45 %	560 - 1110 µg/l	Anteil an Kupfer ges. < 1 %	9,18 - 18,3 µmol/l

2.2.4 Bildgebende Untersuchungen

2.2.4.1 Transkranielle Sonographie

Bei allen Teilnehmern wurde das Mittelhirn mittels transkranieller B-Bild-Sonographie (TCS) durch das präaurikuläre Knochenfenster untersucht. Alle Untersuchungen wurden mit einem hochklassigen Ultraschallsystem (MyLabTwice; Esaote S.p.A.) mit einem 2,5 MHz-Phased-Array-Schallkopf (PA240) durchgeführt. Die verwendeten Systemeinstellungen sind der unten aufgeführten Tab. 11 zu entnehmen.

Die Untersuchungen wurden nach einem standardisierten Schema durchgeführt. Zunächst wurden die Mittelhirnstrukturen in der axialen Ebene dargestellt, anschließend das entsprechende echogene Areal ausgemessen. Zudem wurde mittels digitaler Bildanalyse (Software „B-Mode Assist“, zur Verfügung gestellt von Prof. David Skoloudik, Ostrava) die relative Echointensität der SN sowie des N. lentiformis (NL) bestimmt (siehe Abb. 4). Des Weiteren erfolgte die Messung der Weite des dritten Ventrikels (3V). Zusätzlich wurde die Größe des echogenen Areals der SN digital planimetrisch mit dem Ultraschall-System gemessen.

Die gesamte Ultraschalldiagnostik wurde von U. Walter durchgeführt, um eine hohe Untersuchungs-Reliabilität zu gewährleisten (56). Echogene Areale der SN $< 0.24 \text{ cm}^2$ wurden als normwertig, mit einer Größe größer $\geq 0,3 \text{ cm}^2$ als hyperechogen und dazwischenliegenden Messwerte als moderat hyperechogen eingestuft (56,97).

Tab. 11 Ultraschallsystem-Einstellungen für die TCS

Ultraschallsystem: MyLabTwice; Esaote S.p.A.	
View	3
Size of Aperture	89°
Dynamic Range	6
Dynamic Compression	2
Persist	7
Enhance	3
Density	2
Focuses	1
SView	off
Colorize	0
Graymap	5

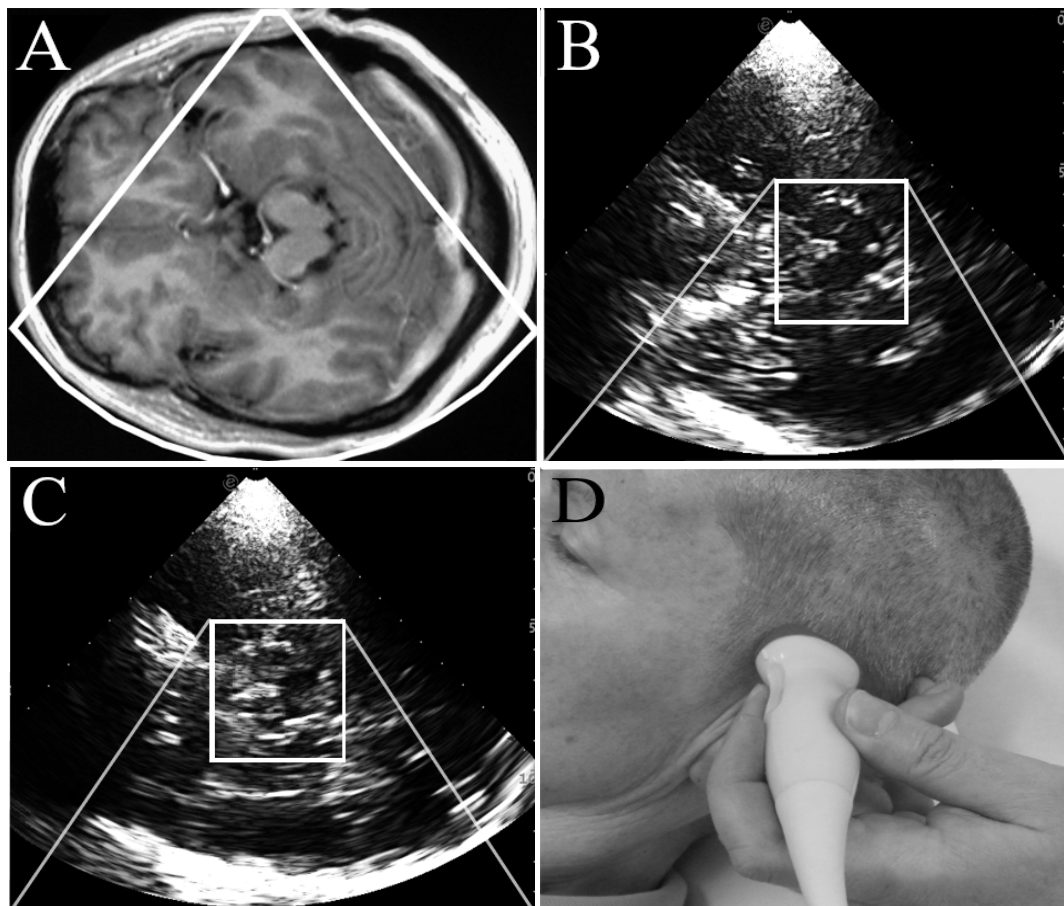


Abb. 4 Transkranielle Sonographie der Substantia nigra modifiziert nach (98)
(A) axialer Mittelhirnschnitt im MRT; B) axialer TCS-Scan des Mittelhirns
mit normal echogener SN; C) axialer TCS-Scan des Mittelhirns mit hyperechogener SN;
D) Schallkopfposition am präaurikulären Fenster

2.2.4.2 Magnetresonanztomographie

Bei alle Studienteilnehmern erfolgte ein natives 3-Tesla MRT des Kopfes (einschließlich MR-Spektroskopie) nach dem Protokoll der FAIRPARKII-Studie mit Siemens Skyra Fit 3T Scanner (MAGNETOM Skyra Fit, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) 32-Kanal-Kopfspule und 1 mm Schichtdicke (45). Das Studienprotokoll beinhaltet eine 3D-Multigradienten-Echo-Sequenz (mGRE), die als Grundlage zur QSM-Berechnung und der weiteren Analyse dient. Die Sequenzparameter können Tab. 12 entnommen werden.

Tab. 12 Sequenzparameter MRT

Sequenz	3D Multigradienten Echo
MR Scanner	Siemens Skyra Fit 3T
Acquisition plane	Sagittal
Slice thickness (mm)	1
Number of slices	160
Field of View (mm)	256 x 256
Repetitiontime (ms)	54
Echoes	6
Echo times (ms)	4.22, 9.47, 14.73, 19.98, 25.24, 30.50
Flip Angle (°)	15

2.2.4.3 Quantitatives Suszeptibilitäts-Mapping

Für die Auswertung der Daten, insbesondere für die Quantifizierung des Eisengehalts in den zu untersuchenden Mittelhirnstrukturen, wurde das Quantitative Suszeptibilitäts-Mapping (QSM) verwendet. Die QSM-Maps wurden ähnlich dem Auswerteprotokoll von Kuchinsky et al. 2023 aus den mGRE-Sequenzen mithilfe der MATLAB-basierten MEDI-Toolbox (morphological-enabled dipole inversion) rekonstruiert und anschließend voxelbasiert auf Region-of-Interest- (ROI-) Niveau ausgewertet (99) (siehe Abb. 5, 6 und 7).

Die MEDI-Toolbox des Cornell MRI Research Lab ist eine in MATLAB (MATLAB R2018b, The MathWorks Inc, Natick, Massachusetts, USA) integrierte Sammlung von Bildverarbeitungsalgorithmen und -werkzeugen, welche zur Verbesserung der Bildauswertung medizinischer MRT- und CT-Datensätze entwickelt wurde. Insbesondere ermöglicht sie die Segmentierung, Registrierung, Quantifizierung und Klassifizierung der Bilder (100).

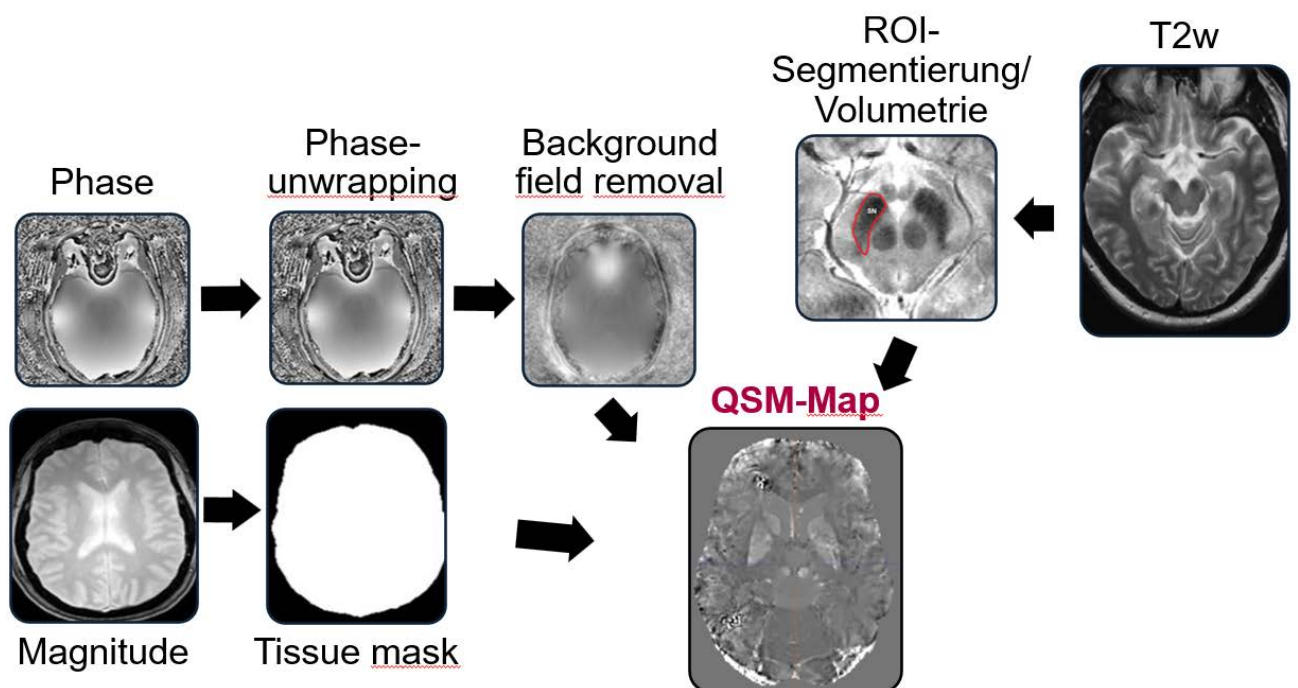


Abb. 5 QSM-Berechnung mit der MEDI-Pipeline und ROI-Segmentierung modifiziert nach (90)

2.2.4.4 QSM-Rekonstruktion

Die QSM-Rekonstruktion (siehe Abb. 5) mithilfe der MEDI-Toolbox umfasst mehrere Schritte, die im Folgenden näher erläutert werden:

1. Erstellen einer Tissue-Maske

Für die QSM-Berechnung muss eine Maske erstellt werden, die nur die Region of Interest (ROI) beinhaltet und störende Bereiche wie zum Beispiel artefaktanfällige Gewebeübergänge ausgrenzt.

2. Phase unwrapping

Das Signal der Gradientenechosequenz erkennt nur Phasenwerte zwischen $-\pi$ und π . Da der QSM-Algorithmus zur Optimierung der Bildqualität Phasenwerte zwischen -2π und 2π für den Rekonstruktionsprozess benötigt, wird daher eine Phasenentzerrung mittels Laplace-basierem Entzerrungsalgorithmus notwendig. Bei Verwendung eines zu kleinen Bereichs mit zu wenig Abtastungen entstehen ansonsten sogenannte Aliasing-Artefakte (90).

3. Background field removal

Mit der vorher erstellten Maske und der Funktion „PDF“ (projection onto dipole fields) wird jetzt das unerwünschte Hintergrund-Areal entfernt.

4. Field-to-susceptibility inversion

Eine entscheidende Hürde der QSM-Rekonstruktion ist die korrekte Lösung eines inversen, mathematischen Problems: Mehrere unterschiedliche Suszeptibilitätsverteilungen können auf identischen, zugrundeliegenden magnetischen Frequenzkarten basieren. Der Algorithmus muss dann in der Lage sein, eine physikalisch sinnvolle Lösung herauszufiltern.

In unserer Arbeit haben wir die von Liu et al. entwickelte „morphology-enabled dipole inversion“-Funktion der (MEDI)-Toolbox verwendet (101). In der Literatur werden allerdings auch andere Methoden mit entsprechenden Vor- und Nachteilen beschrieben, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll (90).

5. Anpassung an den Rostocker Datensatz

Der Algorithmus und die entsprechenden Auswertungsparameter der MEDI-Toolbox wurden anhand bereitgestellter Probedatensätze getestet und an unsere spezifischen Bildmerkmale angepasst. Die Parameter "lambda", "lambda_csf", "edge" und "smv" wurden in verschiedenen Abstufungen getestet, um die Bildqualität zu optimieren. Anschließend wurde die Einstellung ausgewählt, die die geringste Anzahl an Artefakten aufwies und die beste Auflösung für

die Auswertung der QSM ergab. Eine subjektive Bewertung der Bildqualität wurde dabei berücksichtigt (siehe Tab. 13).

Tab. 13 Parameter des QSM-Algorithmus

Parameter	Lambda	lambda_csf	edge	smv
verwendete Werte	1000	100	0,9	3

Die optionalen Funktionen iFreq und iField correction wurden aktiviert, um eine bessere Bildqualität durch eine höhere Signal-to-Noise-Ratio (SNR) zu erreichen. Zudem wurde eine Codeanpassung in Form einer "For-Schleife" implementiert, die nach jeder durchgeführten QSM-Berechnung mit dem nächsten Datensatz beginnt. Für die Berechnung wurden die Computer des Rostocker Imaging Labs (Rechenzentrum des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Kinder- und Neuroradiologie der Universitätsmedizin Rostock) genutzt.

6. Image segmentation

Nach der QSM-Rekonstruktion wird die entstandene QSM-Karte auf Region/Volume of Interest Niveau ausgemessen. Dafür erfolgt vorab die ROI-Segmentierung in hochaufgelösten 3D-T2 Sequenzen (siehe Abb. 5 und Kapitel Bildauswertung).

```

1  % qsm_script_luyken
2  folders=dir('G:\Luyken_CoEN_Fairpark\Daten\Auswertung2\');
3  for i=3:length(folders)
4  % DicomFolder='G:\Luyken_CoEN_Fairpark\Test\Prob32_2\Prob32_2 Phase+Mag'
5  DicomFolder=[folders(i).folder,'\ ', folders(i).name];
6  steps = {'data', 'magnitude', 'mask', 'fieldmap', 'unwrapping', 'fieldremoval', 'qsm'};
7
8  % Data
9  [iField, voxel_size, matrix_size, CF, delta_TE, TE, B0_dir, files]=Read_DICOM(DicomFolder);
10
11 % magnitude step
12 iMag = sqrt(sum(abs(iField).^2,4));
13
14 % mask step : skull stripping
15 Mask = BET(iMag, matrix_size, voxel_size);
16
17 % Remove echo-to-echo phase inconsistencies in readout phase corected complex data
18 [iField] = iField_correction(iField, voxel_size, Mask);
19
20 % Estimate the frequency offset in each of the voxel using a complex fitting
21 [iFreq_raw, N_std] = Fit_ppm_complex(iField);
22
23 % removing large fringe lines
24 iFreq = unwrapLaplacian(iFreq_raw, matrix_size, voxel_size);
25
26 % Backgrounds Field Removal step
27 RDF = PDF(iFreq, N_std, Mask, matrix_size, voxel_size, B0_dir);
28 R2s = arlo(TE, abs(iField));
29 Mask_CSF = extract_CSF(R2s, Mask, voxel_size);
30
31 save RDF.mat RDF iFreq iFreq_raw iMag N_std Mask matrix_size...
32     voxel_size delta_TE CF B0_dir Mask_CSF;
33
34 % qsm step
35 QSM = MEDI_L1('lambda',1000,'lambda_CSF',100,'edge',0.9,'smv',3);
36
37 % directory
38 Dicomoutput=['G:\Luyken_CoEN_Fairpark\Daten\QSM Final\ ', folders(i).name];
39 Write_DICOM(QSM, files, Dicomoutput);

```

Abb. 6 MATLAB basierte QSM-Berechnung

2.2.4.5 Bildauswertung

Für die weitere Bildanalyse wurde die im Krankenhausinformationssystem (KIS) hinterlegte Bildanalysesoftware JiveX (VISUS Technology Transfer GmbH, Deutschland) verwendet. Hierfür wurden in den entsprechenden T2-Bilddatensätzen die ROIs vom Autor dieser Arbeit eingezeichnet und dann über die rekonstruierten QSM-Datensätze zur weiteren Auswertung gelegt. Als ROIs wurden die folgenden tiefen Hirnregionen jeweils rechts und links manuell markiert: Substantia nigra, Nucleus lentiformis und Nucleus caudatus.

JiveX berechnet aus zweidimensionalen ROIs dreidimensionale Volumes of Interest (VOI) und misst den mittleren Grauwert mit Standardabweichung. Zusätzlich wurden der Hintergrundgrauwert sowie der QSM-Wert im Liquorraum (Vorderhorn des Seitenventrikels) aller Datensätze erfasst, um eine vergleichbare Bildinterpretation zu gewährleisten.

