

Aus dem Institut für Kognitive Neurologie und Demenzforschung (IKND)
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Eine strukturelle Quantifizierung des Locus coeruleus und der Substantia nigra pars
compacta im idiopathischen Parkinsonsyndrom mittels neuromelaninsensitiver
Magnetresonanztomographie

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von	Johanna Pape
aus	Bochum
Magdeburg	2022

I. Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung

Pape, Johanna: **Eine strukturelle Quantifizierung des Locus coeruleus und der Substantia nigra pars compacta im idiopathischen Parkinsonsyndrom mittels neuromelaninsensitiver Magnetresonanztomographie** -2022. -112 Bl., 37 Abb., 14 Tab., 2 Anl.

Kurzreferat:

Die folgende Arbeit zielt auf eine Analyse der quantitativen Effekte einer Neuromelaninakkumulation in Neurodegeneration und Alter sowie auf die Rolle des Locus coeruleus (LC) im idiopathischen Parkinsonsyndrom (IPS). Hierzu wurden Volumen und Signalintensitätskontraste des Locus Coeruleus und der Substantia nigra pars compacta (SNc) mittels neuromelaninsensitiver T1-gewichteter MRT (FLASH) und Magnetisierungs-transferbildgebung (MTR, MTC) erfasst.

Eingeschlossen wurden 22 Parkinsonpatient*innen, 22 Kontrollproband*innen (in Alter und Geschlecht gematcht) und 25 jüngere, gesunde Proband*innen (im Alter von 22 bis 30 Jahren). Ergänzend wurden das Krankheitsstadium und klinische Korrelate (motorische Tests, Neuropsychologie und Fragebögen) erhoben.

In der quantitativ-vergleichenden Analyse von Volumen und Signalintensitätskontrast der zu untersuchenden Hirnregionen zeigte sich in der FLASH-Sequenz eine hochsignifikante Volumenminderung im LC beider Hemisphären in der Parkinsongruppe gegenüber der gematchten Kontrollgruppe und jüngeren Gruppe. Die Signifikanz der Minderung des LC-Volumens wurde in der anschließend durchgeführten Effektgrößenkalkulation und ROC-Analyse bekräftigt. Eine altersabhängige Veränderung des Signalintensitätskontrastes zeigte sich im rostralen Anteil des LC. In der SNc wurde sowohl eine altersabhängige Steigerung des Signalintensitätskontrastes als auch eine Abnahme des Signalintensitätskontrastes bei Vorliegen eines IPS dokumentiert. Zudem korrelierten motorische und nicht-motorische Tests mit Volumen und Signalintensitätskontrast der SNc. Ein nicht-motorischer Test korrelierte mit dem Signalintensitätskontrast des linkshemisphärischen LC.

Die Volumenminderung des LC unterstreicht dessen Rolle in der Pathogenese des IPS und seine Bedeutung als potenzieller Frühmarker in der klinisch-bildgebenden Diagnostik. Weitere differenzierte Analysen der LC-Integrität bieten sich zur weiterführenden Korrelation struktureller Änderungen des LC im Krankheitsprozess an.

II. Inhaltsverzeichnis

I.	Dokumentationsblatt	2
II.	Inhaltsverzeichnis	3
III.	Abbildungsverzeichnis.....	6
IV.	Tabellenverzeichnis	7
V.	Abkürzungsverzeichnis	8
1	Einleitung.....	10
1.1	Das idiopathische Parkinsonsyndrom	10
1.1.1	Definition und Differentialdiagnosen	10
1.1.2	Epidemiologie.....	11
1.1.3	Pathologische Mechanismen des IPS	12
1.1.4	Ätiologie	14
1.1.5	Symptomatik.....	14
1.1.6	Diagnostik.....	17
1.1.7	Therapie	17
1.2	Die Bedeutung des LC für neurodegenerative Erkrankungen	18
1.3	Neuromelaninsensitive Bildgebung	19
1.3.1	MRT in der Parkinson-Diagnostik.....	19
1.3.2	FLASH.....	21
1.3.3	Magnetisierungstransferbildgebung.....	21
1.4	Ziele der vorliegenden Arbeit	22
2	Material und Methoden.....	24
2.1	Proband*innen	24
2.1.1	Parkinsonpatient*innen.....	24
2.1.2	Kontrollproband*innen.....	25
2.2	Beurteilung des Krankheitsstadiums	25
2.3	Studiendesign und Untersuchungsablauf	26
2.4	Testbatterie	27
2.4.1	<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS III)</i>	28
2.4.2	Neuropsychologie	28
2.4.3	<i>Sniffin-Sticks</i>	31
2.4.4	Fragebögen	31
2.4.5	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)	33
2.5	Magnetresonanztomographie.....	35
2.5.1	Messprotokoll	35
2.6	Interpolierung, Segmentierung, Volumen- und Signalintensitätsanalyse von LC und SNc in der FLASH-Sequenz.....	37
2.7	Topographische Analyse von LC und SNc.....	38
2.8	Segmentierung, Volumen- und Signalintensitätsanalyse von LC und SNc in den Magnetisierungstransfer-Sequenzen (MTC, MTR)	40