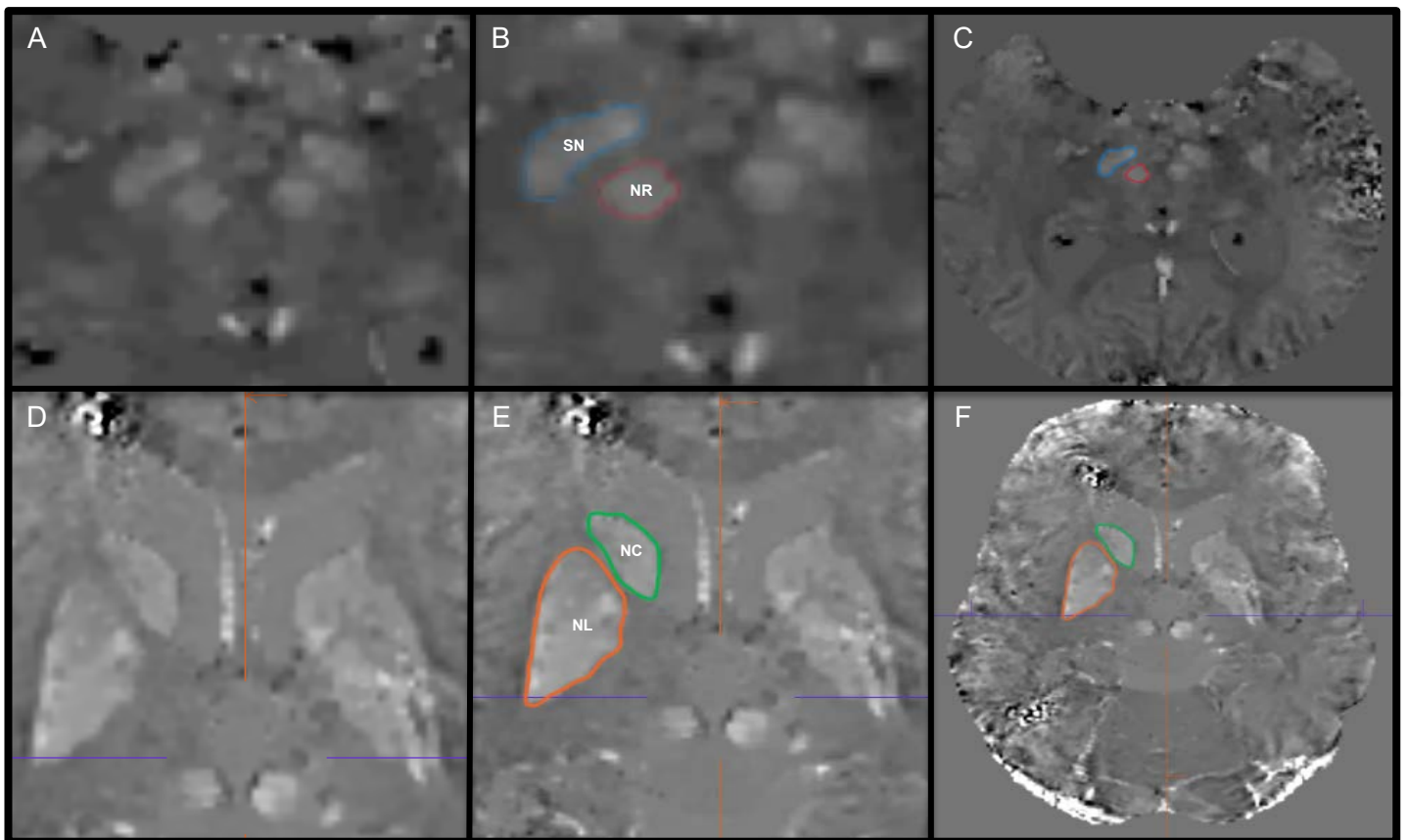


Abb. 7 Region of Interests im QSM

a) - f) markierte Mittelhirnstrukturen in den QSM-Karten; Substantia nigra (SN), Nucleus ruber (NR); Nucleus caudatus (NCL); Nucleus lentiformis (NL)

2.3 Studiendesign und statistische Analyse

Bei dieser Studie handelt es sich um eine prospektive Analyse klinischer, hirnschallgraphischer, laborchemischer und bildmorphometrischer Daten einer Stichprobe von Patienten mit gesichertem IPS. Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mithilfe des Statistikprogramms SPSS (Version 26; Fa. IBM, New York, USA) und Microsoft Excel (Version 16, Fa. Microsoft, Redmond, USA). Die Normalverteilung der Parameter wurde mit dem Shapiro-Wilks-Test überprüft. Bei gegebener Normalverteilung wurden das arithmetische Mittel, die Standardabweichung sowie Minimum und Maximum berechnet. Für nichtnormalverteilte Daten wurden der Median sowie der Quartilabstand und die Spannweite verwendet.

Es erfolgten Korrelationsanalysen zur zweiseitigen Testung der Zusammenhänge zwischen der QSM, der Echogenität des Mittelhirns und weiterer erhobener klinischer Parameter. Anhand des Pearson-Korrelationskoeffizienten (r) können die Stärke und Richtung der Korrelation sowie deren Aussagekraft durch die Irrtumswahrscheinlichkeit (p) beurteilt werden. Ein p -Wert von $< 0,05$ wurde zuvor als statistisch signifikant festgelegt.

Bei nichtnormalverteilten Parametern erfolgte die Testung mittels Spearman-Korrelation.

Da für die sekundären Korrelationsanalysen acht klinische (Alter, Dauer der motorischen Symptome, Werte auf UPDRS Teil III, BDI, MoCA, NMSS, RBDSQ und SS-16) und acht Laborvariablen getestet wurden, erfolgte eine Bonferroni-Korrektur für Mehrfachvergleiche mit einem Signifikanzniveau $p \leq 0,003$.

III. Ergebnisse

3.1 Patienten

3.1.1 Demographische und anamnestische Daten

In die Studie eingeschlossen wurden 15 Patienten, davon elf Männer und vier Frauen. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Datenerhebung lag bei 71,4 Jahren (Min. – Max. 56,2 – 85,6). Die durchschnittliche Zeit seit Beginn der Erstsymptomatik betrug 7,2 Jahre (0,8 – 19,7; $\pm 6,39$); die Zeit seit Diagnosestellung betrug durchschnittlich 6,2 Jahre (0,7 – 19,5; $\pm 5,7$). 13 der 15 Patienten (87,7 %) waren Rechtshänder, ein Patient (6,7 %) Linkshänder sowie ein Patient (6,7 %) beidhändig. Zehn der 15 Patienten (66,7 %) befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung unter dopaminergem medikamentöser Therapie. Die durchschnittliche Zeit seit Beginn der Medikation betrug 8,6 Jahre (1,4 – 19,5; $\pm 5,67$). Alle dieser 10 Patienten wurden mit L-Dopa therapiert. Fünf Patienten erhielten zusätzlich retardiertes L-Dopa sowie drei Patienten MAO-B-Hemmer, zwei Patienten COMT-Hemmer.

Tab. 14 Demographische Studiendaten

n = 15	Mittelwert $\pm$ SD	Min.	Max.
Alter (Jahre)	$\bar{X}$ 71,4 ($\pm 7,3$)	56	85
Geschlechterverteilung	11 ♂, 4 ♀		
UDPRS-III-Score	$\bar{X}$ 33,3 ($\pm 13,1$)	19	71
Hoehn und Yahr-Stadium	$\bar{X}$ 2,5 ($\pm 0,7$)	2	4
Anzahl unter L-Dopa Therapie	10 (67%)		
Tägl. L-Dopa Äquivalenzdosis (mg)	$\bar{X}$ 459 (± 440)	0	1325
Mittlere Krankheitsdauer (Jahre)	$\bar{X}$ 6,1 ($\pm 5,6$)	0,8	19,7
RBDSQ-Score ¹	$\bar{X}$ 6,7 ($\pm 3,7$)	1	13
BDI-Score ²	$\bar{X}$ 11,1 ($\pm 9,1$)	0	35
NMSQ-Score ³	$\bar{X}$ 10,9 ($\pm 6,1$)	0	164
Sniffin' Sticks 16-Score	$\bar{X}$ 5,6 ($\pm 3,6$)	0	12
MOCA-Score ⁴	$\bar{X}$ 23,6 ($\pm 3,0$)	19	29

(1) REM-Sleep-Behavior-Disorder-Screening-Questionnaire, (2) Beck-Depressions-Inventar, (3) Non-Motor Symptoms Questionnaire, (4) Montreal-Cognitive-Assessment-Test

3.1.2 Neurologische Untersuchungsbefunde und Fragebögen

3.1.2.1 REM-Schlaf-Verhaltensstörung-Questionnaire

In der Auswertung des RBDSQ erreichten die Teilnehmer durchschnittlich einen Punktwert von 11,13 Punkten (0 – 35; $\pm$ 9,28). Zehn der 15 Probanden erzielten einen Wert $\geq$ 5. Nach der alternativen Auswertung von Halsband et al. (102), in der ausschließlich der RBDSQ-Subscore Questionnaire 6 (Q6) bewertet wird, wiesen elf von 15 Probanden den Cut-Off $\geq$ 1 (0 – 4; $\pm$ 1,45) auf und erfüllten somit das Kriterium einer wahrscheinlichen REM-Schlaf-Verhaltensstörung.

3.1.2.2 MDS-UPDRS

Die Ergebnisse der MDS-UPDRS-Scores und der Hoehn-und-Yahr-Klassifikation können Tab. 15 und Abb. 8 entnommen werden. Im motorischen Teil des Fragebogens (MDS-UPDRS III) erreichten die Probanden im Schnitt 64,33 Punkte (19 – 71; $\pm$ 13,06). Das mittlere HY-Stadium lag bei 2,53 (2 – 4; $\pm$ 0,74).

Tab. 15 Ergebnisse der Patientenstudie (MDS-UPDRS und HY-Stadien)

MDS-UPDRS	Score	Score-Bereich
Teil I	$\bar{X}$ 11,6 (1 - 27; $\pm$ 7,3)	0 - 52 ($\leq$ 4=mild; $\geq$ 22=schwer)
Teil II	$\bar{X}$ 16,1 (5 - 28; $\pm$ 6,2)	0 - 52 ($\leq$ 12=mild; $\geq$ 30=schwer)
Teil III	$\bar{X}$ 33,3 (19 - 71; $\pm$ 13,1)	0 - 132 ($\leq$ 32=mild; $\geq$ 59=schwer)
Teil IV	$\bar{X}$ 3 (0 - 16; $\pm$ 4,9)	0 - 24 ($\leq$ 4=mild; $\geq$ 13=schwer)
UPDRS Gesamt	$\bar{X}$ 64,3 (33 - 126; $\pm$ 23,2)	0 - 260
HY-Stadium	$\bar{X}$ 2,5 (2 - 4; $\pm$ 0,7)	5

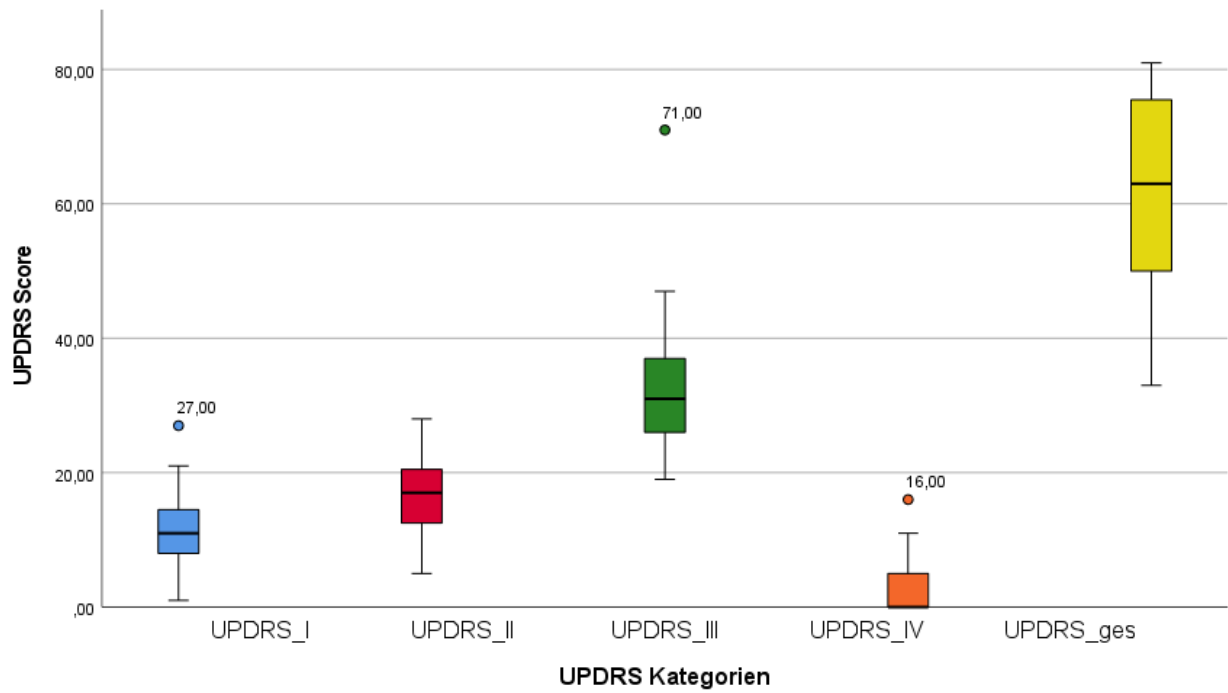


Abb. 8 UPDRS-Scores

3.1.2.3 Seitenbetonung

Acht Studienteilnehmer (53,3 %) wiesen eine symptomatische Betonung der rechten Seite und fünf Studienteilnehmer (33,3 %) der linken Seite auf. Bei zwei Patienten (13,3 %) lag keine Seitenbetonung vor.

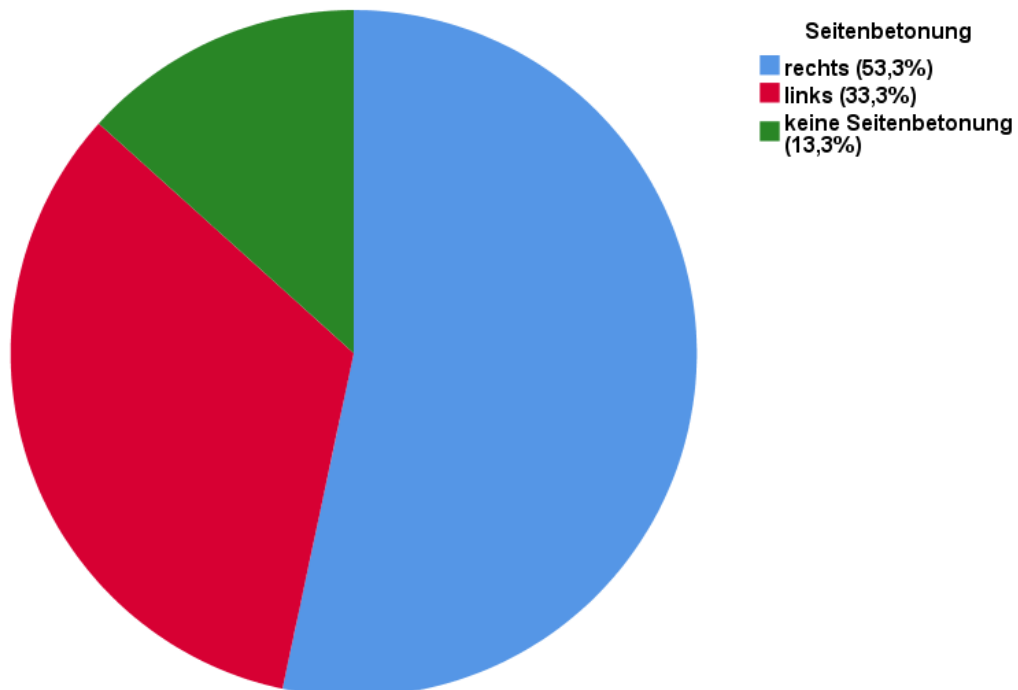


Abb. 9 Seitenbeteiligung

3.1.2.4 Levodopa-Äquivalenzdosis

Fünf von 15 Patienten nahmen zum Zeitpunkt der Datenhebung keine dopaminerge Medikation ein. Die Therapie der restlichen zehn Patienten kann der unten abgebildeten Tab. 16 entnommen werden. Keiner der Probanden wurde mittels perkutaner transjejunaler Duodopa oder subkutaner Apomorphinpumpe behandelt oder besaß zum Untersuchungszeitpunkt einen stereotaktisch implantierten Hirnschrittmacher.

Die zehn Patienten mit Levodopa oder äquivalenter Medikation erreichten eine durchschnittliche tägliche Levodopa-Äquivalenzdosis (LEDD) von 463,57 mg (0 – 1325 mg; $\pm$ 448,1 mg). Zur Berechnung der Äquivalenzdosis wurde der Levodopadosis-Rechner von parkinsonmeasurements.org verwendet (103).

Tab. 16 Medikation zur Behandlung der Parkinson-Symptomatik

Medikation	n
L-Dopa	10 (66,7 %)
L-Dopa retardiert	5 (33,3 %)
MAO-B-Hemmer	3 (20 %)
Dopaminagonist	4 (26,7 %)
COMT-Hemmer	2 (13,3 %)
Anticholinergika	0 (0 %)
NMDA-Agonist	0 (0 %)
Tägl. Levodopa-Äquivalenzdosis [mg]	Ø 459 ($\pm$ 440)

3.1.2.5 Stebbins-Typisierung

Unter den Teilnehmern konnten neun von 15 dem motorischen PIGD-Subtyp zugeordnet werden. Vier Probanden wurden dem Tremordominanz-Typ (TD) und zwei dem Indifferenz-Typ (IT) zugeteilt.

3.1.3 Riechtest

Beim Sniffin'-Sticks-16-Identifikationstest benannten die Patienten durchschnittlich 5,6 der 16 Geruchsstoffe korrekt. Der kleinste Wert lag bei 0/16, der höchste bei 12/16. Die Standardabweichung liegt bei 3,62.

3.1.4 Labor

Der Coeruloplasmin-Wert lag im Durchschnitt bei 0,31 g/l. Die durchschnittlichen Serumeisenwerte betrugen 13,11 µmol/l. Der Ferritinwert lag im Durchschnitt bei 194,38 µg/l. Der durchschnittliche Transferrinspiegel lag bei 2,45 g/l. Die durchschnittliche Transferrin-Sättigung betrug 22,47 %. Der durchschnittliche Kupfergesamtspiegel wies mit 1003,07 µg/l eine normale Konzentration auf, die innerhalb des Referenzbereichs liegt. Der Anteil des freien Kupfers betrug im Durchschnitt 36,07 %, wobei < 1 % als Referenzwert für den Anteil an Gesamtkupfer gilt. Die Zinkanalyse ergab durchschnittliche Werte von 9,55 µmol/l. Insgesamt lagen bis auf den Anteil des freien Kupfers alle Serumparameter im Referenzbereich. Die Ergebnisse der laborchemischen Untersuchungen können Tab. 17 entnommen werden.

Tab. 17 Ergebnisse der laborchemischen Untersuchungen

Parameter	Referenzbereich	Mittelwert ± SD, Min. - Max.
Serumeisen [µmol/l]	8,1 - 32,6	Ø 13,1 (3,8 - 21,8 ± 5,5)
Transferrin [g/l]	2 - 3,6	Ø 2,45 (1,7 - 3,6 ± 0,5)
Transferrin-Sättigung [%]	15 - 45	Ø 22,5 (8,9 - 44,2 ± 10,9)
Ferritin [µg/l]	30 - 400	Ø 194 (14 - 465,00 ± 132)
Kupfer gesamt [µg/l]	560 - 1110	Ø 1003 (600 - 1648 ± 251)
Freies Kupfer [%]	Anteil an Kupfer ges. < 1 %	Ø 36,1 (6,4 - 210 ± 57,1)
Coeruloplasmin [g/l]	0,2 - 0,6	Ø 0,31 (0,24 - 0,42 ± 0,05)
Zink [µmol/l]	9,18 - 18,3	Ø 9,55 (4,96 - 19,40 ± 3,74)

3.1.5 Transkranielle Sonographie

Substantia-nigra-Echogenität

Bei 10 Patienten (67%) wurde in der planimetrischen Ausmessung der Substantia nigra entweder einseitig oder beidseitig ein ausgeprägt hyperechogenes Areal $\geq 0,30 \text{ cm}^2$, bei vier weiteren Patienten (27%) ein moderat hyperechogenes Areal $> 0,24 \text{ cm}^2 - < 0,30 \text{ cm}^2$ ermittelt. Nur ein Patient zeigte in der transkraniellen Sonographie beidseits normwertige Echogenitäten $\leq 0,24 \text{ cm}^2$. Weitere Ergebnisse der planimetrischen Untersuchung können Tab. 18 entnommen werden.

Die Echogenität des NC und NL wurde mithilfe einer visuellen, semiquantitativen Skala [1 – normal, 2 – moderat erhöht, 3 – deutlich erhöht] eingeteilt und in Tab. 18 mit Median und Interquartilbereich angegeben.

Der durchschnittliche Echointensitätsindex der SN, ermittelt in der digitalen Bildanalyse mit der Software „B-mode Assist“, lag in der Probandengruppe auf der rechten Seite bei $40,67 \pm 8,07$ und auf der linken Seite bei $42,07 \pm 5,98$.