2.9	Statistische Auswertung.....	41
2.10	Cluster-Analyse	43
3	Ergebnisse.....	44
3.1	Deskriptive Statistik der Gruppen.....	44
3.1.1	Probanden	44
3.1.2	Neuropsychologie	45
3.1.3	Fragebögen	45
3.2	Auswertung der TAP-Daten	46
3.3	Volumen und Signalintensitätsanalyse von LC und SNc in der FLASH-Sequenz.....	48
3.3.1	Hemisphärenvergleich von LC, SNc und Referenzregion.....	48
3.3.2	Gruppenvergleich des LC in der FLASH-Sequenz	49
3.3.3	Gruppenvergleich der SNc in der FLASH - Sequenz.....	51
3.3.4	Korrelation von Basisdaten, Ergebnissen der Neuropsychologie, der Fragebögen und der FLASH-Sequenz Analyse in LC und SNc in der Parkinsongruppe	53
3.4	Anatomische und topographische Analyse von LC und SNc	54
3.4.1	Anatomie von LC und SNc im Gruppenvergleich.....	54
3.4.2	Topographie des LC im Gruppenvergleich.....	56
3.4.3	Topographie der SNc im Gruppenvergleich.....	58
3.5	Volumen und Signalintensitätsanalyse von LC und SNc in der Magnetisierungstransferbildgebung.....	61
3.5.1	Gruppenvergleich des LC im MTC	62
3.5.2	Gruppenvergleich der SNc im MTC.....	64
3.5.3	Korrelation von Basisdaten, Ergebnissen der Neuropsychologie und Fragebögen mit der MTC-Analyse von LC und SNc in der Parkinsongruppe.....	65
3.5.4	Gruppenvergleich des LC in der MTR	66
3.5.5	Gruppenvergleich der SNc in der MTR.....	68
3.5.6	Korrelation von Basisdaten, Ergebnissen der Neuropsychologie und Fragebögen mit der MTR-Analyse von LC und SNc in der Parkinsongruppe.....	69
3.6	Effektgrößenkalkulation (Z' Prime) von LC und SNc	69
3.7	Sensitivitätsanalyse.....	72
3.7.1	ROC-Analyse von Parkinsongruppe und Kontrollgruppe	72
3.7.2	ROC-Analyse von junger Gruppe und Kontrollgruppe	74
3.8	Clusteranalyse.....	76
3.8.1	Erkrankungsdauer	76
3.8.2	Tremorsymptomatik	77
4	Diskussion.....	78
4.1	Alters- und krankheitsbezogene strukturelle Integrität des LC	78
4.2	Topographische Analyse der LC-Alterationen	79
4.3	Vergleichende strukturelle Analyse von LC und SNc.....	81
4.3.1	LC und SNc in der FLASH-Sequenz.....	81
4.3.2	LC und SNc in der Magnetisierungstransferbildgebung	81
4.4	Motorische und kognitive Funktionen in Zusammenhang mit strukturellen Veränderungen im IPS.....	82

4.5	LC als Biomarker und seine klinische Relevanz	84
4.6	Mögliche Limitationen der vorliegenden Studie	86
4.6.1	Probandenkollektiv	86
4.6.2	Studiendesign.....	86
4.6.3	Strukturelle Analyse	87
4.7	Schlussfolgerungen und Ausblick	87
5	Zusammenfassung	89
VI.	Literaturverzeichnis	90
VII.	Danksagung.....	103
VIII.	Eidesstattliche Erklärung.....	104
IX.	Darstellung des Bildungsweges.....	105
X.	Wissenschaftliche Beiträge.....	106
XI.	Anlagen	107

III. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Basalganglienschleife.	13
Abbildung 2: Stadieneinteilung nach Braak.....	13
Abbildung 3: SNc und LC in der FLASH-Sequenz.....	36
Abbildung 4: Darstellung des LC und der SNc in der Magnetisierungstransferbildgebung.....	37
Abbildung 5: Segmentierung des LC und der Referenzregion.	38
Abbildung 6: Darstellung der Segmentierung der Länge des LC.	39
Abbildung 7: Darstellung der Segmentierung der Länge und Breite der SNc.....	40
Abbildung 8: Darstellung der SNc in der Magnetisierungstransferbildgebung.....	41
Abbildung 9: Vergleich der Signalintensitäten der rechten und linken Hemisphäre.	48
Abbildung 10: Vergleich der Volumina des LC in der FLASH-Sequenz.....	49
Abbildung 11: Vergleich der Maxima der Signalintensitätskontraste des LC in der FLASH-Sequenz.	50
Abbildung 12: Vergleich der Mediane der Signalintensitätskontraste des LC in der FLASH-Sequenz.	50
Abbildung 13: Vergleich der Volumina der SNc in der FLASH-Sequenz.	51
Abbildung 14: Vergleich der Maxima der Signalintensitätskontraste der SNc in der FLASH-Sequenz.	52
Abbildung 15: Vergleich der Mediane des Signalintensitätskontrastes der SNc in der FLASH-Sequenz.	53
Abbildung 16: Korrelationen von SNc-Volumen mit PDNMS und UPDRSIII in der Parkinsongruppe.....	54
Abbildung 17: Vergleich der Anatomie von LC und SNc.	55
Abbildung 18: Topographische Analyse über die rostrocaudale Achse des LC.....	56
Abbildung 19: Korrelationen von Bildungsalter und Median der Signalintensität des rostralen Segments des rechtshemisphärischen LC in der Parkinsongruppe.....	57
Abbildung 20: Topographische Analyse über die ventrodorsale Achse der SNc.	58
Abbildung 21: Topographische Analyse über die mediolaterale Achse der SNc.....	59
Abbildung 22: Korrelation von PDNMS und bilateralem Volumen des mittleren SNc-Segments in der Parkinsongruppe.	60
Abbildung 23: Korrelationen von Bildung, PDNMS, UPDRS III und Volumen des dorsalen Segments der linkshemisphärischen SNc in der Parkinsongruppe.....	61
Abbildung 24: Vergleich der Volumina des LC im MTC.	62
Abbildung 25: Vergleich der Maxima des Signalintensitätskontrasts des LC im MTC.	62
Abbildung 26: Vergleich der Mediane des Signalintensitätskontrastes des LC im MTC.....	63
Abbildung 27: Vergleich der Volumina der SNc im MTC.....	64
Abbildung 28: Vergleich der Maxima des Signalintensitätskontrasts der SNc im MTC.....	64
Abbildung 29: Vergleich der Mediane des Signalintensitätskontrasts der SNc im MTC.....	65
Abbildung 30: Korrelation von SCOPA-AUT und linkshemisphärischem Maximum des Signalintensitätskontrasts des LC in der Parkinsongruppe.....	66
Abbildung 31: Vergleich der Volumina des LC in der MTR.	66
Abbildung 32: Vergleich der Mediane des Signalintensitätskontrasts des LC in der MTR.	67
Abbildung 33: Vergleich der Volumina der SNc in der MTR.....	68
Abbildung 34: Vergleich der Mediane des Signalintensitätskontrasts der SNc in der MTR.....	68
Abbildung 35: Vergleich der Effektgrößen des LC und der SNc.	70
Abbildung 36: ROC-Analyse von LC und SNc in PS und KG.....	73
Abbildung 37: ROC-Analyse des LC und der SNc in JG und KG.	75

IV. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung, Ursachen und Subtypen der verschiedenen Parkinsonsyndrome.	11
Tabelle 2: Einteilung der Parkinsonsyndrome nach ihrer Pathologie.	11
Tabelle 3: Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr.	26
Tabelle 4: Klinische Tests und Fragebögen mit Angabe der Anzahl der jeweiligen Proband*innen.	27
Tabelle 5: Basisdaten der drei verschiedenen Probandengruppen.	44
Tabelle 6: Ergebnisse der neuropsychologischen Tests von KG und PS.	45
Tabelle 7: Ergebnisse der Fragebögen von KG und PS.	46
Tabelle 8: Ergebnisse des Aufgabenteils „Alertness“ der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP).	46
Tabelle 9: Ergebnisse des Aufgabenteils „Geteilte Aufmerksamkeit“ (GA) der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP).	47
Tabelle 10: Ergebnisse des Aufgabenteils „Go/NoGo“ der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) mit 1 aus 2 Reizen (Go1/2) und 2 aus 5 Reizen (Go2/5)	47
Tabelle 11: AUC-Werte der ROC-Kurven von LC und SNc in PS und KG.	73
Tabelle 12: AUC-Werte der ROC-Kurven von LC und SNc in JG und KG.	75
Tabelle 13: Parkinsonpatient*innen mit einer Erkrankungsdauer unter/gleich 5 Jahren und über 5 Jahren.	76
Tabelle 14: Parkinsonpatient*innen mit und ohne Tremor.	77

V. Abkürzungsverzeichnis

3D	3-dimensional
3T	3 Tesla
18F-FDG-PET	1C8F-Fluorodesoxyglucose-Positron-Emissions-Tomographie
AUC	Area-under-the-curve
BDI-II	Becks Depression Inventar 2. Auflage
BNT	Boston-Naming-Test
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
CBD	Kortikobasale Degeneration
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
DAT	Dopamintransporter
DTI	Diffusions-Tensor-Bildgebung
DZNE	Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Veränderung e.V
FLASH	Fast-Low-Angle-Shot
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
H&Y	Hoehn- und Yahr-Stadium
IKND	Institut für kognitive Neurologie und Demenzforschung
IPS	Idiopathisches Parkinsonsyndrom
JG	Junge Gruppe
KG	Kontrollgruppe
LBD	Lewy-Körper-Demenz
L-Dopa	Levodopa
LC	Locus Coeruleus
LC-NA-System	Locus Coeruleus-Noradrenalin-System
LDÄD	L-Dopa-Äquivalenzdosis
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MPRAGE	Magnetization Prepared Rapid Acquisition with Gradient Echos
MSA	Multisystematrophie
MAO-B	Monoaminoxidase B
MRT	Magnetresonanztomographie
MT	Magnetisierungstransfer
MTC	Magnetisierungstransferkontrast
MTPT	1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine
MTR	Magnetisierungstransferratio
PDNMS	Non-motor-symptoms in Parkinson's Disease
PET-CT	Positron-Emissions-Computertomographie
PET-MRT	Positronen-Emissions-Magnetresonanztomographie