Tab. 18 Ergebnisse der planimetrischen Untersuchungen

Planimetrie	Rechts	Links
Substantia nigra [cm^2]	$\bar{0},26$ (0,14 - 0,44; $\pm 0,10$)	$\bar{0},31$ (0,18 - 0,46; $\pm 0,08$)
Nucleus caudatus [visuelle Skala 1 - 3*]	Median 1 (1 - 3, IQR 0)	Median 1 (1 - 3, IQR 0)
Nucleus lentiformis [visuelle Skala 1 - 3*]	Median 1 (1 - 3, IQR 0)	Median 1 (1 - 3, IQR 2)

*(1) normal, (2) moderat erhöht, (3) deutlich erhöht

Tab. 19 Ergebnisse Relativer Echointensitätsindex

Echointensitätsindex	Rechts	Links
Substantia nigra	$\bar{40},7$ (30,2 - 55,7; $\pm 8,07$)	$\bar{42}$ (31 - 56,2; $\pm 5,98$)
Nucleus caudatus	$\bar{85},9$ (41,4 - 164; $\pm 33,7$)	$\bar{100}$ (44,2 - 213; ± 46)
Nucleus lentiformis	$\bar{118}$ (63,1 - 307; ± 56)	$\bar{134}$ (65,7 - 268; $\pm 56,2$)

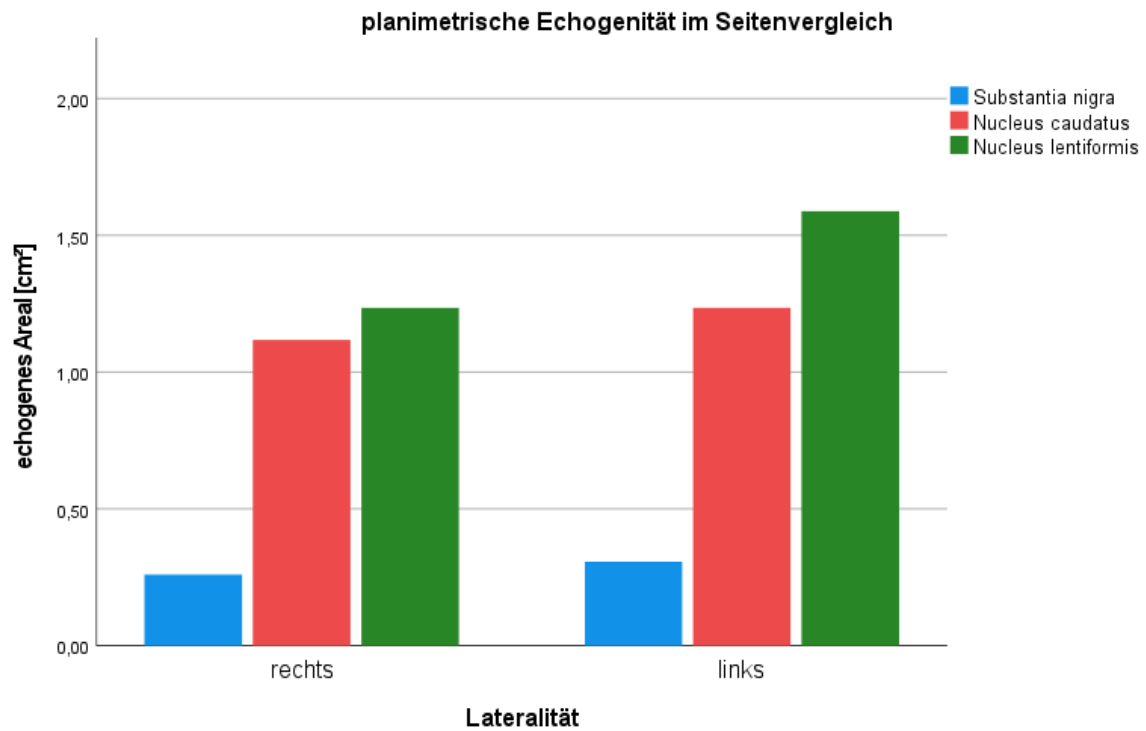


Abb. 10 Ergebnisse der planimetrischen Untersuchungen

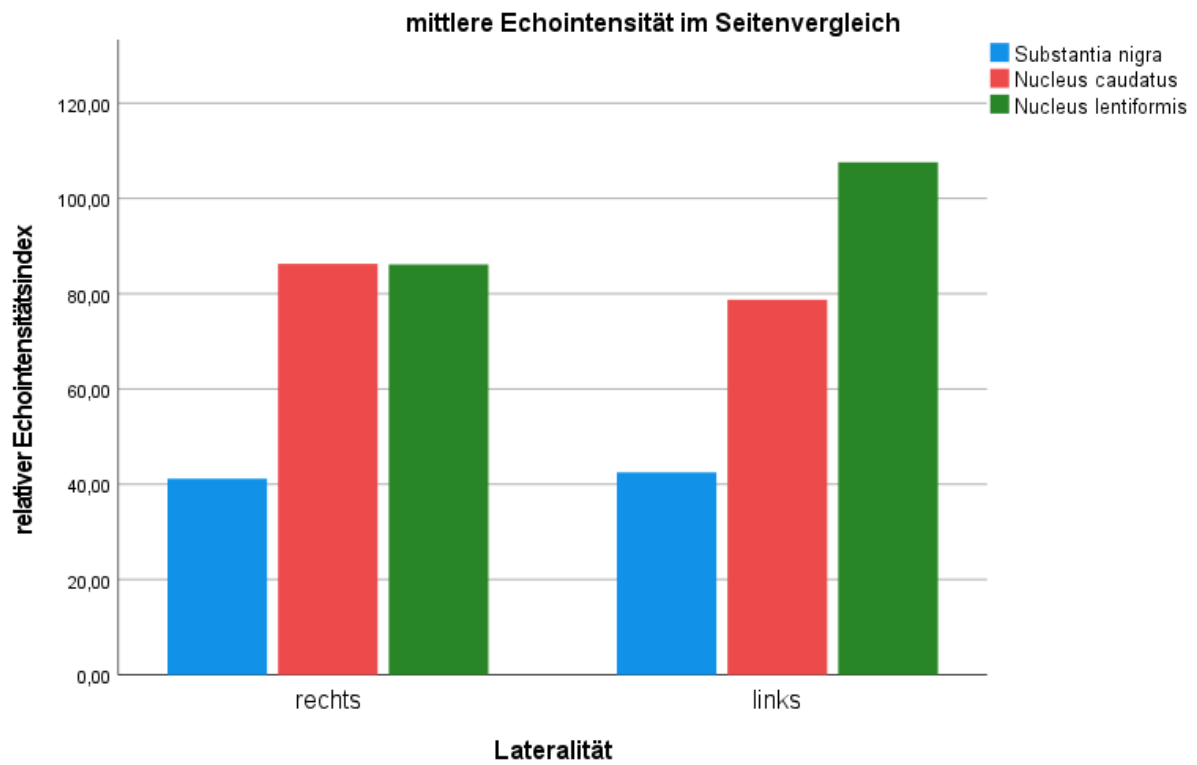


Abb. 11 mittlere Echointensität im Seitenvergleich

3.1.6 Quantitatives Suszeptibilitäts Mapping

Bei der quantitativen Suszeptibilitätsmessung der Substantia nigra (SN-QSM) im MRT lag der mittlere relative Grauwert auf der rechten Seite bei 60,20 (23,41 – 107,61; $\pm$ 24,90) sowie auf der linken Seite bei 56,26 (15,08 – 90,27; $\pm$ 21,01). Weitere Messwerte können Tab. 20 entnommen werden. Bei jeder Suszeptibilitäts-Karte wurde zusätzlich der Hintergrundgrauwert 0,17 (- 0,78 – 0,68; $\pm$ 0,37) im Liquorraum mittels ROI im Vorderhorn des Seitenventrikels ermittelt und daraus der resultierende absolute QSM-Wert errechnet (104).

Tab. 20 Ergebnisse der quantitativen Suszeptibilitätsmessung im MRT

Grauwert	Rechts	Links
CSF	$\bar{X}$ - 0,17 (- 0,78 – 0,68; $\pm$ 0,37)	
Substantia nigra	$\bar{X}$ 60,2 (23,4 – 108; $\pm$ 24,9)	$\bar{X}$ 56,3 (15,1 – 90,3; $\pm$ 21)
Nucleus caudatus	$\bar{X}$ 27,7 (12,3 – 52,7; $\pm$ 10,4)	$\bar{X}$ 42,9 (13 – 73,3; $\pm$ 15,2)
Nucleus lentiformis	$\bar{X}$ 41,5 (14,3 – 74,4; $\pm$ 18)	$\bar{X}$ 42,2 (4,94 – 81,9; $\pm$ 21,7)

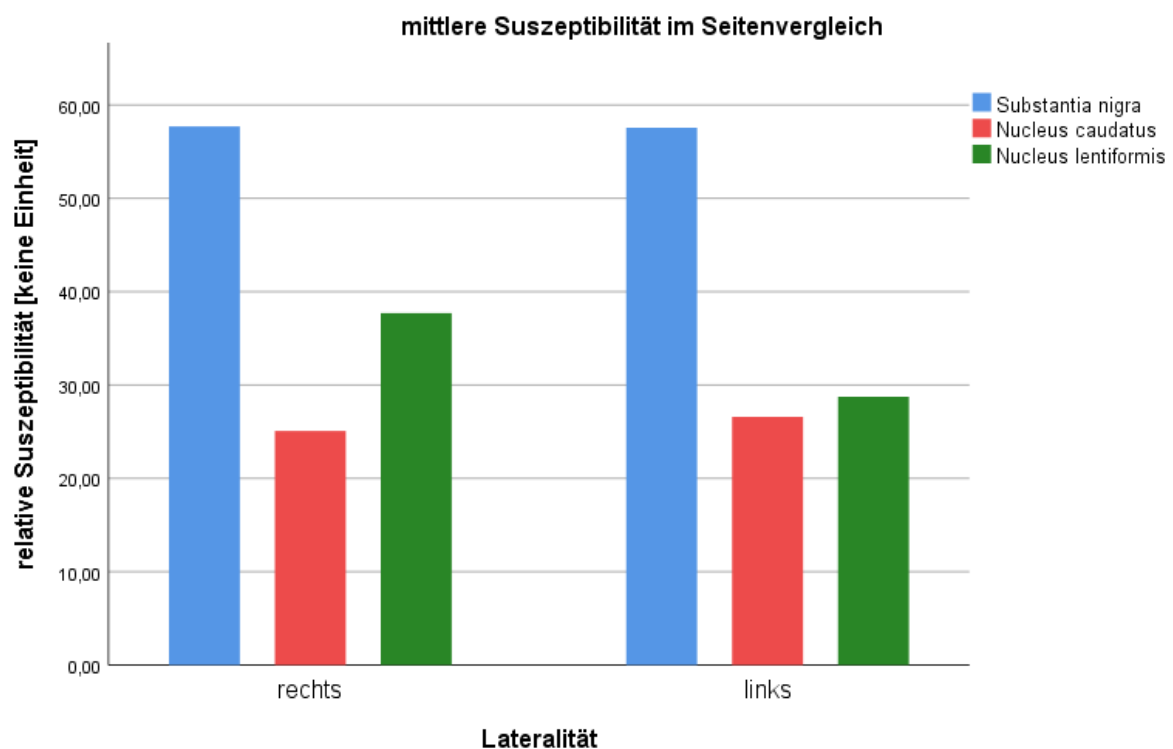


Abb. 12 quantitative Suszeptibilitätsmessung im MRT

3.2 Korrelationsanalysen

Die planimetrischen Messungen der echogenen Fläche der SN korrelieren mit den digitalisierten Echointensitätsmessungen (Pearson-Korrelation, $r=0,72$, $p<0,001^{**}$).

Die Messergebnisse des SN-QSM korrelieren hochsignifikant mit den Messwerten der etablierten TCS der SN (Pearson-Korrelation, $r = 0,78$, $p < 0,001^{**}$; $r = 0,53$, $p = 0,001^{**}$).

Interessanterweise sehen wir einen besseren Zusammenhang zwischen dem SN-QSM und der sonographischen Echointensitätsmessung (digitale Bildanalyse) als dem SN-QSM und der visuell-planimetrischen Echogenitätsmessung ($r = 0,78^{**}$ vs. $r = 0,53^{**}$).

Bei der Korrelationsanalyse der QSM-Messungen des NC und NL mit der Echogenität und mit der Echointensität in der TCS konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Weitere Ergebnisse können Tab. 23 und Tab. 24 entnommen werden.

Laborchemisch zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem SN-QSM und der Transferrinsättigung (Pearson-Korrelation, $r = 0,78$, $p < 0,001^{**}$) sowie den Serumeisenspiegeln (Spearman-Korrelation, $r = 0,69$, $p = 0,004^{*}$) allerdings mit keinen weiteren Serumparametern (siehe Tab. 24). Zwischen der TCS (sowohl Planimetrie als auch Echointensität) und den Serumparametern zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang.

Weder SN-QSM noch die sonographisch ermittelte SN-Echogenität korrelieren mit allgemeinen Merkmalen wie dem Alter oder typischen Ausprägungen der PK (Erkrankungsdauer, Thera piedauer, Levodopadosis oder dem Ausmaß der motorischen Beeinträchtigung im UPDRSIII oder im Hoehn und Yahr. Speziell konnte kein Zusammenhang zwischen dem SN-QSM und einzelnen lateralisierten UPDRS-III-Items nachgewiesen werden (Spearman Test, jeweils, $p > 0.05$).

Ebenso zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem SN-QSM und dem Ausmaß der nicht-motorischen Symptome wie Depression (BDI), kognitive Störungen (MOCA), Verdauungsstörungen (ROME III), Riechstörungen (SS16) oder REM-Schlafverhaltensstörungen (RBDSQ).

3.2.1 Quantitative Suszeptibilität vs Hirnparenchymsonographie

Tab. 21 Substantia nigra: Korrelation von QSM mit Echointensität und Planimetrie

		Korrelation (Pearsons r)	Signifikanz
SN-QSM	SN-Echointensität	0,72**	< 0,001
SN-QSM	SN-Planimetrie	0,53**	0,001
SN-Echointensität	SN-Planimetrie	0,73**	< 0,001

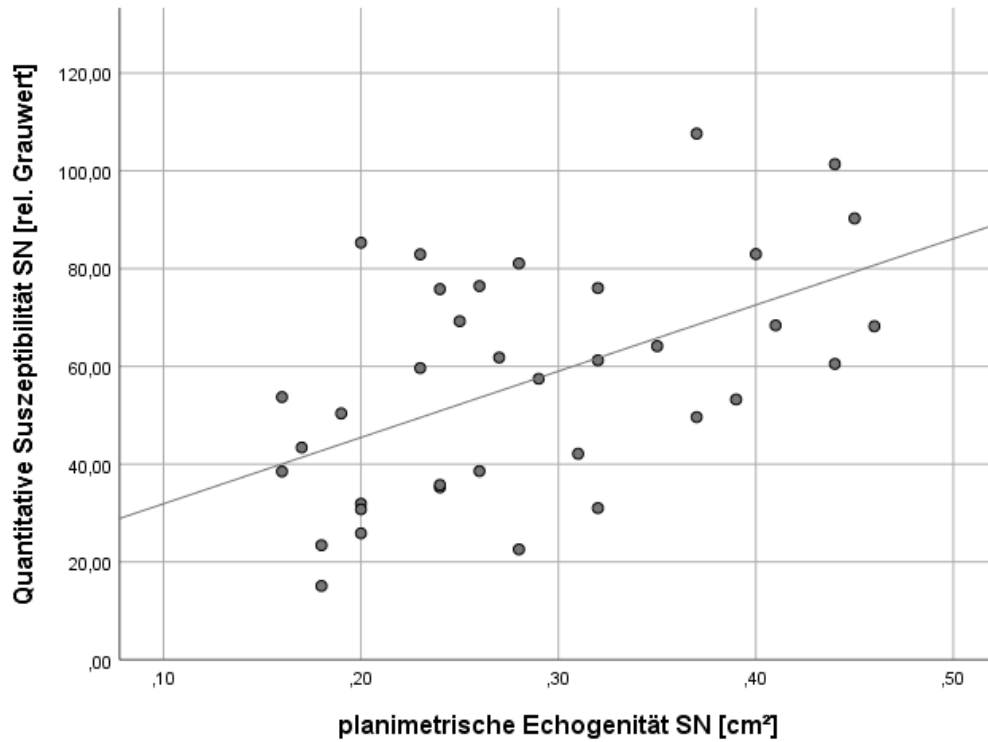


Abb. 13 Korrelation QSM SN vs. Planimetrie SN

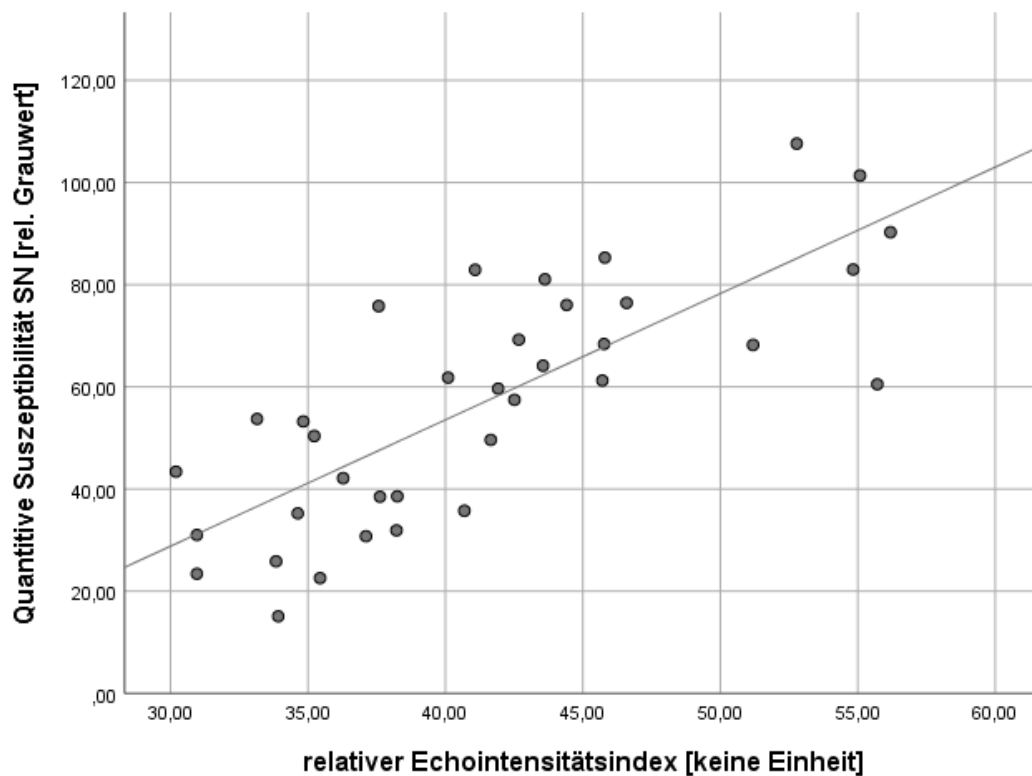


Abb. 14 Korrelation QSM-SN vs. relativer Echointensitätsindex SN

Tab. 22 Ncl. caudatus und Ncl. lentiformis: Korrelation QSM und Echointensität

		Korrelation (Pearsons r)	Signifikanz
NC-QSM	NC-Echointensität	- 0,21	n.s.
NL-QSM	NL-Echointensität	- 0,22	n.s.

Tab. 23 Ncl. caudatus und Ncl. lentiformis: Korrelation QSM und Echogenität (planimetrisch)

		Korrelation (Spearman's Rho)	Signifikanz
NC-QSM	NC-Echogenität	- 0,16	n.s.
NL-QSM	NL-Echogenität	0,02	n.s.

3.2.2 QSM vs. Eisenstoffwechsel

Tab. 24 QSM und laborchemische Eisenstoffwechselfparameter

		Korrelation	Signifikanz
SN-QSM	Eisen	0,69 (Spearman's Rho)	0,004*
SN-QSM	Transferrin %	0,78 (Pearsons r)	< 0.001**
SN-QSM	Ferritin	0,08	n.s.
SN-QSM	Transferrin	- 0,18	n.s.
SN-QSM	Kupfer	0,06	n.s.
SN-QSM	Coeruloplasmin	- 0,08	n.s.
SN-QSM	Zink	0,22	n.s.

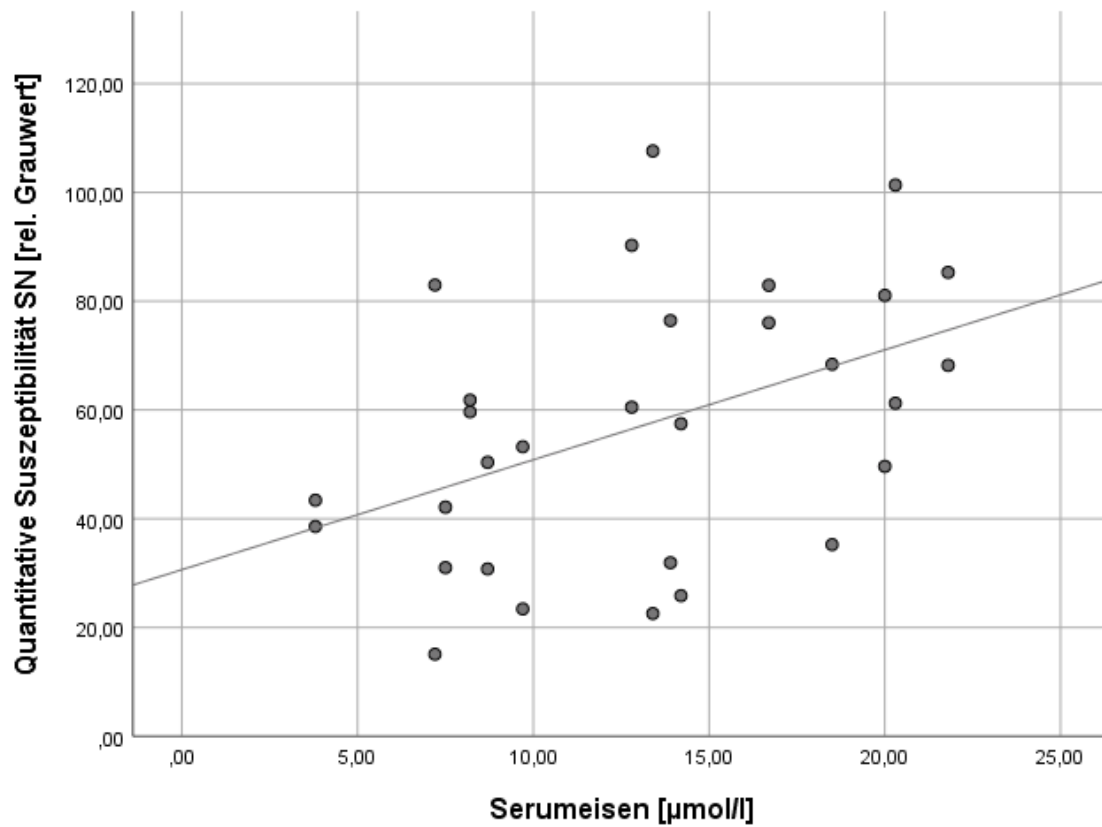


Abb. 15 Korrelation QSM-SN vs. Serumeisen

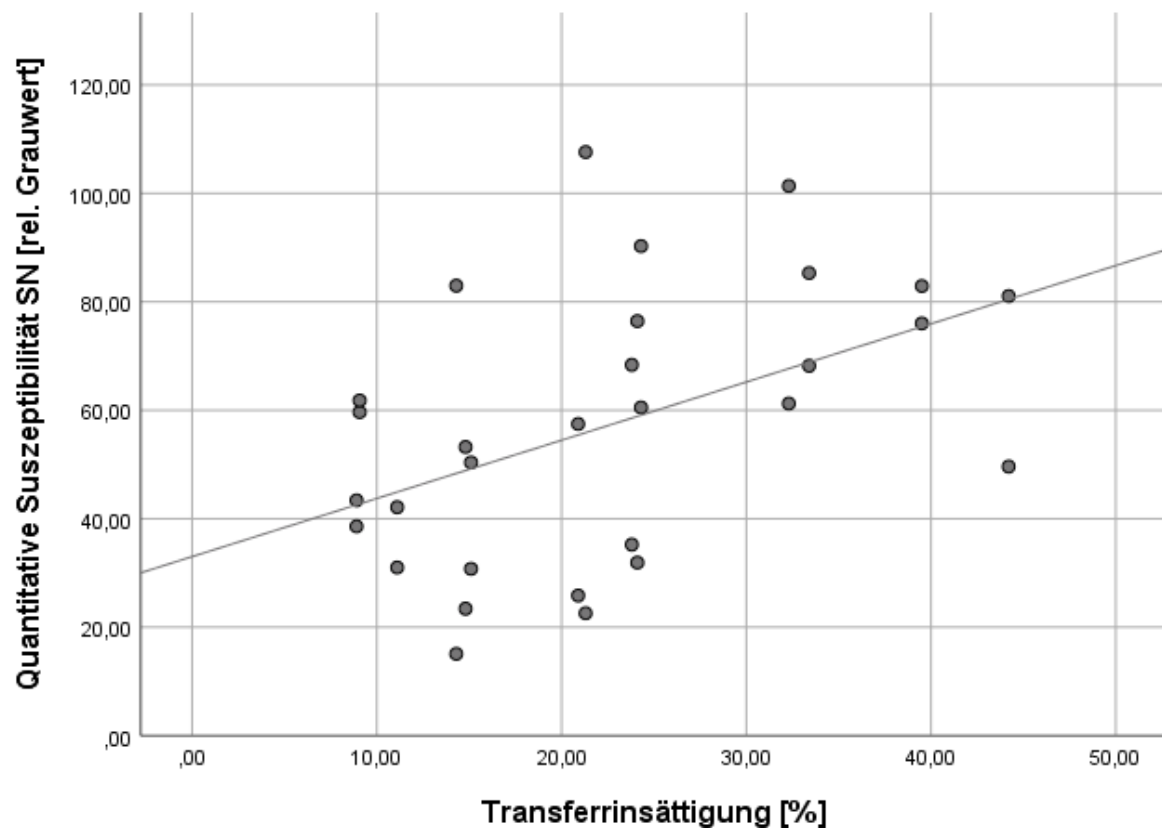


Abb. 16 Korrelation QSM-SN vs. Transferrinsättigung

IV. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Die Messergebnisse des SN-QSM korrelieren hochsignifikant mit den Messwerten der etablierten TCS der SN (Echointensität gemäß digitaler Bildanalyse: $r = 0,78$, $p < 0,001^{**}$; echogenes Areal in der visuell-planimetrischen Messung: $r = 0,53$, $p = 0,001^{**}$).

Interessanterweise besteht ein größerer Zusammenhang zwischen dem QSM und der Echointensitätsmessung als mit der planimetrischen Echogenitätsmessung. Bei der Korrelationsanalyse der QSM-Messungen des NC und NL mit der Echogenität sowie der Echointensität in der TCS konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Weitere Ergebnisse können Tab. 23 und Tab. 24 entnommen werden.

Laborchemisch zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem SN-QSM und der Transferrinsättigung ($r = 0,78$, $p < 0,001^{**}$ sowie den Serumeisenspiegeln ($r = 0,69$, $p = 0,004^*$).

Weder SN-QSM noch die sonographisch ermittelte SN-Echogenität korrelieren mit allgemeinen Merkmalen wie dem Alter oder typischen Ausprägungen der PK (Erkrankungsdauer, Thera piedauer, Levodopadosis oder dem Ausmaß der motorischen Beeinträchtigung im UPDRSIII oder im Hoehn und Yahr). Speziell konnte kein Zusammenhang zwischen dem SN-QSM und einzelnen lateralisierten UPDRS-III-Items nachgewiesen werden. Dies bestätigt die Ergebnisse früherer Studien (105).

Ebenso zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem SN-QSM und dem Ausmaß der nicht-motorischen Symptome wie Depression (BDI), kognitiven Störung (MOCA), gastrointestinaler Symptome (ROME), Riechstörung (SS16) oder REM-Schlafverhaltensstörung (RBDSQ).

4.2 Diskussion der Methodik und des Studiendesigns

In dieser prospektiven klinischen Studie wurde der Zusammenhang unterschiedlicher Bildgebungen, diagnostischer Untersuchungen, Laborparameter und international genutzter Fragebögen bei Patienten mit gesicherter PK untersucht. Ziel der Untersuchung war es, ein neues diagnostisches Verfahren der MRT mit einer etablierten hirnsonographischen Methode zu vergleichen.

Limitationen dieser Untersuchung sind unter anderem das Fehlen einer Kontrollgruppe und die relativ geringe Größe der Stichprobe ($n = 18$). Da die QSM noch keine routinemäßig etablierte Messmethode ist, ist der Messvorgang (MRT-Untersuchung) sehr zeitintensiv.

Wie in Kapitel 4.2.4 näher erläutert, musste die MRT-Untersuchung bei einigen Probanden abgebrochen und diese aus der Studie ausgeschlossen werden. Zur Überprüfung der Ergebnisse sollte eine Untersuchung mit ähnlichem Studiendesign durchgeführt werden, die auch bei einer Kontrollgruppe QSM-Messungen vornimmt. Hervorzuheben ist, dass es sich bei dieser Untersuchung um eine Pilotstudie handelt, bei der erstmals die QSM und TCS verglichen wurde.

4.2.1 Repräsentativität des untersuchten Patientenkollektivs

Bei den Probanden handelt es sich um 15 Patienten mit klinisch gesicherter PK, die in der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsmedizin Rostock im Rahmen ihrer Parkinsonkomplexbehandlung (PKB) für die Studie rekrutiert wurden. Zum Zeitpunkt des Einschlusses hatten alle Teilnehmer ein aufwändiges und etabliertes diagnostisches Schema zur Diagnosesicherung durchlaufen.

Eine Fehldiagnose ist obgleich der aufwendigen und leitliniengerechten Voruntersuchungen nicht mit absoluter Sicherheit auszuschließen, wenn auch aufgrund der typischen Konstellation (u.a. Hyposmie in allen Fällen) unwahrscheinlich. Patienten mit interferierenden Nebenerkrankungen wurden ausgeschlossen.

Die PK tritt gehäuft beim männlichen Geschlecht auf und die Inzidenz steigt ab dem 60. Lebensjahr stark an (10,19). Auch bei dem in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektiv überwiegt der Anteil der männlichen Probanden mit elf Teilnehmern (63,6 %).

Das durchschnittliche Alter der Patienten der in dieser Arbeit betrachteten Stichprobe betrug 71,44 ($\pm 9,8$) Jahre mit einer Spannweite von 56 bis 85 Jahren. Goetz et al. ermittelten in einer großen Multicenter-Studie mit 877 Patienten mit PK einen Altersdurchschnitt der Patienten von 68,2 ($\pm 10,8$) Jahren (106). Das Alter bei Erstdiagnose lag bei unseren Probanden im Mittel bei 65,29 ($\pm 7,82$) Jahren. Dies zeigte sich ebenfalls im Einklang mit den Literaturangaben zur gehäuften Erstmanifestation der PK ab der 6. Lebensdekade (107).

Im Vergleich zu Patientenkollektiven aus vorangegangenen Studien zum Thema PK kann somit von einer Repräsentativität der hier untersuchten Stichprobe ausgegangen werden.

4.2.2 Klinische Erhebungsinstrumente

Bei den verwendeten klinischen Erhebungsinstrumenten (Fragebögen und Untersuchungsscores) handelt es sich um international etablierte und von der aktuellen Leitlinie empfohlene, diagnostische Instrumente. Der Untersucher (Autor dieser Arbeit) ist für den MDS-UPDRS zertifiziert (siehe Anhang). Entsprechend der Subtypisierung nach Stebbins wurden die Ergebnisse des motorischen Abschnitts des UPDRS genutzt, um die Probanden in die Subtypen TD,

PIGD und IT einzuteilen. Basierend auf der Auswertung von 877 MDS-UPDRS Scores, wurden von der Arbeitsgruppe mithilfe von „receiver operating characteristic models“ (ROC) die Symptomgruppen eingeteilt (94).

In der Datenauswertung des RBDSQ-Fragebogens wurden neben den Gesamtscores insbesondere die Summe der Punkte aus den Fragen 6 (6.1-6.4) verwendet: Nach Halsband et al. haben diese Subscores eine höhere Sensitivität zum Screening von Parkinson-Erkrankten als der Gesamtscore des RBDSQ (102).

Letztlich kann bei der Auswertung der Fragebögen eine gewisse Unschärfe der Ergebnisse nicht verhindert werden: Die korrekte Beantwortung der Fragen durch die Probanden kann nicht kontrolliert werden. Es ist möglicherweise mit einer Beschönigung der Symptome zu rechnen. Durch gleiche Bedingungen im Untersuchungszimmer ohne die Anwesenheit Dritter wurde ein vertrauter Raum geschaffen.

4.2.3 Transkranielle Hirnparenchymsonographie

Die TCS wurde bei allen Teilnehmern vom gleichen erfahrenen Untersucher (Prof. Dr. U. Walter) mit erwiesener hoher Interrater-Reliabilität durchgeführt (108). Der Untersucher war gegenüber den klinischen, laborchemischen und bildmorphologischen Daten verblindet.

Für die Auswertung der visuell-planimetrisch ermittelten Echogenität der Substantia nigra (SN) wurde der in der Literatur geläufige Cut-Off Wert $\geq 0,25 \text{ cm}^2$ verwendet. Dieser Wert entspricht der 90. Perzentile der gemessenen echogenen SN-Areale mit dem Ultraschallsystem MyLabTwice von Esaote bei gesunden Probanden und wird daher als Grenze zwischen normaler (SN-) und hyperechogener (SN+) Substantia nigra verwendet (109).

Die visuell-planimetrisch ermittelte Hyperechogenität (SN+) entspricht am ehesten strukturellen Veränderungen der Hirnsubstanz, a.e. erhöhten Konzentrationen von protein-gebundenem Eisen und/oder einer erhöhten Microglia-Aktivität (39,62,110). Ein Zusammenhang zwischen der SN+ und dem Grad des dopaminergen Zelluntergangs konnte nachgewiesen werden, auch wenn der Grad der SN+ nicht mit der Krankheitsschwere korreliert und somit nicht als Progressionsmarker geeignet ist (64,111).

Zu betonen ist, dass die Hyperechogenität der Substantia nigra im Individuum ein weitgehend konstantes Merkmal darstellt, das auch vor Auftreten der ersten Symptome einer Parkinsonkrankheit nachgewiesen werden kann und sich somit potenziell als früher Screening-Marker eignet (112).

Die transkranielle B-Bild Sonographie gehört mittlerweile seit vielen Jahren zum Standard bei der PK-Diagnostik und eignet sich besonders in frühen motorischen Krankheitsabschnitten zur Abgrenzung von atypischen und sekundären Parkinson-Syndromen, die rein klinisch häufig nicht eindeutig zu differenzieren sind (3,98).

Nachteile der TCS sind zum einen, dass eine adäquate technische Ausstattung mit hochauflösenden Ultraschallsystemen zur Verfügung stehen muss und zum anderen, dass die Güte der Untersuchung stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängt. Aus diesem Grund setzt die Leitlinie ein hohes Ausbildungsniveau voraus (3,98,108,113). Mittels digitalisierter Bildanalyseverfahren wird zunehmend eine Reduktion der Untersucherabhängigkeit angestrebt (56,109).

Zusätzlich kann die Aussagekraft der Messungen durch eine eingeschränkte Bildqualität beeinträchtigt werden. Ursächlich dafür sind unter anderem ein nicht ausreichendes präaurikulares Knochenschallfenster durch eine vermehrte Knochendicke. In unserer Arbeit ließ sich bei einem Teilnehmer (6,7 %) der NC und NL bei schlechten Schallbedingungen nicht beurteilen. In der Literatur finden sich Studien, die sich mit erschwerten Schallbedingung bei nicht ausreichendem Knochenfenster beschäftigen. Die angegebenen Häufigkeiten für nicht suffiziente Schallbedingungen reichen von 6 - 30 % der untersuchten Patienten (114,115).

Trotz der Einschränkung, dass die TCS nicht bei jedem Patienten anzuwenden und die Ergebnisse stark untersucherabhängig sind, gehört das Verfahren laut aktueller Leitlinie zur Standarddiagnostik (3,98).

4.2.4 Quantitatives Suszeptibilitäts Mapping

QSM ist ein bildgebendes Verfahren, das die unterschiedliche Magnetisierbarkeit ("Suszeptibilität") verschiedener Hirnstrukturen in Abhängigkeit von ihrer molekularen Zusammensetzung und den entsprechenden paramagnetischen Eigenschaften ausnutzt und in Kontrastabstufungen darstellt.

In einer post mortem Untersuchung von Gehirnen Parkinsonerkrankter konnte ein Zusammenhang zwischen dem intrazellulären Eisengehalt und den bildmorphometrischen Eisenkonzentrationen der SN in QSM-Sequenzen nachgewiesen werden (91). Mittlerweile geht man davon aus, dass die QSM-Messung dem intrazellulären Eisengehalt entspricht. Den größten Anteil davon machen Ferritin und Neuromelanin aus (116–118).

Bei PK-Patienten konnten mittels QSM wiederholt erhöhte Eisenlevel in der SN gemessen werden (119). Die hochauflösende Bildgebung ermöglicht die In-Vivo Quantifizierung des Eisengehalts in den Mittelhirnstrukturen und erlaubt damit den Vergleich mit der sonographisch gemessenen Echointensität/Echogenität.

In der aktuellen S2K-Leitlinie werden moderne MRT-Modalitäten wie SWI, R2* und QSM mittlerweile als fester Bestandteil der Früh- und Differentialdiagnostik der PK angesehen (3).

Ein limitierender Einflussfaktor ist die nach der Verarbeitung resultierende geringere Auflösung der Suszeptibilitätskarten trotz zugrundeliegender hochauflösender 3D-mGRE-Ursprungsdaten, die bei 3T Feldstärke aufgenommen wurden.

Die Vergleichbarkeit von QSM-Messungen hängt zudem stark von der Scannerfeldstärke, den Aufnahmeparametern (Echozeit und Voxelgröße), dem Rauschverhalten, der Scanposition und der Wahl der Nachbearbeitung ab (120). In unserem Bildverarbeitungsalgorithmus mussten einige Aufnahmeparameter an die technischen Gegebenheiten vor Ort angepasst werden, um eine optimale Bildqualität zu erreichen. Auch dies kann die Vergleichbarkeit einschränken. Es konnte jedoch bereits gezeigt werden, dass die QSM-Ergebnisse mit unterschiedlichem Input (1,5T, 3T, 7T und 9,4T) und an unterschiedlichen Studienorten mit unterschiedlichen Herstellern (Siemens, GE, Philips, Bruker) hervorragend reproduzierbar sind und somit zukünftige Multicenterstudien ermöglichen (121).

Bildartefakte, die bei der Bildverarbeitung entstehen, können die Messergebnisse zusätzlich verfälschen. Hierzu zählen sogenannte „surface artifacts“, die durch starke Suszeptibilitätsgradienten an Gewebeübergängen (z.B. an der Hirnoberfläche/ um Blutgefäße herum) verursacht werden, und „streaking artifacts“, die durch Rauschen und mathematische Beschränkungen in der Bildberechnung entstehen (116,122,123). Suszeptibilitätskarten, die im Wesentlichen von Artefakten überlagert sind, wurden in dieser Arbeit ausgeschlossen.

Ein weiterer Einflussfaktor, der zur Heterogenität der QSM-Messungen beiträgt, sind uneinheitliche Referenzregionen, die zur relativen Messung der magnetischen Suszeptibilität verwendet werden. In vorangegangenen Arbeiten wurden verschiedene Hirnregionen (z.B. frontal, okzipital etc.), der Liquorraum oder die mittlere magnetische Suszeptibilität der gesamten Hirnregion verwendet (124). Für unsere Auswertung wurde die Suszeptibilität des Liquorraums als Baseline gewählt. Robustere und standardisierte QSM-Methoden sowie eine Vereinbarung über eine einheitliche Referenzregion würden aussagekräftigere und zuverlässigere Vergleiche ermöglichen (124).