PS	Gruppe der Parkinsonproband*innen
PSP	Progressive Supranukleäre Blickparese
PSQI	Pittsburgh Schlafqualitätsindex
QSM	Quantitative Suszeptibility Mapping
RBDSQ	REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire
REM	Rapid-Eye-Movement
ROC	Receiver-Operating-Characteristics
ROFC	Rey-Osterrieth Complex Figure Test
SCOPA-AUT	Scales for Outcomes in Parkinson's Disease - Autonomic Dysfunction
SNc	Substantia Nigra pars compacta
SNr	Substantia Nigra pars reticulata
SPECT	Single-Photon-Emissions -Tomographie
T1	T1-Wichtung in der MRT
T2	T2-Wichtung in der MRT
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
TE	Echozeit
TMT	Trail Making Test
TR	Repetitionszeit
UPDRS III	Unified Parkinson Disease Rating Scale Part III

1 Einleitung

Das idiopathische Parkinsonsyndrom (Morbus Parkinson, IPS) ist eine chronisch progressive, neurodegenerative Erkrankung, welche vor allem durch einen Untergang dopaminergener Neurone und daraus resultierender Störungen motorischer Abläufe gekennzeichnet ist.

Erstmals beschrieben wurde die Erkrankung 1817 durch den britischen Arzt James Parkinson und sie ist allgemein unter dem Begriff „Schüttellähmung“ bekannt [92]. Parkinson ist, nach der Alzheimer-Demenz, die weltweit zweihäufigste neurodegenerative Erkrankung [94]. Das Leitsymptome ist eine Brady-/ Akinese, meist gekoppelt mit Rigor, Tremor und posturaler Instabilität [26]. Im Rahmen der Erkrankung kann es zudem zu einer Reduktion der kognitiven Fähigkeiten kommen [108]. Zusätzlich können Teile des vegetativen Nervensystems betroffen sein [108]. So berichten Patient*innen häufig über Riech-, Verdauungs- und Schlafstörungen [84, 108]. Diese Symptome können bereits Jahre vor der eigentlichen Erkrankung auftreten [109]. Neben einer ausführlichen Anamnese und klinischer Untersuchung werden zur weiteren diagnostischen Abklärung gezielt das Ansprechen auf Dopamin getestet und nach Bedarf bildgebende Verfahren, wie eine Magnetresonanztomographie oder ein DAT-Scan, herangezogen [26, 84]. Bis dato wird die Diagnose überwiegend erst bei Manifestation der charakteristischen klinischen Symptomatik gestellt [26]. Der Schwerpunkt dieser Arbeit soll daher auf einer Methodik im Bereich der Bildgebung liegen, welche eine Diagnostik bereits in einem früheren Stadium im klinischen Alltag ermöglicht.

1.1 Das idiopathische Parkinsonsyndrom

1.1.1 Definition und Differentialdiagnosen

Das IPS gehört zu Parkinsonsyndromen, welche alle Erkrankungen mit der typischen Parkinsonsymptomatik (Brady-/ Akinese als Kernsymptom mit einem weiteren der Symptome Rigor, Tremor oder posturale Instabilität) umfassen [26]. Das IPS bildet dabei mit rund 75% den größten Anteil der Erkrankungen des Parkinson-Formenkreises und tritt ohne eindeutig zuzuordnende Ursache auf [26]. Demgegenüber umfassen atypische Parkinsonsyndrome andere neurodegenerative Erkrankungen als das IPS, bei denen jedoch im Rahmen der Erkrankung die typischen Parkinsonsymptome auftreten [26, 73, 88]. Diese unterscheiden sich im Verlauf der Erkrankung und zeigen meist ein unzureichendes Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie mit Dopamin [73]. Zudem können genetisch bedingte und sekundäre (symptomatische) Parkinsonsyndrome auftreten (Tabelle 1).

Parkinsonform	Ursachen	Subtypen
Idiopathisches Parkinsonsyndrom	Ungeklärt	Tremordominanztyp Akinetisch-rigider Typ Äquivalenztyp [61]
Atypisches Parkinsonsyndrom	Neurodegenerative Erkrankungen	Multisystematrophie (MSA-P, MSA-C) Lewy-Körper-Demenz (LBD) Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP) Kortikobasale Degeneration (CBD)
Genetisches Parkinsonsyndrom	Monogenetisch (Park1-16) [48]	Autosomal-dominant Autosomal-rezessiv Mitochondrial
Sekundäres Parkinsonsyndrom	Innere oder äußere Einflüsse	medikamenteninduziert toxininduziert entzündlich metabolisch posttraumatisch tumorbedingt
Im Rahmen anderer Erkrankungen	Divers, krankheitsbezogen	M. Wilson Huntington Normaldruckhydrozephalus

*Tabelle 1: Einteilung, Ursachen und Subtypen der verschiedenen Parkinsonsyndrome.
(modifiziert nach [26])*

Idiopathische und atypische Parkinsonsyndrome können nach ihrer Pathologie in Synukleopathien und Tauopathien unterteilt werden (Tabelle 2) [26]. Das IPS kann nach dem Erkrankungsalter eingeteilt werden in eine juvenile Form (Erkrankungsalter bis 20 Jahre), frühe Form („early onset“, Erkrankungsalter 21-40 Jahre) und späte form („late onset“ [44].