Eine weitere Limitation dieser Arbeit ist die eher kleine Stichprobengröße ($n=18$). Grund dafür ist unter anderem die lange Aufnahmedauer der für die QSM-Berechnung notwendigen Multigradienten-Echo-Sequenz von circa 60 Minuten. Hierbei gilt besonders zu berücksichtigen, dass eine Mehrheit der PK-Patienten ab einem gewissen Krankheitsstadium oder im medikamentösen OFF nicht in der Lage sind, für die Untersuchungsdauer still zu liegen. Die damit einhergehende Belastung war für unsere Probanden daher nicht unerheblich und führte in mehreren Fällen zum vorzeitigen Abbruch der Untersuchung und zum Ausschluss von unserer Studie. Eine Arbeit schlägt deshalb, anstelle der zeitintensiven 3D Sequenzen, zweidimensionale (2D echo-planar imaging (EPI)) MRT-Sequenzen für das QSM vor, die bereits bei 7T und 9,4T getestet wurden und vergleichbare Ergebnisse erzielen konnten (125,126). Allerdings erzeugte die anschließende Bildverarbeitung „stripe-like-artifacts“, die die Genauigkeit der Suszeptibilitätsmessungen signifikant reduzierten (127).

Schließlich können QSM-Messung durch Atrophieareale verfälscht werden. Als Folge wird trotz fehlender Eisenkonzentration eine verfälscht hohe magnetische Suszeptibilität gemessen (122).

Es muss außerdem erwähnt werden, dass erhöhte Eisenlevel nicht pathognomonisch für die PK, sondern auch für andere neurodegenerative Erkrankungen sind (99). Allerdings gibt es zahlreiche Untersuchungen, die die QSM als aussagekräftiges Tool, mit einer in Zukunft größeren Rolle in der Diagnostik der PK sehen: In einer systematischen Übersichtsarbeit von Ravanfar et al. zu QSM bei PK zeigten 30 (90,9%) der untersuchten Studien erhöhte SN-QSM Werte (124). Zudem scheint die QSM in der Frühdiagnostik der PK im Vergleich zur SWI überlegen (128).

In experimentellen Protokollen zur Früh- und Differentialdiagnostik der PK ist die QSM neben der Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) fester Bestandteil des Untersuchungsalgorithmus mittels MRT (104).

Weitere Vergleichsstudien mit einem größerem Probandenkollektiv und prospektiv longitudinalem Studiendesign sind notwendig, um genauere Aussagen zur Vergleichbarkeit der beiden diagnostischen Methoden zuzulassen.

4.2.5 Riechtest

Der Sniffin'-Sticks-Riechtest gehört zu den Riechtests mit der höchsten Validität (6) und wird im klinischen Alltag binnen weniger Minuten durchgeführt. Geruchstests im Allgemeinen werden nicht nur in der Neurologie, sondern auch beispielsweise in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde standardmäßig durchgeführt. Es ist zu betonen, dass Riechtests keine ausreichende Trennschärfe zwischen unterschiedlichen Parkinson-Syndromen haben und deshalb nur als ergänzende Diagnostik zur Erhöhung der Diagnosesicherheit angeboten werden sollten (3). Eine Riechschwäche gehört zu den typischen Symptomen der PK im Prodromalstadium, die Jahre vor den motorischen Symptomen auftreten können. Allerdings ist das Vorliegen einer isolierten Riechstörung aufgrund vielfältiger anderer Ursachen nur ein unspezifisches Merkmal (3). Laut der aktuellen Studienlage schreitet die olfaktorische Dysfunktion im Verlauf der PK voran (129).

Faktoren, die die Ergebnisse des Riechtests beeinflussen, sind eine Fehlbenennung der Geruchsstoffe. Es werden jedoch Riechstoffe genutzt, die vom Großteil der Bevölkerung korrekt benannt werden können. Der Sniffin'-Sticks-Test wird seit den 1990er Jahren als Standarduntersuchung für Geruchsstörungen empfohlen (130).

4.3 Diskussion der Ergebnisse

4.3.1 Allgemeine Ergebnisse und QSM

Im motorischen Teil des UPDRS (UPDRS III) erreichten die Teilnehmer durchschnittlich 33,3 Punkte ($\pm 13,06$). Ähnliche Ergebnisse werden auch für Untersuchungen mit größeren Kollektiven angegeben (106). Nach weiterer Subanalyse ließen sich neun Patienten (60 %) mittels Stebbins-Algorithmus anhand bestimmter UPDRS-III Items dem motorischen PIGD-Subtyp zuordnen, vier (26,7 %) dem TD und zwei (13,3 %) dem unbestimmten Subtyp. Diese Ergebnisse ähneln dem Verteilungsmuster von Stebbins et al. (85).

In der planimetrischen TCS zeigte sich bei insgesamt 86,3 % Probanden eine deutliche Hyperchogenität der Substantia nigra (SN+). Ein Patient (6,7 %) wies nur eine moderate SN+ auf. Bei einem weiteren Patienten (6,7 %) imponierte beidseits eine normwertige Echogenität der SN.

In mehreren, voneinander unabhängigen Studien konnte eine SN+ bei mehr als 90 % der Patienten mit PK gefunden werden (76).

Wir konnten keinen Zusammenhang zwischen den SN-QSM Messungen und den allgemeinen Krankheitsmerkmalen wie der Krankheitsdauer, Therapiedauer, LEDD oder dem Ausmaß der motorischen Beeinträchtigungen im UDPRS-III und Hoehn und Yahr sowie keine Unterschiede zwischen einzelnen motorischen Subtypen feststellen. In Untersuchungen mit größerem Probandenkollektiv war ein positiver Zusammenhang zwischen SN-QSM und H&Y zu beobachten (131–135).

In der Literatur wird diskutiert, dass das QSM erst in fortgeschrittenen Stadien mit der Ausprägung der Symptome korreliert (136). In einer Arbeit war der bilaterale QSM-Wert signifikant höher in der Gruppe mit fortgeschrittener PK im Vergleich zur PK-Gruppe im frühen Krankheitsstadium (137).

In unserer Arbeit befanden sich die meisten Patienten ausgehend von der Erkrankungsdauer und dem Hoehn und Yahr Stadium in einem mittleren Erkrankungsstadium. Möglicherweise handelt es sich initial um ein konstantes Merkmal und erst im Verlauf um einen Progressionsmarker. Auch in den Korrelationsanalysen einzelner UPDRS-III Items mit der SN-QSM zeigten sich in unserer Arbeit keine signifikanten Zusammenhänge. Die Datenlage ist hier ebenfalls inkonsistent. Zum Teil konnten einige Arbeitsgruppe Zusammenhänge zwischen den QSM-Werten einiger Mittelhirnstrukturen (NCL, GP, Putamen und SN) und UDPRS-Subscores finden (132–134,138–144). Andere Studien sahen hier aber keinen signifikanten Zusammenhang (46,138,145–149).

In einer aktuellen Metaanalyse von Ravanfar et al. sahen einige, aber nicht alle Studien eine positive Korrelation zwischen dem QSM und der Krankheitsdauer (124,138,139,145).

Auch die Analyse einzelner motorischer Subtypen (tremor-dominanter/ akinetisch rigider Subtyp) lieferte nicht eindeutige Ergebnisse: In wenigen Studien konnten zwischen der PK-Gruppe und der gesunden Kontrollgruppe Unterschiede im QSM im Nucleus ruber (NR), allerdings nicht in der SN gezeigt werden (132,139,141).

Ebenso zeigte sich in unserer Arbeit kein Zusammenhang zwischen dem SN-QSM und dem Ausmaß der nicht-motorischen Symptome wie Depression (BDI), kognitiven Störungen (MOCA), Verdauungsstörungen (ROME), Riechstörungen (SS16) oder REM-Schlafverhaltensstörungen (RBD SQ). Dies deckt sich mit der Literatur. Hier konnte in keiner Arbeit ein Zusammenhang zwischen SN-QSM und kognitiven Störungen gezeigt werden (139,140,142,143,150,151).

Neun der 15 Probanden (60 %) wiesen eine Anosmie auf (<7 korrekte Antworten im Sniffin'-Sticks- Geruchstest). In der Allgemeinbevölkerung treten bei 60-80 % der Menschen ab 80 Jahren Riechstörungen auf (152). Im Verlauf der Parkinson-Erkrankung weisen bis zu 44 % der Erkrankten eine Normosmie auf (153). Allerdings gibt es Studien, die eine Progredienz der Riechstörungen bei Fortschreiten der Erkrankung beschreiben (129).

In der Korrelationsanalyse konnte zwischen den Ergebnissen der Riechtestung und der SN-QSM kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden.

In zwei Arbeiten wurde das QSM mit dem Riechvermögen verglichen. Hier lag zwar eine Korrelation der Riechleistung vor, allerdings nur mit dem QSM der Amygdala, dem Thalamus und den fusiformen und cuneiformen Gyri (142,154).

4.3.2 QSM im Vergleich zur TCS

In dieser Arbeit wurde zum ersten Mal die TCS mit dem SN-QSM verglichen. Das QSM ist seit einigen Jahren ein zunehmend anerkanntes bildgebendes Verfahren in der Diagnostik neurodegenerativer Erkrankungen, das erhöhte Suszeptibilitätswerte in Strukturen misst, die mit der Pathophysiologie der jeweiligen Erkrankung assoziiert sind (124). Die Vorteile im Vergleich zur TCS sind die fehlende Beeinflussung der Bildqualität durch den Schädelknochen und die geringere Untersucherunabhängigkeit (3,148).

Unsere Messwerte des SN-QSM zeigen eine hochsignifikante Korrelation mit beiden Methoden der sonographischen Quantifizierung der SN-Echogenität ($r = 0,78$; $p < 0,001^{**}$ für die Echointensitätsmessung und $r = 0,53$; $p = 0,001^{**}$ für die planimetrische Echogenitätsmessung).

Unsere Ergebnisse deuten demnach auf einen signifikanten positiven Zusammenhang der Hyperechogenität in der TCS mit der intrazellulären Eisenkonzentration in der Substantia nigra hin. Die QSM könnte deshalb eine geeignete Option für unklare Fälle oder Situationen darstellen, in denen die qualifizierte TCS nicht verfügbar ist. Die qualifizierte TCS stellt hingegen

weiterhin ein verlässliches Basisdiagnostikum dar.

In unserer Auswertung konnte kein Zusammenhang zwischen dem SN-QSM und der Krankheitsschwere (motorisch und nicht motorisch) gezeigt werden. Ähnlich handelt es sich bei der SN+ in der TCS dem jetzigen Kenntnisstand nach um ein nahezu konstantes Merkmal (56). Ob sich QSM oder SN-TCS in Kombination mit digitaler Bildanalyse möglicherweise auch als Verlaufsparemeter eignen, müssen weitere Studien evaluieren.

Interessanterweise schneidet die hier verwendete digitale Bildanalyse nach Školoudík et al. (109) im direkten Vergleich besser als die visuell-planimetrische B-Bild-Sonographie ab (Pearsons $r = 0,78$ vs. $r = 0,53$). Beide Methoden korrelieren allerdings hochsignifikant miteinander (Pearson Korrelation $r = 0,72$, $p \leq 0,001$). Dies deckt sich mit den Angaben in der Literatur. Hier werden Korrelationen $r \geq 0,6$ angegeben (109). Eine mögliche Erklärung für die Diskrepanz beider Methoden ist die höhere Objektivität der digitalen Analyse. Die Hauptlimitation der B-Bild-Sonographie ist die bereits erwähnte hohe Untersucherabhängigkeit (76,109,156). Diese kann durch die digitale Bildauswertung teilweise reduziert werden (157,158).

Die Korrelationsanalyse der QSM-Messungen von NC und NL im Vergleich zur Echogenität in der TCS zeigte keinen signifikanten Zusammenhang. Sowohl in der TCS als auch im QSM werden die Messungen von NC und NL nur zur Abgrenzung von anderen atypischen Parkinson-Syndromen verwendet (56) und zeigen keine grundlegenden Veränderungen bei Patientinnen mit PK (90).

In großen Metanalysen (siehe Tab. 25) wiesen sowohl die TCS als auch das QSM hohe Sensitivitäten und Spezifitäten zur Erkennung von PK-Patienten auf (146,147). Beide Methoden zeigten im Vergleich zu gesunden Kontrollen signifikant höhere Messwerte (147,148).

Tab. 25 Sensitivität und Spezifität von QSM und TCS im Vergleich

	gepoolte Sensitivität	gepoolte Spezifität	Metanalyse	n
SN-TCS	84% (95% CI [81%; 87%])	85% (95% CI [80%; 88%])	Tao et al. (159)	3123
SN-QSM	92% (95% CI [88%;95%])	90% (95% CI [81%; 95%])	Cho et al. (160)	1126

Unsere Ergebnisse stützen die Theorie, dass sich die QSM Bildgebung sowohl diagnostisch, als auch bei der Abgrenzung sekundärer Parkinson-Syndrome und anderer neurodegenerativer Erkrankungen eignet (82,141,150,162–166) und einen ähnlichen Platz wie die TCS in der Reihe der Zusatzdiagnostik bei PK einnehmen könnte.

Seit 2022 sind zahlreiche Studien veröffentlicht worden, die die QSM als aussichtsreiches Verfahren ansehen. Besonders die hohe Genauigkeit des QSM in der Differenzialdiagnostik

neurodegenerativer Erkrankungen rechtfertigt weitere Untersuchungen, die die diagnostische Wertigkeit als Zusatzdiagnostik evaluieren sollen (124).

In der aktuellen Leitlinie werden die erfolgversprechenden Studienergebnisse bereits berücksichtigt: Solange keine Kontraindikation vorliegt, soll bei Patienten mit PK im Verlauf ein MRT (T1, T2, DWI und SWI) durchgeführt werden (3,167).

Langfristiges Ziel sollte die Etablierung eines Untersuchungsprotokolls sein. Die QSM-Werte könnten demnach untereinander vergleichbarer werden. So können die Ergebnisse mittels Multicenterstudien mit größerem Probandenkollektiv und einer Kontrollgruppe überprüft werden.

4.3.3 Laborergebnisse und QSM

Die Rolle von Eisen bei neurodegenerativen Erkrankungen wie z.B. PK ist weiterhin nicht vollständig verstanden. In vielen Hirnbereichen, insbesondere in der Substantia nigra finden sich Eisenanreicherungen (40,41). Speziell die Ferroptose, ein Eisen vermittelter Zelluntergang, und dessen Rolle in neurodegenerativen Erkrankungen sind Gegenstand aktueller Forschung (99). Es wird angenommen, dass es sich bei der intrazellulären Eisenakkumulation um einen Marker für Zelltod durch Ferroptose und Neuroinflammation handelt (168–170). Mittlerweile schlagen jüngst veröffentlichte Studien zum Verlaufsmonitoring der Krankheitsprogression die gleichzeitige MR-Erfassung von neuromelaninsensitiven und eisensensitiven (QSM-)Sequenzen der SN vor (171–173).

Die in diesem Probandenkollektiv gemessenen Laborparameter des Eisenstoffwechsels (Serumeisen, Ferritin, Transferrin, Transferrinsättigung) liegen durchschnittlich alle im mittleren bis unteren Drittel des Normbereichs. Dies deckt sich mit den Ergebnissen einer 2023 veröffentlichten Metaanalyse. Hier unterschieden sich die Eisen-, Ferritin-, Transferrin-Konzentrationen sowie die Transferrinsättigung (TIBC) im Serum/Plasma/Liquor der PK-Gruppe nicht signifikant von denen der gesunden Kontrollgruppe (161). Allerdings existieren auch Studien, die für Patienten mit PK niedrigere Ferritin und Transferrinspiegel im Serum als bei der gesunden Kontrollgruppe nachweisen konnten (42–44).

Weitere Ergebnisse unserer Studie zeigen einen signifikanten Zusammenhang zwischen der QSM SN und zirkulierenden Parametern der Eisenhomöostase. In postmortalen Studien konnte bereits gezeigt werden, dass die QSM-Werte der intrazellulären relativen Eisen- bzw. Neuromelanin-Konzentration entsprechen (41,91,131,174–176).

Während unsere Ergebnisse zwischen der SN Echogenität und den Eisenparametern keinen Zusammenhang zeigen, korrelierte sie in vorangegangenen Untersuchungen mit erniedrigten

Serumeisenspiegeln (63). Der Zusammenhang der Eisenakkumulation in der SN und den Laborparametern wird in der Literatur zum jetzigen Zeitpunkt als weitestgehend invers beschrieben: In Studien wurde eine signifikante inverse Korrelation zwischen Ferritin, Serumeisen oder der TIBC und den bilateralen QSM Werten nachgewiesen (177). So könnten Störungen des Eisenstoffwechsels, wie zum Beispiel eine neurodegenerative Eisenakkumulation, neben einer entzündlichen Microglia-Aktivität und Neurotoxin vermittelten Schäden (39,110,178) für einen Anstieg der SN Echogenität ursächlich sein (179–181). Die mögliche Verbindung zwischen den Serum- und den intrazellulären Eisenparametern, wie bereits von (182–184) postuliert, bedarf weiterer Untersuchungen.

Eine Genomanalyse mit ≥ 20.000 PK-Patienten und 80.000 Probanden in der Kontrollgruppe zeigte einen signifikanten protektiven Effekt von erhöhtem Serumeisen. Die relative Risikoreduktion an PK zu erkranken betrug 3 % pro 10 ug/dl Erhöhung (185).

Aufgrund der Möglichkeit der In-Vivo Messung der intrazellulären Eisenkonzentration wird der QSM eine zukünftige Rolle im Therapiemonitoring zugeschrieben (45): Durch die strukturelle Eisenverteilungsanalyse kann bei experimentellen Therapieansätzen wie der Iron-Targeting-Therapie (ITT) der Behandlungserfolg kontrolliert werden (99). Allerdings zeigen erste Versuche dieses Therapieansatzes ernüchternde Ergebnisse. Im Deferipron Trial (Multicenter-FAIR-PARK Studie) führte der Einsatz von Eisenchelatoren im Vergleich zur Placebogruppe zur Symptomverschlechterung (22 % der Teilnehmer wechselten aufgrund von Symptomverschlechterung zur dopaminergen Therapie im Vergleich zur Placebogruppe 2,7 %). Es kam zudem zu einer signifikanten Verschlechterung UPDRS-III-Scores. Allerdings konnte mittels QSM gezeigt werden, dass der nigrostriatale Eisengehalt im Vergleich zur Placebogruppe unter der Chelat-Therapie sank (45). Einen möglichen Grund für das ernüchternde Ergebnis sieht die Forschungsgruppe in der eisenvermittelten Reduktion der Dopaminproduktion. Dieser Effekt wirke sich stärker auf die Symptomatik aus als eine Beschleunigung der Krankheitsaspekte durch die Neurodegeneration (45).

Erniedrigte Serum-Ceruloplasminkonzentrationen können mit der Entwicklung von SN-Hyper-echogenität bei PIGD-Patienten in Zusammenhang stehen. Die Fläche der SN-Hyperechogenität ist negativ mit dem Serumtransferrinspiegel korreliert (183,186).

4.4 Ausblick

Das QSM kann durch die Suszeptibilitätsmessung, die a.e. Rückschlüsse auf die Eisenkonzentration zulässt, Veränderungen von Hirnstrukturen aufzeigen und ist daher ein vielversprechendes Tool für die weitere Erforschung und das bessere Verständnis der Pathophysiologie neurodegenerativer Erkrankungen (124).

In der Differenzierung der Parkinson-Syndrome kann die QSM-Technik eine objektive, untersucherunabhängige Diagnostik ermöglichen (155). Durch seine Fähigkeit, intrazelluläre Eisenakkumulation, als Marker für Zelltod durch Ferroptose, darzustellen, kann es zur Entwicklung potentieller Biomarker beitragen (168–170). Der Nachweis erhöhter QSM-Werte in der SN, im Ncl. ruber und im GP kann bei der Diagnose und beim Staging der PK genutzt werden (135). Weiterhin sollten die Untersuchungsmethoden wie das QSM mit anderen diagnostischen Tools in Kombination eingesetzt werden.

Langfristig ist die Etablierung eines einheitlichen Untersuchungsprotokolls für das QSM nötig, um eine orts- und geräteunabhängige Vergleichbarkeit der Messwerte zu ermöglichen. Durch Multicenter-Studien mit großen Patientenkollektiven können Normbereiche der Suszeptibilitätswerte etabliert werden. Durch die Weiterentwicklung der QSM-Methodik ist zudem mit einer zunehmenden Bildschärfe und -genauigkeit sowie einer verkürzten Untersuchungszeit zu rechnen, die die Praktikabilität der Untersuchung verbessert.

V. Zusammenfassung

Zum jetzigen Zeitpunkt fehlt es in der Diagnostik der Parkinson-Krankheit (PK) an hochspezifischen, bildgebenden Markern und an Progressionsmarkern. In den letzten Jahren haben quantitative, eisengewichtete MRT-Sequenzen zunehmend an Bedeutung gewonnen.

In der vorliegenden Arbeit wurde das MRT-basierte Quantitative Suszeptibilitäts Mapping (QSM) mit der Hirnparenchymsonographie (TCS) bei Patienten mit PK verglichen.

18 native MRT-Bildgebungen und TCS-Untersuchungen erfolgten bei 15 Probanden mit gesicherter PK. Suszeptibilitätswerte der SN wurden anhand von QSM-Maps errechnet. In der TCS wurde die Echogenität anhand des planimetrisch vermessenen, echogenen Areal und die Echointensität mittels digitaler Bildanalyse bestimmt. Zusätzlich wurden mittels Fragebögen und klinischen Tests (UPDRS, Hoehn und Yahr, RBDSQ und Sniffin' Sticks) Daten zur Krankheitsausprägung und Symptomlast erhoben, und es erfolgte eine Laboranalyse der Eisenstoffwechselparameter.

Die gesammelten Daten wurden mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft und anschließend mittels der Pearson- bzw. (bei nicht normalverteilten Daten) der Spearman-Korrelationsanalyse verglichen.

Im motorischen Teil des UPDRS erreichten die Teilnehmer durchschnittlich 33,3 Punkte, und die Mehrheit konnte dem motorischen PIGD-Phänotyp (postural instability and gait dysfunction) zugeordnet werden. In der TCS zeigte sich bei 86,3 % der Probanden eine deutliche Hyperechogenität der Substantia nigra (SN+).

QSM- und TCS-Messungen zeigten keinen signifikanten Zusammenhang mit allgemeinen Krankheitsmerkmalen oder motorischen Subtypen. Die Ergebnisse der Laboranalyse deuten auf einen Zusammenhang zwischen SN-QSM und der Transferrinsättigung (Pearson Korrelation, $r = 0,78$; $p < 0,001^{**}$) sowie dem Serumeisen (Spearman Test, $r = 0,69$; $p = 0,004^*$) hin. Zwischen QSM und der TCS der Substantia nigra konnte eine hochsignifikante Korrelation gezeigt werden (QSM versus Echointensität in der digitalen Bildanalyse (Pearson Korrelation, $r = 0,78$; $p < 0,001^{**}$) und QSM versus visuell-planimetrische Messung des echogenen Areal (Pearson Korrelation, $r = 0,53$; $p = 0,001^{**}$). Dies stützt die Annahme, dass ein erhöhter Eisen Gehalt in der Substantia nigra ursächlich für die erhöhte Echogenität ist.

Zusammenfassend zeigt die Studie, dass das QSM vielversprechende Anwendungsmöglichkeiten in der Parkinson-Diagnostik bietet. Es kann, insbesondere in Kombination mit anderen diagnostischen Tools, als zusätzliches Verfahren zur Differenzierung von Parkinson-Syndromen dienen. Perspektivisch kann es auch bei der Entwicklung von Biomarkern zur Erfassung der Krankheitsprogression behilflich sein. Zur besseren Vergleichbarkeit sollte ein einheitliches Untersuchungsprotokoll und Referenzbereiche etabliert werden.

VI. Thesen

1. Bisher existieren keine Studien, die bei der idiopathischen Parkinsonkrankheit die Echogenität der Substantia nigra in der TCS mit dem quantitativen Suszeptibilitäts-Mapping (QSM) im MRT der Substantia nigra vergleichen.
2. Es gibt bereits gute Belege aus Post-mortem-Untersuchungen, dass der gemessene Eisengehalt in der SN mit der Substantia-nigra-Echogenität in der TCS korreliert.
3. Der Eisengehalt der SN beeinflusst die SN-Echogenität sowie die Suszeptibilität im MRT.
4. Messwerte der TCS (Echogenität) und des MRT (QSM) der Substantia nigra bei idiopathischer Parkinsonkrankheit korrelieren signifikant miteinander.
5. Die in der digitalen Bildanalyse quantifizierte Echointensität der Substantia nigra zeigt eine höhere Korrelation mit den Ergebnissen des QSM als die visuell-planimetrische Messung des echogenen Areal der Substantia nigra.
6. Die Ergebnisse der Laboranalyse deuten auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen SN-QSM und dem Eisenstoffwechsel hin.
7. Die gefundene Korrelation zwischen QSM und TCS der Substantia nigra unterstützt die These, dass erhöhte Eisengehalte der Substantia nigra eine ursächliche Rolle bei deren Echogenitätssteigerung spielen.
8. Weder das SN-QSM noch die sonographisch ermittelte SN-Echogenität korrelieren mit allgemeinen Merkmalen wie dem Alter oder typischen Ausprägungen der PK (Erkrankungsdauer, Therapiedauer, Levodopadosis oder dem Ausmaß der motorischen Beeinträchtigung im UPDRS-III oder dem Krankheitsstadium nach Hoehn und Yahr).
9. Zwischen dem SN-QSM und dem Ausmaß der nicht-motorischen Symptome wie Depression (BDI), kognitiven Störung (MOCA), gastrointestinaler Symptome (ROME), Riechstörung (SS16) oder REM-Schlafverhaltensstörung (RBDSQ) besteht ebenfalls kein Zusammenhang.
10. Bei fehlender Verfügbarkeit einer qualifizierten TCS, könnte QSM der SN als Verfahren zur Diagnostik von Parkinson-Syndromen eingesetzt werden, besonders in Kombination mit anderen diagnostischen Markern. Dazu sind Studien bei atypischen und sekundären Parkinson-Syndromen erforderlich.
11. Möglicherweise eignet sich das QSM in Prodromalstadien der Parkinsonkrankheit als Progressionsmarker.
12. Das QSM kann bei der Biomarker-Entwicklung bei der PK eine nützliche Rolle spielen.
13. Eine Vereinheitlichung der MRT-Akquisitions- und Bildanalyse-Protokolle ist für eine bessere Vergleichbarkeit notwendig.

VII. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich während meines Studiums und bei der Fertigstellung der Dissertation unterstützt haben.

Ich danke meinem Doktorvater, Prof. Dr. Uwe Walter, für die Überlassung des Themas und ihm sowie Dr. Matthias Löhle für ihre Geduld und Unterstützung bei allen Fragen und Problemen. Prof. Dr. Walter nahm die Ultraschall-Untersuchungen der Patienten vor und führte mich in die digitale Bilddatenanalyse der Hirn-Sonogramme ein. Das Forschungsprojekt war Teil des EU-geförderten, von Prof. Dr. David Devos (Lille, Frankreich) koordinierten Konsortialprojektes PRION-IRON im „European Innovation Council Pathfinder III“-Programm „Network of Centres of Excellence in Neurodegeneration (CoEN) 2017“ unter Beteiligung des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE; Forschungsstandort Rostock, Förder-Nr. CoEN4007, Teilprojektförderung in Rostock eingeworben durch Prof. Dr. Uwe Walter und Prof. Dr. Alexander Storch).

Die MRT-Aufnahmen erfolgten am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Kinder- und Neuroradiologie (Direktor: Prof. Dr. Marc-André Weber). Hier danke ich allen beteiligten Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern und besonders Dr. Chris Lappe für die Bereitstellung der MRT-Datensätze und die umfangreiche Unterstützung bei der QSM-Rekonstruktion und Dr. Erik Volmer für die Einarbeitung von JiveX. Des Weiteren danke ich Antonia Russnak für die organisatorische Unterstützung, Cindy Unger für die Durchführung der Riechtests und Moritz Bischof für seine Hilfe bei MATLAB und Python. Allen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern sei an dieser Stelle für Ihre Geduld und Mitarbeit bei den Studienuntersuchungen gedankt.

Ich danke meinen Eltern Cordelia und Klaus Luyken sowie meinen Geschwistern Johanna und Darius für ihre Unterstützung während meines gesamten Studiums.

Und abschließend möchte ich mich bei meiner Freundin Nina Johanna Neuse bedanken. Ohne ihre Unterstützung hätte ich diese Arbeit nicht fertigstellen können.

VIII. Veröffentlichungen

Luyken, A. K., Lappe, C., Viard, R., Löhle, M., Kleinlein, H. R., Kuchcinski, G., Langner, S., Wenzel, A. M., Walter, M., Weber, M. A., Storch, A., Devos, D., & Walter, U. (2025). High correlation of quantitative susceptibility mapping and echo intensity measurements of nigral iron overload in Parkinson's disease. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 132(3), 407–417. <https://doi.org/10.1007/s00702-024-02856-1S>

IX. Literaturverzeichnis

1. Parkinson J. An Essay on the Shaking Palsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. Mai 2002;14(2):223–36.
2. Luschning M. Parkinson-Krankheit und atypische Parkinson-Syndrome. *Psychopraxis Neuropsychopraxis*. 2021;24(3):184–91.
3. Trenkwalder DC. Federführend: Prof. Dr. Günter Höglinger, München. Leitlinien Für Diagn Ther Neurol.
4. Lill CM. Genetics of Parkinson's disease. *Mol Cell Probes*. Dezember 2016;30(6):386–96.
5. Fénelon G. [Secondary parkinsonian syndromes]. *Rev Neurol (Paris)*. Mai 2003;159(5 Pt 2):3S39-49.
6. S3-Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom.
7. Dorsey ER, Elbaz A, Nichols E, Abbasi N, Abd-Allah F, Abdelalim A, u. a. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. November 2018;17(11):939–53.
8. Dorsey ER, Bloem BR. The Parkinson Pandemic—A Call to Action. *JAMA Neurol*. 1. Januar 2018;75(1):9–10.
9. Nerijs M, Fink A, Doblhammer G. Parkinson's disease in Germany: prevalence and incidence based on health claims data. *Acta Neurol Scand*. November 2017;136(5):386–92.
10. Van Den Eeden SK. Incidence of Parkinson's Disease: Variation by Age, Gender, and Race/Ethnicity. *Am J Epidemiol*. 1. Juni 2003;157(>11):1015–22.
11. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 1. Juni 2006;5(6):525–35.
12. Findley LJ. The economic impact of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 1. September 2007;13:S8–12.
13. Tolosa E, Compta Y, Gaig C. The premotor phase of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. September 2007;13:S2–7.
14. Kumar DK. Parkinson's Disease and Its Symptoms. In: Arjunan SP, Kumar DK, Herausgeber. *Techniques for Assessment of Parkinsonism for Diagnosis and Rehabilitation* [Internet]. Singapore: Springer Singapore; 2022. S. 25–30. Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-981-16-3056-9_2
15. Schäffer E, Berg D. Neudefinition der Parkinson-Erkrankung. *Aktuelle Neurol*. Mai 2017;44(4):260–6.

16. Berg D, Postuma RB, Bloem B, Chan P, Dubois B, Gasser T, u. a. Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* April 2014;29(4):454–62.
17. Benecke R, Rolfs A. Kapitel 46 - Erkrankungen der Basalganglien. In: Wallesch CW, Ackermann H, Angstwurm H, Aschoff A, Banaschewski T, Baron R, u. a., Herausgeber. *Neurologie* [Internet]. Munich: Urban & Fischer; 2005 [zitiert 26. September 2023]. S. 583–624. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9783437233906500516>
18. Federico A, Cardaioli E, Da Pozzo P, Formichi P, Gallus GN, Radi E. Mitochondria, oxidative stress and neurodegeneration. *J Neurol Sci.* 15. November 2012;322(1–2):254–62.
19. Patil RR. Epidemiology of Parkinson's Disease—Current Understanding of Causation and Risk Factors. In: Arjunan SP, Kumar DK, Herausgeber. *Techniques for Assessment of Parkinsonism for Diagnosis and Rehabilitation* [Internet]. Singapore: Springer; 2022 [zitiert 1. August 2023]. S. 31–48. (Series in BioEngineering). Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-981-16-3056-9_3
20. Jia F, Fellner A, Kumar KR. Monogenic Parkinson's Disease: Genotype, Phenotype, Pathophysiology, and Genetic Testing. *Genes.* 7. März 2022;13(3):471.
21. Pan-Montojo F, Reichmann H. Considerations on the role of environmental toxins in idiopathic Parkinson's disease pathophysiology. *Transl Neurodegener.* 9. Mai 2014;3:10.
22. Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, Priyadarshi SS. Environmental risk factors and Parkinson's disease: a metaanalysis. *Environ Res.* Juni 2001;86(2):122–7.
23. Baldi I, Cantagrel A, Lebailly P, Tison F, Dubroca B, Chrysostome V, u. a. Association between Parkinson's disease and exposure to pesticides in southwestern France. *Neuroepidemiology.* 2003;22(5):305–10.
24. Brenner B, Burckhardt G, Draguhn A, Ehmke H, Eysel U, Fandrey J, u. a. *Physiologie.* 9., vollständig überarbeitete Auflage. Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S, Klinker R, Gay R, Rothenburger A, Herausgeber. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2019. 1028 S.
25. Double K, Finberg J. Parkinson's Disease. In: Pfaff DW, Volkow ND, Rubenstein JL, Herausgeber. *Neuroscience in the 21st Century: From Basic to Clinical* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2022 [zitiert 4. August 2023]. S. 4273–91. Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-030-88832-9_112
26. Dickson DW, Braak H, Duda JE, Duyckaerts C, Gasser T, Halliday GM, u. a. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *Lancet Neurol.* 1. Dezember 2009;8(12):1150–7.
27. Lewy FH. Paralysis agitans. I. Pathologische anatomie. *Handb Neurol.* 1912;3:920–58.

28. Wakabayashi K, Tanji K, Odagiri S, Miki Y, Mori F, Takahashi H. The Lewy Body in Parkinson's Disease and Related Neurodegenerative Disorders. *Mol Neurobiol.* 1. April 2013;47(2):495–508.
29. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VMY, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. α -Synuclein in Lewy bodies. *Nature.* August 1997;388(6645):839–40.
30. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003;24(2):197–211.
31. Goebel HH. Neurometabolische Krankheiten mit neuropathologischen Befunden. In: Klöppel G, Kreipe HH, Remmele W, Paulus W, Schröder JM, Herausgeber. *Pathologie: Neuropathologie* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012. S. 117–92. Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-642-02324-8_6
32. Braak H, Bohl JR, Müller CM, Rüb U, de Vos RAI, Del Tredici K. Stanley Fahn Lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. *Mov Disord.* 2006;21(12):2042–51.
33. Luk KC, Song C, O'Brien P, Stieber A, Branch JR, Brunden KR, u. a. Exogenous α -synuclein fibrils seed the formation of Lewy body-like intracellular inclusions in cultured cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 24. November 2009;106(47):20051–6.
34. Braak H, Rüb U, Gai WP, Del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm.* 1. Mai 2003;110(5):517–36.
35. Rietdijk CD, Perez-Pardo P, Garssen J, van Wezel RJA, Kraneveld AD. Exploring Braak's Hypothesis of Parkinson's Disease. *Front Neurol.* 13. Februar 2017;8:37.
36. Rawat CS, Pandey S. Parkinson's Disease—An Introduction. In: Arjunan SP, Kumar DK, Herausgeber. *Techniques for Assessment of Parkinsonism for Diagnosis and Rehabilitation* [Internet]. Singapore: Springer Singapore; 2022. S. 1–24. Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-981-16-3056-9_1
37. Zecca L, Tampellini D, Gerlach M, Riederer P, Fariello RG, Sulzer D. Substantia nigra neuromelanin: structure, synthesis, and molecular behaviour. *Mol Pathol MP.* Dezember 2001;54(6):414–8.
38. Mochizuki H, Choong CJ, Baba K. Parkinson's disease and iron. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. Februar 2020;127(2):181–7.
39. Zhang W, Phillips K, Wielgus AR, Liu J, Albertini A, Zucca FA, u. a. Neuromelanin activates microglia and induces degeneration of dopaminergic neurons: implications for progression of Parkinson's disease. *Neurotox Res.* Januar 2011;19(1):63–72.

40. Wang JY, Zhuang QQ, Zhu LB, Zhu H, Li T, Li R, u. a. Meta-analysis of brain iron levels of Parkinson's disease patients determined by postmortem and MRI measurements. *Sci Rep.* 9. November 2016;6:36669.
41. Lewis MM, Du G, Kidacki M, Patel N, Shaffer ML, Mailman RB, u. a. Higher iron in the red nucleus marks Parkinson's dyskinesia. *Neurobiol Aging.* Mai 2013;34(5):1497–503.
42. Dexter DT, Carayon A, Javoy-Agid F, Agid Y, Wells FR, Daniel SE, u. a. Alterations in the levels of iron, ferritin and other trace metals in Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases affecting the basal ganglia. *Brain J Neurol.* August 1991;114 (Pt 4):1953–75.
43. Connor JR, Snyder BS, Arosio P, Loeffler DA, LeWitt P. A quantitative analysis of isoferitins in select regions of aged, parkinsonian, and Alzheimer's diseased brains. *J Neurochem.* August 1995;65(2):717–24.
44. Walter U. Transcranial brain sonography findings in Parkinson's disease: implications for pathogenesis, early diagnosis and therapy. *Expert Rev Neurother.* Juni 2009;9(6):835–46.
45. Devos D, Labreuche J, Rascol O, Corvol JC, Duhamel A, Guyon Delannoy P, u. a. Trial of Deferiprone in Parkinson's Disease. *N Engl J Med.* 1. Dezember 2022;387(22):2045–55.
46. Bergsland N, Zivadinov R, Schweser F, Hagemeyer J, Lichter D, Guttuso T. Ventral posterior substantia nigra iron increases over 3 years in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* Juli 2019;34(7):1006–13.
47. Lirong J, Jianjun J, Hua Z, Guoqiang F, Yuhao Z, Xiaoli P, u. a. Hypoceruloplasminemia-related movement disorder without Kayser-Fleischer rings is different from Wilson disease and not involved in ATP7B mutation. *Eur J Neurol.* Oktober 2009;16(10):1130–7.
48. Jin L, Wang J, Zhao L, Jin H, Fei G, Zhang Y, u. a. Decreased serum ceruloplasmin levels characteristically aggravate nigral iron deposition in Parkinson's disease. *Brain J Neurol.* Januar 2011;134(Pt 1):50–8.
49. Zhao X, Shao Z, Zhang Y, Liu F, Liu Z, Liu Z. Ceruloplasmin in Parkinson's disease and the nonmotor symptoms. *Brain Behav.* 7. Mai 2018;8(6):e00995.
50. Hochstrasser H, Bauer P, Walter U, Behnke S, Spiegel J, Csoti I, u. a. Ceruloplasmin gene variations and substantia nigra hyperechogenicity in Parkinson disease. *Neurology.* 23. November 2004;63(10):1912–7.
51. McAuley G, Schrag M, Sipos P, Sun SW, Obenaus A, Neelavalli J, u. a. Quantification of punctate iron sources using magnetic resonance phase. *Magn Reson Med.* Januar 2010;63(1):106–15.
52. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology.* 23. Oktober 2001;57(8):1497–9.

53. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, u. a. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(12):1591–601.
54. Zach H, Walter U, Liepelt-Scarfone I, Maetzler W. Diagnostik des klinischen und prodromalen idiopathischen Parkinson-Syndroms. *Nervenarzt.* 1. April 2017;88(4):356–64.
55. Zach H, Walter U, Liepelt-Scarfone I, Maetzler W. Diagnostik des klinischen und prodromalen idiopathischen Parkinson-Syndroms. *Nervenarzt.* 1. April 2017;88(4):356–64.
56. Walter U, Zach H, Liepelt-Scarfone I, Maetzler W. Hilfreiche Zusatzuntersuchungen beim idiopathischen Parkinson-Syndrom. *Nervenarzt.* April 2017;88(4):365–72.
57. Walter U, Wittstock M, Benecke R, Dressler D. Substantia nigra echogenicity is normal in non-extraparallel cerebral disorders but increased in Parkinson's disease. *J Neural Transm Vienna Austria 1996.* Februar 2002;109(2):191–6.
58. Becker G, Seufert J, Bogdahn U, Reichmann H, Reiners K. Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography. *Neurology.* Januar 1995;45(1):182–4.
59. Fan Y, Ma J, Yang D, Li X, Liang K, She Z, u. a. Clinical findings of hyperechoic substantia nigra in patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurosci.* 12. März 2024;
60. Berg D, Becker G, Zeiler B, Tucha O, Hofmann E, Preier M, u. a. Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound. *Neurology.* September 1999;53(5):1026–1026.
61. Berg D, Behnke S, Seppi K, Godau J, Lerche S, Mahlke P, u. a. Enlarged hyperechogenic substantia nigra as a risk marker for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013;28(2):216–9.
62. Sadowski K, Szlachta K, Serafin-Król M, Gałazka-Friedman J, Friedman A. Brain tissue echogenicity--implications for substantia nigra studies in parkinsonian patients. *J Neural Transm Vienna Austria 1996.* März 2012;119(3):363–7.
63. Walter U, Witt R, Wolters A, Wittstock M, Benecke R. Substantia nigra echogenicity in Parkinson's disease: relation to serum iron and C-reactive protein. *J Neural Transm Vienna Austria 1996.* Januar 2012;119(1):53–7.
64. Zhang S, Tao K, Wang J, Duan Y, Wang B, Liu X. Substantia Nigra Hyperechogenicity Reflects the Progression of Dopaminergic Neurodegeneration in 6-OHDA Rat Model of Parkinson's Disease. *Front Cell Neurosci.* 2020;14:216.
65. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* Mai 1967;17(5):427–42.
66. Hoehn MM. Parkinson's disease: progression and mortality. *Adv Neurol.* 1987;45:457–61.
67. hoehn_und_yahr.pdf [Internet]. [zitiert 23. September 2023]. Verfügbar unter: https://www.neuromobil.ch/media/doc/hoehn_und_yahr.pdf

68. Fahn S. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl.* 2006;(71):1–15.
69. Grosset D, Taurah L, Burn DJ, MacMahon D, Forbes A, Turner K, u. a. A multicentre longitudinal observational study of changes in self reported health status in people with Parkinson's disease left untreated at diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* Mai 2007;78(5):465–9.
70. Bloem BR, de Vries NM, Ebersbach G. Nonpharmacological treatments for patients with Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 15. September 2015;30(11):1504–20.
71. Song R, Grabowska W, Park M, Osypiuk K, Vergara-Diaz GP, Bonato P, u. a. The impact of Tai Chi and Qigong mind-body exercises on motor and non-motor function and quality of life in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord.* August 2017;41:3–13.
72. Reynolds GO, Otto MW, Ellis TD, Cronin-Golomb A. The Therapeutic Potential of Exercise to Improve Mood, Cognition, and Sleep in Parkinson's Disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* Januar 2016;31(1):23–38.
73. Berg D. Krankheiten der Basalganglien. In: Hacke W, Herausgeber. *Neurologie* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2016 [zitiert 26. September 2023]. S. 589–623. (Springer-Lehrbuch). Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-662-46892-0_24
74. Riederer P, Wuketich St. Time course of nigrostriatal degeneration in parkinson's disease. *J Neural Transm.* 1. September 1976;38(3):277–301.
75. Manfred Gerlach, Reichmann H. *Die Parkinson-Krankheit.* Springer Vienna; 2007. 453 S.
76. Berg D, Godau J, Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurol.* 1. November 2008;7(11):1044–55.
77. Rees RN, Acharya AP, Schrag A, Noyce AJ. An early diagnosis is not the same as a timely diagnosis of Parkinson's disease. *F1000Research.* 18. Juli 2018;7:F1000 Faculty Rev-1106.
78. FEARNLEY JM, LEES AJ. AGEING AND PARKINSON'S DISEASE: SUBSTANTIA NIGRA REGIONAL SELECTIVITY. *Brain.* 1. Oktober 1991;114(5):2283–301.
79. McGhee DJM, Ritchie CW, Zajicek JP, Counsell CE. A review of clinical trial designs used to detect a disease-modifying effect of drug therapy in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *BMC Neurol.* 16. Juni 2016;16:92.
80. Olanow CW, Rascol O, Hauser R, Feigin PD, Jankovic J, Lang A, u. a. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 24. September 2009;361(13):1268–78.

81. West AB. Achieving neuroprotection with LRRK2 kinase inhibitors in Parkinson disease. *Exp Neurol*. Dezember 2017;298(Pt B):236–45.
82. Zhao HT, John N, Delic V, Ikeda-Lee K, Kim A, Weihofen A, u. a. LRRK2 Antisense Oligonucleotides Ameliorate α -Synuclein Inclusion Formation in a Parkinson's Disease Mouse Model. *Mol Ther Nucleic Acids*. 15. September 2017;8:508–19.
83. Brundin P, Barker RA, Conn PJ, Dawson TM, Kiebertz K, Lees AJ, u. a. Linked clinical trials--the development of new clinical learning studies in Parkinson's disease using screening of multiple prospective new treatments. *J Park Dis*. 1. Januar 2013;3(3):231–9.
84. Santiago JA, Potashkin JA. System-based approaches to decode the molecular links in Parkinson's disease and diabetes. *Neurobiol Dis*. Dezember 2014;72 Pt A:84–91.
85. Athauda D, Maclagan K, Skene SS, Bajwa-Joseph M, Letchford D, Chowdhury K, u. a. Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 7. Oktober 2017;390(10103):1664–75.
86. Carroll CB, Wyse RKH. Simvastatin as a Potential Disease-Modifying Therapy for Patients with Parkinson's Disease: Rationale for Clinical Trial, and Current Progress. *J Park Dis*. 2017;7(4):545–68.
87. Jankovic J. Immunologic treatment of Parkinson's disease. *Immunotherapy*. Februar 2018;10(2):81–4.
88. Schrag A, Horsfall L, Walters K, Noyce A, Petersen I. Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study. *Lancet Neurol*. Januar 2015;14(1):57–64.
89. Walter U, Kleinschmidt S, Rimmele F, Wunderlich C, Gemende I, Benecke R, u. a. Potential impact of self-perceived prodromal symptoms on the early diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol*. Dezember 2013;260(12):3077–85.
90. Nikparast F, Ganji Z, Zare H. Early differentiation of neurodegenerative diseases using the novel QSM technique: what is the biomarker of each disorder? *BMC Neurosci*. 28. Juli 2022;23:48.
91. Wang JY, Zhuang QQ, Zhu LB, Zhu H, Li T, Li R, u. a. Meta-analysis of brain iron levels of Parkinson's disease patients determined by postmortem and MRI measurements. *Sci Rep*. 9. November 2016;6:36669.
92. Stiasny-Kolster K, Mayer G, Schäfer S, Möller JC, Heinzel-Gutenbrunner M, Oertel WH. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire—A new diagnostic instrument. *Mov Disord*. 2007;22(16):2386–93.
93. Fahn S, Elton RL, UPDRS program Members. Unified Parkinson's disease rating scale. In: *Recent developments in Parkinson's disease*, vol. 2 (1987): 153-163. 1987;

94. Stebbins GT, Goetz CG, Burn DJ, Jankovic J, Khoo TK, Tilley BC. How to identify tremor dominant and postural instability/gait difficulty groups with the movement disorder society unified Parkinson's disease rating scale: comparison with the unified Parkinson's disease rating scale. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* Mai 2013;28(5):668–70.
95. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, u. a. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* September 2004;19(9):1020–8.
96. SS16 Produktkatalog.pdf.
97. Walter U, Školoudík D. Transcranial Sonography (TCS) of Brain Parenchyma in Movement Disorders: Quality Standards, Diagnostic Applications and Novel Technologies. *Ultraschall Med - Eur J Ultrasound.* 24. April 2014;35:322–31.
98. Walter U, Loewenbrück KF, Dodel R, Storch A, Trenkwalder C, Höglinger G, u. a. Systematic review-based guideline „Parkinson's disease“ of the German Society of Neurology: diagnostic use of transcranial sonography. *J Neurol.* 4. Juli 2024;
99. Kuchcinski G, Patin L, Lopes R, Leroy M, Delbeuck X, Rollin-Sillaire A, u. a. Quantitative susceptibility mapping demonstrates different patterns of iron overload in subtypes of early-onset Alzheimer's disease. *Eur Radiol.* Januar 2023;33(1):184–95.
100. de Rochefort L, Liu T, Kressler B, Liu J, Spincemaille P, Lebon V, u. a. Quantitative susceptibility map reconstruction from MR phase data using bayesian regularization: Validation and application to brain imaging. *Magn Reson Med.* 2010;63(1):194–206.
101. Liu T, Liu J, de Rochefort L, Spincemaille P, Khalidov I, Ledoux JR, u. a. Morphology enabled dipole inversion (MEDI) from a single-angle acquisition: comparison with COSMOS in human brain imaging. *Magn Reson Med.* September 2011;66(3):777–83.
102. Halsband C, Zapf A, Sixel-Döring F, Trenkwalder C, Mollenhauer B. The REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire is not Valid in De Novo Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract.* 2018;5(2):171–6.
103. Parkinson's Disease Measurement: PwP, surveys, trials, analysis [Internet]. [zitiert 21. Oktober 2023]. Verfügbar unter: <https://www.parkinsonsmeasurement.org/toolBox/levodopaEquivalentDose.htm>
104. Feng X, Deistung A, Reichenbach JR. Quantitative susceptibility mapping (QSM) and R2* in the human brain at 3 T. *Z Für Med Phys.* Februar 2018;28(1):36–48.
105. Walter U, Dressler D, Wolters A, Wittstock M, Greim B, Benecke R. Sonographic discrimination of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. *J Neurol.* April 2006;253(4):448–54.
106. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, u. a. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating

- Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*. 2008;23(15):2129–70.
107. Reichmann H. Clinical criteria for the diagnosis of Parkinson's disease. *Neurodegener Dis*. 2010;7(5):284–90.
108. van de Loo S, Walter U, Behnke S, Hagenah J, Lorenz M, Sitzer M, u. a. Reproducibility and diagnostic accuracy of substantia nigra sonography for the diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Oktober 2010;81(10):1087–92.
109. Školoudík D, Jelínková M, Blahuta J, Čermák P, Soukup T, Bártoová P, u. a. Transcranial Sonography of the Substantia Nigra: Digital Image Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. Dezember 2014;35(12):2273–8.
110. Berg D, Godau J, Riederer P, Gerlach M, Arzberger T. Microglia activation is related to substantia nigra echogenicity. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. November 2010;117(11):1287–92.
111. Walter U, Dressler D, Wolters A, Wittstock M, Benecke R. Transcranial brain sonography findings in clinical subgroups of idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. Januar 2007;22(1):48–54.
112. Berg D, Seppi K, Behnke S, Liepelt I, Schweitzer K, Stockner H, u. a. Enlarged substantia nigra hyperechogenicity and risk for Parkinson disease: a 37-month 3-center study of 1847 older persons. *Arch Neurol*. Juli 2011;68(7):932–7.
113. Walter U. How to Measure Substantia Nigra Hyperechogenicity in Parkinson Disease. *J Ultrasound Med*. 2013;32(10):1837–43.
114. Kollár J, Schulte-Altdorneburg G, Sikula J, Fülesdi B, Ringelstein EB, Mehta V, u. a. Image quality of the temporal bone window examined by transcranial Doppler sonography and correlation with postmortem computed tomography measurements. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2004;17(1):61–5.
115. Krejza J, Swiat M, Pawlak MA, Oszkinis G, Weigele J, Hurst RW, u. a. Suitability of temporal bone acoustic window: conventional TCD versus transcranial color-coded duplex sonography. *J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging*. Oktober 2007;17(4):311–4.
116. Deistung A, Schweser F, Reichenbach JR. Overview of quantitative susceptibility mapping. *NMR Biomed*. April 2017;30(4).
117. Liu C, Li W, Tong KA, Yeom KW, Kuzminski S. Susceptibility-weighted imaging and quantitative susceptibility mapping in the brain. *J Magn Reson Imaging JMRI*. Juli 2015;42(1):23–41.
118. Duyn JH, Schenck J. Contributions to magnetic susceptibility of brain tissue. *NMR Biomed*. April 2017;30(4).
119. Pyatigorskaya N, Sanz-Morère CB, Gaurav R, Biondetti E, Valabregue R, Santin M, u. a. Iron Imaging as a Diagnostic Tool for Parkinson's Disease: A Systematic Review and

- Meta-Analysis. *Front Neurol* [Internet]. 2020 [zitiert 19. November 2023];11. Verfügbar unter: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2020.00366>
120. Haacke EM, Liu S, Buch S, Zheng W, Wu D, Ye Y. Quantitative susceptibility mapping: current status and future directions. *Magn Reson Imaging*. Januar 2015;33(1):1–25.
121. Deh K, Kawaji K, Bulk M, Van Der Weerd L, Lind E, Spincemaille P, u. a. Multicenter reproducibility of quantitative susceptibility mapping in a gadolinium phantom using MEDI+0 automatic zero referencing. *Magn Reson Med*. 2019;81(2):1229–36.
122. Taege Y, Hagemeyer J, Bergsland N, Dwyer MG, Weinstock-Guttman B, Zivadinov R, u. a. Assessment of mesoscopic properties of deep gray matter iron through a model-based simultaneous analysis of magnetic susceptibility and R2* - A pilot study in patients with multiple sclerosis and normal controls. *NeuroImage*. 1. Februar 2019;186:308–20.
123. Jung W, Yoon J, Ji S, Choi JY, Kim JM, Nam Y, u. a. Exploring linearity of deep neural network trained QSM: QSMnet+. *NeuroImage*. 1. Mai 2020;211:116619.
124. Ravanfar P, Loi SM, Syeda WT, Van Rheenen TE, Bush AI, Desmond P, u. a. Systematic Review: Quantitative Susceptibility Mapping (QSM) of Brain Iron Profile in Neurodegenerative Diseases. *Front Neurosci*. 2021;15:618435.
125. Reichenbach J. MRI Phase Contrast and Quantitative Susceptibility Mapping. 14. Januar 2011 [zitiert 16. Dezember 2023]; Verfügbar unter: https://www.db-thueringen.de/receive/dbt_mods_00017419
126. Balla DZ, Sanchez-Panchuelo RM, Wharton SJ, Hagberg GE, Scheffler K, Francis ST, u. a. Functional quantitative susceptibility mapping (fQSM). *NeuroImage*. 15. Oktober 2014;100:112–24.
127. Wei H, Zhang Y, Gibbs E, Chen NK, Wang N, Liu C. Joint 2D and 3D phase processing for quantitative susceptibility mapping: application to 2D echo-planar imaging. *NMR Biomed*. 2017;30(4):e3501.
128. Meng H, Zhang D, Sun Q. The applied value in brain gray matter nuclei of patients with early-stage Parkinson's disease : a study based on multiple magnetic resonance imaging techniques. *Head Face Med*. 29. Juni 2023;19(1):25.
129. Ercoli T, Masala C, Cadeddu G, Mascia MM, Orofino G, Gigante AF, u. a. Does Olfactory Dysfunction Correlate with Disease Progression in Parkinson's Disease? A Systematic Review of the Current Literature. *Brain Sci*. 19. April 2022;12(5):513.
130. Wolfensberger M, Schnieper I. Sniffin'Sticks®: Ein neues Instrument zur Geruchsprüfung im klinischen Alltag. *HNO*. 22. Juli 1999;47(7):629–36.
131. Langkammer C, Schweser F, Krebs N, Deistung A, Goessler W, Scheurer E, u. a. Quantitative susceptibility mapping (QSM) as a means to measure brain iron? A post mortem validation study. *NeuroImage*. September 2012;62(3):1593–9.

132. Guan X, Xuan M, Gu Q, Huang P, Liu C, Wang N, u. a. Regionally progressive accumulation of iron in Parkinson's disease as measured by quantitative susceptibility mapping. *NMR Biomed.* April 2017;30(4).
133. Xuan M, Guan X, Gu Q, Shen Z, Yu X, Qiu T, u. a. Different iron deposition patterns in early- and middle-late-onset Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* November 2017;44:23–7.
134. An H, Zeng X, Niu T, Li G, Yang J, Zheng L, u. a. Quantifying iron deposition within the substantia nigra of Parkinson's disease by quantitative susceptibility mapping. *J Neurol Sci.* 15. März 2018;386:46–52.
135. Shahmaei V, Faeghi F, Mohammdbeygi A, Hashemi H, Ashrafi F. Evaluation of iron deposition in brain basal ganglia of patients with Parkinson's disease using quantitative susceptibility mapping. *Eur J Radiol Open.* 2019;6:169–74.
136. Chen M, Wang Y, Zhang C, Li J, Li Z, Guan X, u. a. Free water and iron content in the substantia nigra at different stages of Parkinson's disease. *Eur J Radiol.* Oktober 2023;167:111030.
137. Xu J, He X, Xu Y, Chen X, Li M, Zhang L, u. a. Characteristics of systemic inflammation and brain iron deposition in Parkinson's disease patients. *Ann Clin Transl Neurol.* März 2022;9(3):276–85.
138. Du G, Liu T, Lewis MM, Kong L, Wang Y, Connor J, u. a. Quantitative susceptibility mapping of the midbrain in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* März 2016;31(3):317–24.
139. He N, Ling H, Ding B, Huang J, Zhang Y, Zhang Z, u. a. Region-specific disturbed iron distribution in early idiopathic Parkinson's disease measured by quantitative susceptibility mapping. *Hum Brain Mapp.* November 2015;36(11):4407–20.
140. Du G, Lewis MM, Sica C, He L, Connor JR, Kong L, u. a. Distinct progression pattern of susceptibility MRI in the substantia nigra of Parkinson's patients. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* September 2018;33(9):1423–31.
141. Mazzucchi S, Frosini D, Costagli M, Del Prete E, Donatelli G, Cecchi P, u. a. Quantitative susceptibility mapping in atypical Parkinsonisms. *NeuroImage Clin.* 2019;24:101999.
142. Uchida Y, Kan H, Sakurai K, Arai N, Kato D, Kawashima S, u. a. Voxel-based quantitative susceptibility mapping in Parkinson's disease with mild cognitive impairment. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* August 2019;34(8):1164–73.
143. Thomas GEC, Leyland LA, Schrag AE, Lees AJ, Acosta-Cabronero J, Weil RS. Brain iron deposition is linked with cognitive severity in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* April 2020;91(4):418–25.
144. Langkammer C, Pirpamer L, Seiler S, Deistung A, Schweser F, Franthal S, u. a. Quantitative Susceptibility Mapping in Parkinson's Disease. *PloS One.* 2016;11(9):e0162460.