Synukleopathien	Tauopathien
IPS, MSA, LBD	PSP, CBD

*Tabelle 2: Einteilung der Parkinsonsyndrome nach ihrer Pathologie.
(modifiziert nach [26])*

1.1.2 Epidemiologie

In Deutschland liegt die Prävalenz der Parkinsonerkrankungen bei 162.246 (Stand 2016). Weltweit liegt die Prävalenz der Erkrankung bei 6.062,893 (Stand 2016), wobei sich die Zahl der

Erkrankten in dem Zeitraum von 1990 – 2016 mehr als verdoppelt hat [32]. Unterschiede in der geographischen Verteilung werden verschiedenen Faktoren zugeschrieben, wie unter anderem genetische Faktoren, Umweltfaktoren und Altersstruktur der Bevölkerung [88]. Männer erkranken häufiger als Frauen [53]. Mit zunehmendem Alter steigt die Erkrankungswahrscheinlichkeit [26, 29]. So liegt das Morbiditätsrisiko bei über 60-Jährigen bei ca. 2% und bei über 80-Jährigen bei ca. 3%. Aufgrund des demographischen Wandels wird eine weltweite Verdoppelung der Prävalenz bis 2030 antizipiert [29].

1.1.3 Pathologische Mechanismen des IPS

Grundlagenorientierte und klinische Studien haben übereinstimmend die Degeneration von Nervenzellen, insbesondere den Untergang dopaminerger Neurone in der Substantia nigra pars compacta (SNc), als einen zentralen neuropathologischen Mechanismen des IPS identifiziert [142]. Dabei führt der progrediente Verlust melaninhaltiger Neurone in der SNc zur makroskopisch sichtbaren Depigmentierung und Substanzminderung [23, 88]. Zu den pathologischen Charakteristika der degenerierenden Neurone zählen Lewy-Körperchen, welche das aggregierte präsynaptische Protein Alpha-Synuclein enthalten [14, 23]. Die Alpha-Synuclein-Aggregate können zudem in weiteren subkortikalen Kernen und kortikalen Regionen, wie dem Locus coeruleus (LC) und dem Nucleus basalis Meynert, nachgewiesen werden [118]. Diese Befunde zeigen, dass neben dem dopaminergen System weitere Transmittersysteme betroffen sind, insbesondere das cholinerge, das GABAerge und das monoaminerge System mit den Transmittern Adrenalin, Noradrenalin und Serotonin [88]. Mit der Degeneration von 60 – 70% der nigrostriatalen Neurone und der Reduktion des striatalen Dopaminangebotes von 80% kommt es zur Ausprägung der motorischen Symptome [99]. Die Substantia nigra ist der Teil der Basalganglienschleife, welche für Bewegungsplanung, -initialisierung und -ausführung und deren Modulation von zentraler Bedeutung ist [84, 88]. Die Basalganglien sind Ansammlungen grauer Hirnsubstanz mit den Hauptbestandteilen Nucleus caudatus und Putamen (gemeinsam als Striatum bezeichnet), Nucleus subthalamicus, Globus pallidus (pars externa und interna) sowie der Substantia nigra (pars compacta, SNc, und pars reticulata, SNr) [88]. Die Funktion der Basalganglien wird über einen polysynaptischen Schaltkreis mit erregenden, exzitatorischen und hemmenden, inhibitorischen Verbindungen gesteuert (Abb. 1) [88]. Durch den Dopaminmangel im Rahmen des IPS ist die Balance zwischen Disinhibition und Inhibition des motorischen Thalamus in diesen Schaltkreisen in Richtung Inhibition verschoben. Der bewegungsförderliche dopaminerge Einfluss entfällt und es kommt zur Brady-/ Akinese [88]. Begleitsymptome wie Rigor, Tremor, posturale Instabilität, werden insbesondere der veränderten Basalganglienschleife mit deren prä-/motorischen, cerebellären und motorisch-thalamischen Komponenten zugeschrieben [88].

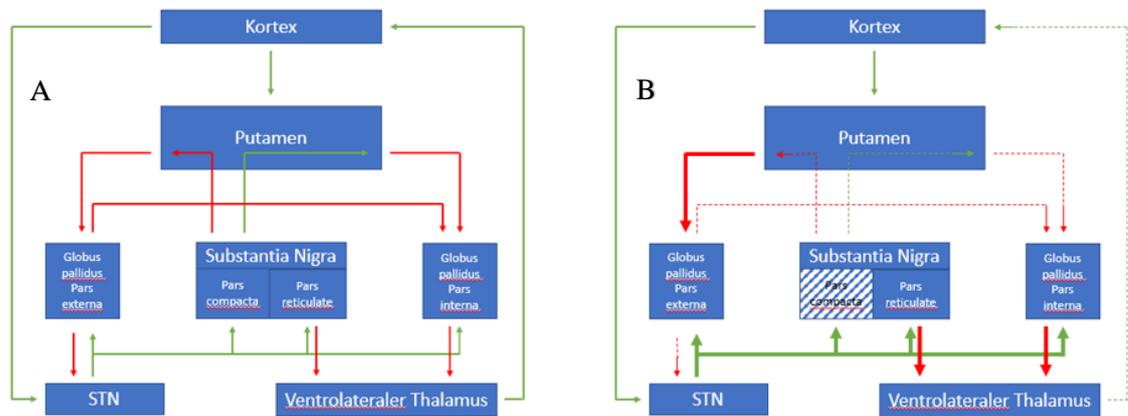


Abbildung 1: Basalganglienschleife.

A: Schema der synaptischen Verschaltung der Basalganglienschleife mit hemmenden und erregenden Verbindungen der glutamatergen, GABAergen und dopaminergen Transmittersysteme in den verschiedenen Kernstrukturen. **B:** Schema der synaptischen Verschaltung der Basalganglien beim IPS mit Verminderung der entsprechenden nigrostriatalen Projektionen. Der grüne Pfeil markiert exzitatorische Verbindungen, der rote Pfeil inhibitorische Verbindungen. Abbildungen modifiziert nach [88].

Bereits vor der Neurodegeneration in den Basalganglien und Ausprägung der motorischen Symptome [34] manifestiert sich die Erkrankung im peripheren Nervensystem mit der Aggregation von Alpha-Synuclein [12, 13, 94]. Die Synukleinopathie zeigt eine charakteristische Progression, ausgehend vom autonomen Nervensystem über verschiedene subkortikale und kortikale Kerngebiete, welche nach Braak in sechs verschiedene Stadien eingeteilt werden kann [11, 13].

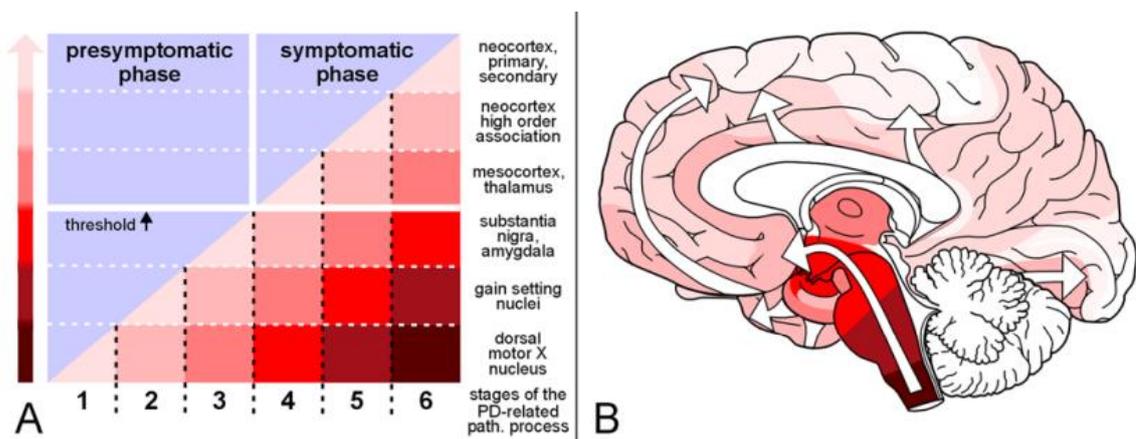


Abbildung 2: Stadieneinteilung nach Braak.

Stadien (1-6) der Progression von Morbus Parkinson, basierend auf Synukleinopathie und involvierter Hirnregion (A) mit farbgekodiertem Schema der relevanten Hirnregion; übernommen aus [14].

Im ersten Stadium sind der Nucleus dorsalis nervi vagi, Teile der Medulla oblongata und Formatio reticularis sowie der Bulbus olfactorius involviert [13, 14]. Die Synukleinopathie breitet sich anschließend im 2. Stadium nach rostral in den LC aus und im 3. Stadium sind zentrale autonome Strukturen sowie übergeordnete Systeme wie Amygdala, limbisches System, Hypothalamus und

SN betroffen [13]. In den Stadien 4 und 5 kommt es zum Nachweis weiterer Aggregate in verschiedenen Regionen des Kortex, unter anderem im Mesokortex, präfrontalen Kortex und assoziativen Neokortex, bis im 6. Stadium nahezu der gesamte Neokortex (primär, sekundär) betroffen ist [12, 13]. Als klinische Korrelate wurden in den ersten beiden Stadien Einschränkungen des Sprechens, Riechens und autonomer Funktionen beschrieben, das 3. und 4. Stadium sind durch Schlafstörungen und motorische Störungen gekennzeichnet und in den finalen beiden Stadien kommt es zu emotionalen und kognitiven Einschränkungen [46]. Somit liegen ab Stadium 3 und 4 sowie in den nachfolgenden Stadien die krankheitsspezifischen motorischen Einschränkungen vor, sodass diese in der Stadieneinteilung nach Braak als „symptomatische Phase“ und die vorherigen Stadien als „präsymptomatische“ Phase bezeichnet werden [13].

1.1.4 Ätiologie

Das IPS ist eine Erkrankung multifaktorieller und komplexer Genese. Die genaue Ätiologie der Erkrankung bleibt unklar [88], wobei von einem Zusammenspiel verschiedener Faktoren aus zunehmendem Alter, Umweltfaktoren und genetischer Prädisposition ausgegangen wird [107]. Verschiedene Umweltgifte können das Risiko einer Erkrankung erhöhen, darunter Pestizide, Herbizide, 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine (MTPT) und Schwermetalle [107]. Tabak- und Kaffeekonsum dagegen können als protektive Faktoren wirken [26, 88]. Den größten Risikofaktor bildet das zunehmende Alter [88, 94]. So zeigt sich ein Anstieg der Prävalenz und Inzidenz des IPS mit zunehmendem Alter [26]. Zudem konnte ein erhöhtes Erkrankungsrisiko bei Verwandten ersten Grades von Erkrankten festgestellt werden [107].