145. Ghassaban K, He N, Sethi SK, Huang P, Chen S, Yan F, u. a. Regional High Iron in the Substantia Nigra Differentiates Parkinson's Disease Patients From Healthy Controls. *Front Aging Neurosci.* 2019;11:106.
146. Sun J, Lai Z, Ma J, Gao L, Chen M, Chen J, u. a. Quantitative evaluation of iron content in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* März 2020;35(3):478–85.
147. Acosta-Cabronero J, Cardenas-Blanco A, Betts MJ, Butryn M, Valdes-Herrera JP, Galazky I, u. a. The whole-brain pattern of magnetic susceptibility perturbations in Parkinson's disease. *Brain J Neurol.* Januar 2017;140(1):118–31.
148. Zhao X, An H, Liu T, Shen N, Bo B, Zhang Z, u. a. Quantitative Susceptibility Mapping of the Substantia Nigra in Parkinson's Disease. *Appl Magn Reson.* 1. Juni 2017;48(6):533–44.
149. Shin C, Lee S, Lee JY, Rhim JH, Park SW. Non-Motor Symptom Burdens Are Not Associated with Iron Accumulation in Early Parkinson's Disease: a Quantitative Susceptibility Mapping Study. *J Korean Med Sci.* 26. März 2018;33(13):e96.
150. Li DTH, Hui ES, Chan Q, Yao N, Chua SE, McAlonan GM, u. a. Quantitative susceptibility mapping as an indicator of subcortical and limbic iron abnormality in Parkinson's disease with dementia. *NeuroImage Clin.* 2018;20:365–73.
151. Ahmadi SA, Bötzel K, Levin J, Maiostre J, Klein T, Wein W, u. a. Analyzing the co-localization of substantia nigra hyper-echogenicities and iron accumulation in Parkinson's disease: A multi-modal atlas study with transcranial ultrasound and MRI. *NeuroImage Clin.* 2020;26:102185.
152. Attems J, Walker L, Jellinger KA. Olfaction and Aging: A Mini-Review. *Gerontology.* 2015;61(6):485–90.
153. Iranzo A, Marrero-González P, Serradell M, Gaig C, Santamaria J, Vilaseca I. Significance of hyposmia in isolated REM sleep behavior disorder. *J Neurol.* März 2021;268(3):963–6.
154. Hwang EJ, Ryu DW, Lee JE, Park SH, Choi HS, Kim JS. Magnetic resonance imaging assessment of the substrate for hyposmia in patients with Parkinson's disease. *Clin Radiol.* Juni 2019;74(6):489.e9-489.e15.
155. Kassubek J. MRI-based neuroimaging: atypical parkinsonisms and other movement disorders. *Curr Opin Neurol.* August 2018;31(4):425–30.
156. Školoudík D, Fadrná T, Bártová P, Langová K, Ressner P, Zapletalová O, u. a. Reproducibility of Sonographic Measurement of the Substantia Nigra. *Ultrasound Med Biol.* 1. September 2007;33(9):1347–52.
157. Blahuta: A new program for highly reproducible automatic... - Google Scholar [Internet]. [zitiert 27. Dezember 2023]. Verfügbar unter:

- https://scholar.google.com/scholar_lookup?author=J+Blahuta&author=T+Soukup&author=M+Jel%C3%ADn%C3%A1&title=A+new+program+for+highly+reproducible+automatic+evaluation+of+the+substantia+nigra+from+transcranial+sonographic+images&publication_year=2013&journal=Biomed+Pap+Med+Fac+Univ+Palacky+Olomouc+Czech+Repub
158. Blahuta J, Soukup T, Čermák P. Image processing of medical diagnostic neurosonographical images in MATLAB. In: Proceedings of the 15th WSEAS international conference on Computers. Stevens Point, Wisconsin, USA: World Scientific and Engineering Academy and Society (WSEAS); 2011. S. 85–90.
159. Tao A, Chen G, Deng Y, Xu R. Accuracy of Transcranial Sonography of the Substantia Nigra for Detection of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ultrasound Med Biol*. März 2019;45(3):628–41.
160. Cho SJ, Bae YJ, Kim JM, Kim HJ, Baik SH, Sunwoo L, u. a. Iron-sensitive magnetic resonance imaging in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. Dezember 2021;268(12):4721–36.
161. Xu Y, Huang X, Geng X, Wang F. Meta-analysis of iron metabolism markers levels of Parkinson's disease patients determined by fluid and MRI measurements. *J Trace Elem Med Biol Organ Soc Miner Trace Elem GMS*. Juli 2023;78:127190.
162. Azuma M, Hirai T, Yamada K, Yamashita S, Ando Y, Tateishi M, u. a. Lateral Asymmetry and Spatial Difference of Iron Deposition in the Substantia Nigra of Patients with Parkinson Disease Measured with Quantitative Susceptibility Mapping. *AJNR Am J Neuroradiol*. Mai 2016;37(5):782–8.
163. Takahashi H, Watanabe Y, Tanaka H, Mihara M, Mochizuki H, Liu T, u. a. Quantifying changes in nigrosomes using quantitative susceptibility mapping and neuromelanin imaging for the diagnosis of early-stage Parkinson's disease. *Br J Radiol*. Juni 2018;91(1086):20180037.
164. Ito K, Ohtsuka C, Yoshioka K, Kameda H, Yokosawa S, Sato R, u. a. Differential diagnosis of parkinsonism by a combined use of diffusion kurtosis imaging and quantitative susceptibility mapping. *Neuroradiology*. August 2017;59(8):759–69.
165. Sjöström H, Granberg T, Westman E, Svenningsson P. Quantitative susceptibility mapping differentiates between parkinsonian disorders. *Parkinsonism Relat Disord*. November 2017;44:51–7.
166. Sugiyama A, Sato N, Kimura Y, Fujii H, Maikusa N, Shigemoto Y, u. a. Quantifying iron deposition in the cerebellar subtype of multiple system atrophy and spinocerebellar ataxia type 6 by quantitative susceptibility mapping. *J Neurol Sci*. 15. Dezember 2019;407:116525.

167. Peralta C, Strafella AP, van Eimeren T, Ceravolo R, Seppi K, Kaasinen V, u. a. Pragmatic Approach on Neuroimaging Techniques for the Differential Diagnosis of Parkinsonisms. *Mov Disord Clin Pract.* Januar 2022;9(1):6–19.
168. Mahoney-Sánchez L, Bouchaoui H, Ayton S, Devos D, Duce JA, Devedjian JC. Ferroptosis and its potential role in the physiopathology of Parkinson's Disease. *Prog Neurobiol.* Januar 2021;196:101890.
169. Do Van B, Gouel F, Jonneaux A, Timmerman K, Gelé P, Pétrault M, u. a. Ferroptosis, a newly characterized form of cell death in Parkinson's disease that is regulated by PKC. *Neurobiol Dis.* Oktober 2016;94:169–78.
170. Masaldan S, Bush AI, Devos D, Rolland AS, Moreau C. Striking while the iron is hot: Iron metabolism and ferroptosis in neurodegeneration. *Free Radic Biol Med.* März 2019;133:221–33.
171. Gaurav R, Yahia-Cherif L, Pyatigorskaya N, Mangone G, Biondetti E, Valabrègue R, u. a. Longitudinal Changes in Neuromelanin MRI Signal in Parkinson's Disease: A Progression Marker. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* Juli 2021;36(7):1592–602.
172. He N, Ghassaban K, Huang P, Jokar M, Wang Y, Cheng Z, u. a. Imaging iron and neuromelanin simultaneously using a single 3D gradient echo magnetization transfer sequence: Combining neuromelanin, iron and the nigrosome-1 sign as complementary imaging biomarkers in early stage Parkinson's disease. *NeuroImage.* 15. April 2021;230:117810.
173. Martínez M, Ariz M, Alvarez I, Castellanos G, Aguilar M, Hernández-Vara J, u. a. Brainstem neuromelanin and iron MRI reveals a precise signature for idiopathic and LRRK2 Parkinson's disease. *NPJ Park Dis.* 15. April 2023;9(1):62.
174. Sun H, Walsh AJ, Lebel RM, Blevins G, Catz I, Lu JQ, u. a. Validation of quantitative susceptibility mapping with Perls' iron staining for subcortical gray matter. *NeuroImage.* 15. Januar 2015;105:486–92.
175. Hametner S, Endmayr V, Deistung A, Palmrich P, Prihoda M, Haimburger E, u. a. The influence of brain iron and myelin on magnetic susceptibility and effective transverse relaxation - A biochemical and histological validation study. *NeuroImage.* 1. Oktober 2018;179:117–33.
176. Lee W. Conventional Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Parkinsonian Disorders: A Meta-Analysis. *Mov Disord Clin Pract.* Februar 2021;8(2):217–23.
177. Witt R. Korrelation des hirnschonografischen Befundes der Hyperechogenität der Substantia nigra mit Blutbild- und Laborparametern beim idiopathischen Parkinson-Syndrom [Internet] [Dissertation]. Universität Rostock; 2018 [zitiert 23. Dezember 2023]. Verfügbar unter: https://rosdok.uni-rostock.de/resolve/id/rosdok_disshab_0000002271

178. Subramanian T, Lieu CA, Guttalu K, Berg D. Detection of MPTP-induced substantia nigra hyperechogenicity in Rhesus monkeys by transcranial ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* April 2010;36(4):604–9.
179. Habibi SAH, Aghavali S, Azad Z, Amini E, Falah M, Gholibeigian Z, u. a. Transcranial sonography in neurodegeneration with brain iron accumulation disorders. *Clin Neurol Neurosurg.* Januar 2024;236:108074.
180. Liman J, Wellmer A, Rostasy K, Bähr M, Kermer P. Transcranial ultrasound in neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA). *Eur J Paediatr Neurol EJPEN Off J Eur Paediatr Neurol Soc.* März 2012;16(2):175–8.
181. Kostić VS, Svetel M, Mijajlović M, Pavlović A, Ječmenica-Lukić M, Kozić D. Transcranial sonography in pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *J Neurol.* Mai 2012;259(5):959–64.
182. Li K, Ge YL, Gu CC, Zhang JR, Jin H, Li J, u. a. Substantia nigra echogenicity is associated with serum ferritin, gender and iron-related genes in Parkinson's disease. *Sci Rep.* 26. Mai 2020;10(1):8660.
183. Ying CC, Wang CS, Ren YK, Ding CW, Zhang YC, Wu J, u. a. Correlation Between Substantia Nigra Hyperechogenicity and Iron Metabolism in the Postural Instability Gait Difficulty Subtype of Parkinson's Disease. *Ultrasound Med Biol.* November 2023;49(11):2422–7.
184. Sy Y, Cj C, Lj Z, Zj C, Th L, F W, u. a. Clinical features and dysfunctions of iron metabolism in Parkinson disease patients with hyper echogenicity in substantia nigra: a cross-sectional study. *BMC Neurol [Internet].* 17. Januar 2018 [zitiert 21. Juli 2024];18(1). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29343241/>
185. Pichler I, M FDG, Gögele M, Lill CM, Bertram L, Do CB, u. a. Serum Iron Levels and the Risk of Parkinson Disease: A Mendelian Randomization Study. *PLOS Med.* 4. Juni 2013;10(6):e1001462.
186. Favaretto S, Walter U, Baracchini C, Cagnin A. Transcranial Sonography in Neurodegenerative Diseases with Cognitive Decline. *J Alzheimers Dis JAD.* 2018;61(1):29–40.

X. Anhang

10.1 Votum der Ethikkommission



Universitätsmedizin Rostock · PF 10 08 88 · 18055 Rostock

Universitätsmedizin Rostock
Zentrum für Nervenheilkunde
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Dr. med. Matthias Löhle
Gehlsheimer Straße 20
18147 Rostock

Ethikkommission an der
Medizinischen Fakultät der
Universität Rostock

Vorsitzender:
Univ.-Prof. Dr. med. Andreas Büttner
andreas.buettner@med.uni-rostock.de
Telefon: +49 381 494-9900

Geschäftsstellenleiterin:
Swaantje Kohlschein
kautz@med.uni-rostock.de
Telefon: +49 381 494-9904

Geschäftsstelle:
ethik@med.uni-rostock.de
Telefon: +49 381 494-9939
Fax: +49 381 494-9902
Homepage:
www.ethik.med.uni-rostock.de

18.05.2018

Stellungnahme der Ethikkommission

Titel der Studie: „Studie zur diagnostischen Wertigkeit der Sonographie des N. vagus sowie der transkraniellen Hirnparenchymsonographie für die Differentialdiagnose und Prognose neurodegenerativer Erkrankungen“

Studienleiter vor Ort: Dr. med. Matthias Löhle
Universitätsmedizin Rostock
Zentrum für Nervenheilkunde
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Gehlsheimer Straße 20
18147 Rostock

Prof. Dr. med. Uwe Walter
Universitätsmedizin Rostock
Zentrum für Nervenheilkunde
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Gehlsheimer Straße 20
18147 Rostock

Registriernummer: (Bei Schriftwechsel bitte stets angeben) A 2018-0085
Eingang Ethikkommission: 14.05.2018

Sehr geehrter Herr Dr. med. Matthias Löhle,

der Vorsitzende der Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock hat die von Ihnen eingereichten Unterlagen im Auftrag der Kommission geprüft. Die Unterlagen liegen der Kommission vollständig vor.

Universitätsmedizin Rostock – rechtsfähige Teilkörperschaft der Universität Rostock
Vorstandsvorsitzender: Prof. Dr. med. Christian Schmidt · Aufsichtsratsvorsitzender: Sebastian Schröder
UST-IdNr: DE 246 101 670 · Deutsche Bundesbank IBAN: DE16 1300 0000 0013 0015 31 BIC: MARKDEF1130
www.med.uni-rostock.de

Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

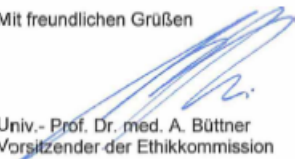
Es bestehen aus **berufsrechtlicher und ethischer Sicht keine Bedenken** gegen die Durchführung des o.g. Forschungsprojekts.

Wir weisen Sie darauf hin, dass die ärztliche und juristische Verantwortung des Leiters des Projektes und der teilnehmenden Ärzte entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission von dieser Stellungnahme unberührt bleibt.

Allgemeine Hinweise:

1. Die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung dieser klinischen Prüfung verbleibt beim Sponsor, bei der Leiterin/dem Leiter der klinischen Prüfung und bei den Prüferinnen/Prüfern.
2. Zusammensetzung und Arbeitsweise der Ethik-Kommission entsprechen nationalen Gesetzen, Vorschriften und der ICH-GCP-Leitlinie in der jeweils gültigen Fassung.
3. Datenschutzrechtliche Aspekte von Forschungsvorhaben werden durch die Ethikkommission grundsätzlich nur kursorisch geprüft. Dieses Votum / diese Bewertung ersetzt mithin nicht die Konsultation des zuständigen Datenschutzbeauftragten.

Mit freundlichen Grüßen



Univ.-Prof. Dr. med. A. Büttner
Vorsitzender der Ethikkommission



Frank Stölken
Geschäftsstelle

10.2 MDS-UPDRS Certificate



10.3 MDS-UPDRS Erhebungsbogen (Zusammenfassung)

Name des Patienten oder Patienten-ID	Zentrums ID	(DD-MM-JJJJ) Datum der Untersuchung	Initialen des Untersuchers
--------------------------------------	-------------	--	----------------------------

MDS UPDRS Bewertungsblatt

1.A	Informationsquellen	☐ Patient ☐ Betreuungsperson ☐ Patient + Betreuungsperson	3.3b	Rigor- ROE	
			3.3c	Rigor - LOE	
Teil I			3.3d	Rigor - RUE	
1.1.	Kognitive Beeinträchtigung		3.3e	Rigor - LUE	
1.2	Halluzinationen und Psychose		3.4a	Fingertippen – rechte Hand	
1.3	Depressive Stimmung		3.4b	Fingertippen – linke Hand	
1.4	Ängstliche Stimmung		3.5a	Handbewegungen – rechte Hand	
1.5	Apathie		3.5b	Handbewegungen – linke Hand	
1.6	Merkmale eines Dopamin-Dysregulationssyndroms		3.6a	Pronation-Supination – rechte Hand	
1.6a	Wer hat den Fragebogen ausgefüllt	☐ Patient ☐ Betreuungsperson ☐ Patient + Betreuungsperson	3.6b	Pronation-Supination – linke Hand	
			3.7a	Vorfußstippen – rechter Fuß	
1.7	Schlafstörungen		3.7b	Vorfußstippen – linker Fuß	
1.8	Tagesschläfrigkeit		3.8a	Beweglichkeit der Beine – rechtes Bein	
1.9	Schmerz und andere Sinnesempfindungen		3.8b	Beweglichkeit der Beine – linkes Bein	
1.10	Blasenstörungen		3.9	Aufstehen vom Stuhl	
1.11	Verstopfungsprobleme		3.10	Gangbild	
1.12	Schwindelgefühl im Stehen		3.11	Blockade beim Gehen	
1.13	Mattigkeit		3.12	Posturale Stabilität	
Teil II			3.13	Körperhaltung	
2.1	Sprache		3.14	Globale Spontaneität der Bewegung	
2.2	Speichelfluss und Ptyalismus		3.15a	Halbtemor – rechte Hand	
2.3	Kauen und Schlucken		3.15b	Halbtemor – linke Hand	
2.4	Essen		3.16a	Bewegungstremor – rechte Hand	
2.5	Ankleiden		3.16b	Bewegungstremor – linke Hand	
2.6	Körperpflege		3.17a	Amplitude des Ruhetremors – ROE	
2.7	Handschrift		3.17b	Amplitude des Ruhetremors – LOE	
2.8	Hobbys und andere Aktivitäten		3.17c	Amplitude des Ruhetremors – RUE	
2.9	Wenden im Bett		3.17d	Amplitude des Ruhetremors – LUE	
2.10	Tremor		3.17e	Amplitude des Ruhetremors – Lippen/Kiefer	
2.11	Aufstehen aus dem Bett		3.18	Konstanz des Ruhetremors	

	Aussteigen aus einem Auto oder Aufstehen aus einem tiefen Sessel				
2.12	Gehen und Gleichgewicht			Traten Dyskinesien auf?	☐ Nein ☐ Ja
2.13	Blockaden beim Gehen			Hatten diese Einfluss auf die Bewertung?	☐ Nein ☐ Ja
3a	Erhält der Patient Medikamente?	☐ Nein ☐ Ja		Hoehn und Yahr Stadium	
3b	Klinischer Status des Patienten	☐ Off ☐ On	Teil IV		
3c	Nimmt der Patient Levodopa ein?	☐ Nein ☐ Ja	4.1	Dauer der Dyskinesien	
3.C1	Falls ja, wie viele Minuten sind seit der letzten Medikamenten-dosis vergangen?	_____ Minuten	4.2	Funktionelle Beeinträchtigung durch Dyskinesien	
Teil III			4.3	Dauer der OFF-Phase	
3.1	Sprache		4.4	Funktionelle Beeinträchtigung durch Fluktuationen	
3.2	Gesichtsdruck		4.5	Komplexität der motorischen Fluktuationen	
3.3a	Rigor – Nacken		4.6	Schmerzhafte OFF-Stadium Dystonie	

XI. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere eidesstattlich durch eigenhändige Unterschrift, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus Veröffentlichungen entnommen sind, habe ich als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit ist noch nicht veröffentlicht und ist in gleicher oder ähnlicher Weise noch nicht als Studienleistung zur Anerkennung oder Bewertung vorgelegt worden. Ich weiß, dass bei Abgabe einer falschen Versicherung die Prüfung als nicht bestanden zu gelten hat.

Rostock

(Abgabedatum)

(Vollständige Unterschrift)