1.1.5 Symptomatik

Die Diagnose des IPS basiert auf dem Vorliegen charakteristischer motorischer Symptome, auf deren Grundlage die Diagnosestellung durch die UK-Brain-Bank-Kriterien erfolgt [56]. Die Symptomatik beginnt meist einseitig und manifestiert sich im Verlauf beidseitig [121].

Die motorischen Kardinalsymptome werden durch den 3. Teil der „*Unified Parkinson Disease Rating Scale*“ (UPDRS III) erfasst [26] und umfassen folgende Symptome:

- **Brady-/Akinese:** Das charakteristische Symptom des Parkinsonsyndroms ist die Verlangsamung von Bewegungen und umfasst die gesamte Willkürmotorik (Planung, Initiierung und Ausführung einzelner Bewegungen, sowie die Koordination von Bewegungsabläufen) [61]. Die Haltung der Erkrankten ist nach vorne gebeugt, die Schritte sind klein, die Arme schwingen beim Gehen nicht mit und die Mimik ist starr („Maskengesicht“). Zudem wird die Schrift kleiner und die Sprache leiser [84].
- **Tremor:** Meist liegt ein Ruhetremor vor, welcher bei körperlicher Entspannung an Intensität zu und bei Anspannung an Intensität abnimmt. Der Tremor tritt mit einer

Frequenz von ca. 4 bis 6 Hz auf. Typischerweise manifestiert sich der Ruhetremor distal, charakteristischerweise als Supinations-Pronations-Tremor an den Händen („Pillendreher-Phänomen“) [61]. Weitere Tremorformen, wie ein Halte- oder Aktionstremor, können ebenfalls auftreten [88].

- **Rigor:** Mit der Zunahme des extrapyramidalen Tonus erhöht sich der periphere muskuläre Widerstand. Bei der Überprüfung des passiven Bewegungsablaufes ist ein erhöhter Widerstand spürbar, zudem kann dieser sakkadiert nachgeben („Zahnradphänomen“) [84]. Ein leichter Rigor kann durch aktive Bewegung der kontralateralen Extremität demaskiert werden („Froment-Manöver“) [61].
- **Posturale Instabilität:** Durch den Ausfall der Streckreflexe und des verlangsamten Aktionsvermögens kommt es zu einer erhöhten Fallneigung. Der gestoßene oder stolpernde Erkrankte kann sich durch zu kleine oder zu langsame Schritte kaum bzw. nicht auffangen (Pro-/ Retropulsion) [84].

Zahlreiche Studien belegen, dass es ab einer Degeneration von ca. 60% der dopaminergen Zellen zur Ausprägung der motorischen Symptome kommt [34, 99]. Bereits 5 bis 20 Jahre zuvor können nicht-motorische Symptome als Zeichen der Neurodegeneration im Rahmen der Erkrankung vorliegen [7, 79, 94]. Diese „prodromale Phase“ umfasst charakteristische Symptome, wie zum Beispiel eine Einschränkung des Riechvermögens, Rapid-Eye-Movement- (REM-) Schlafstörungen, Depressionen und Angststörungen sowie autonome Dysfunktionen (Verdauungsstörungen, erektile Dysfunktion, orthostatische Dysregulation). Die Symptome wurden von der „*Movement Disorder Society*“ als Teil der diagnostischen Kriterien der Parkinsonerkrankung aufgenommen [7, 57]. Zudem werden einige dieser nicht-motorischen Symptome als mögliche Risikofaktoren beschrieben [57, 65, 70]. Die genannten Symptome können auch erst in späteren Phasen der Erkrankung auftreten oder mit Fortschreiten der Erkrankung zunehmen [65, 108]. Mit Fortschreiten der Erkrankung und der damit verbundenen Neurodegeneration kommt es darüber hinaus zur Manifestation kognitiver Defizite [108]. Den größten Anteil der nicht-motorischen Symptome bilden autonome Dysfunktionen [108] und neuropsychiatrische Symptome wie Depressionen [117, 127].

Die nicht-motorischen Symptome umfassen (nach [84]):

- **Autonome und gastrointestinale Dysfunktionen:** Orthostatische Hypotension, Schwitzen, Hypersalivation, Xerostomie, Dysphagie, Blasenfunktionsstörungen, Obstipation, Sexualitätsstörungen
- **Schlafstörungen:** Insomnie, Restless-Legs-Syndrom, REM-Schlaf-Störungen, Fatigue
- **Neuropsychiatrische Störungen:** Apathie, Angst, Depression, kognitive Störungen, Demenz, Halluzinationen, Illusionen, Delir, Zwangsstörungen
- **Sensible und sensorische Störungen:** Riechstörungen, verminderter Geschmack, Schmerzen, Parästhesien

Die Symptome werden häufig erst spät oder nicht diagnostiziert. Sie können die Lebensqualität der Patient*innen negativ beeinflussen und zu vermehrter Hospitalisation führen [18, 110]. Die klinische Ausprägung des IPS ist heterogen und lässt sich abhängig von der dominierenden motorischen Symptomatik in verschiedene Subtypen unterteilen [124]. Die Unterteilung erfolgt meist in Parkinsonpatient*innen mit überwiegend tremordominanten Symptomen und nicht-tremordominanten Symptomen, wie posturaler Instabilität und akinetisch-rigider Symptomatik [141]. Am häufigsten liegen dabei gemischte Formen (Äquivalenztyp) vor, gefolgt vom akinetisch-rigiden Typ und tremordominantem Typ [96]. Diese Subtypen unterscheiden sich im Krankheitsverlauf und ihren neuropathologischen Grundlagen [62, 97]. Klinische Subtypen mit posturaler Instabilität zeigten dabei eine erhöhte Vulnerabilität gegenüber kognitiven Einschränkungen [15] und ein niedrigeres medikamentöses Ansprechen der Symptome [136]. Zudem gaben diese Patient*innen eine starke Einschränkung der Lebensqualität an [140]. Parkinsonpatient*innen mit überwiegender Tremorsymptomatik zeigten dagegen einen milderen Krankheitsverlauf mit geringerer Ausprägung nicht-motorischer Symptome und kognitiver Einschränkungen [62, 97]. Die Bestimmung des spezifischen Subtyps könnte daher für eine genauere Prognose des Krankheitsprogresses in der klinischen Praxis wichtig sein [96].

Das IPS zeigt meist einen nicht-linearen, in verschiedenen Stadien verlaufenden Progress, welcher sich anhand der Skala nach Hoehn & Yahr einteilen lässt [54]. Nach dieser Skala verläuft die Erkrankung in fünf Stadien. Das 1. Stadium ist definiert durch eine einseitige Manifestation der Krankheitssymptomatik, bei Vorliegen einer beidseitigen Manifestation liegt das 2. Stadium vor. Im 3. Stadium kommen weitere Symptome wie posturale Instabilität hinzu. Vollständige Ausbildung der Symptomatik und deutliche Beeinträchtigung kennzeichnen das 4. Stadium, gefolgt vom 5. Stadium mit dauerhafter Pflegebedürftigkeit, Bettlägerigkeit oder Rollstuhlerfordernis. Von Stadium 1 bis Stadium 5 vergehen im Schnitt 10 – 20 Jahre [54, 82].

1.1.6 Diagnostik

Die Diagnose des IPS ist eine klinische Diagnose, basierend auf der Präsentation der charakteristischen Symptome [26]. Weitere diagnostische Verfahren werden zur Unterstützung der Diagnose und Differenzierung zwischen idiopathischem und atypischen Parkinsonsyndrom sowie zum Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen verwendet [26]. Gemäß der „Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Idiopathisches Parkinson-Syndrom“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie gelten als Goldstandard zur Sicherung der klinischen Verdachtsdiagnose die „*UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria*“ [26, 43]. Die Kriterien unterteilen sich in drei Hauptbereiche (Diagnose eines Parkinson-Syndroms durch Feststellung von Akinese/Bradykinese, Vorhandensein unterstützender Kriterien und Fehlen von Ausschlusskriterien für die klinische Diagnose einer Parkinson-Krankheit) mit jeweiligen Unterpunkten [26]. Zur Abklärung der L-Dopa-Sensitivität kann ein L-Dopa-Test durchgeführt werden, bei dem der UPDRSIII vor und 30min nach Gabe einer Testdosis L-Dopa bestimmt wird. Bei einer Verbesserung des UPDRSIII >20% stützt die L-Dopa-Sensitivität, bei einer Verbesserung >50% kann mit hoher Wahrscheinlichkeit von einem IPS ausgegangen werden [26]. Um ein vorliegendes IPS im Frühstadium ätiologisch einzuordnen und von anderen Erkrankungen zu differenzieren, können verschiedene bildgebende Verfahren eingesetzt werden [26, 88]. Die am häufigsten verwendeten Untersuchungsmodalitäten sind der DAT-Scan zur Darstellung der präsynaptischen Dopamintransporterdichte (DAT) und zur Detektion der postsynaptischen Dopamin-Rezeptor-Status eine IBZM-(Iodobenzamid-)SPECT [26]. Ein DAT-Scan ermöglicht dabei u.a. die Differenzierung zwischen Parkinson- oder Tremorsyndrom, eine IBZM-SPECT die Differenzierung zwischen idiopathischen und atypischen Parkinsonsyndrom [26]. In der Frühphase der Erkrankung kann zudem eine Hyperechogenität der Substantia Nigra mittels Hirnparenchymsonographie nachgewiesen werden [26]. Zum Ausschluss verschiedener Differenzialdiagnosen, wie Normaldruckhydrozephalus, Raumforderungen und vaskuläre Läsionen, wird zudem empfohlen mindestens eine strukturelle zerebrale Bildgebung, meist eine Computertomographie oder Kernspintomographie, durchzuführen [26]. Auch können mittels Kernspintomographie charakteristische Befunde verschiedener atypischer Parkinsonsyndrome nachgewiesen werden [26].

1.1.7 Therapie

Die Grundlage der pharmakologischen Behandlung bildet L-Dopa als ZNS-gängige Dopaminvorstufe in Kombination mit einem Decarboxylasehemmer (z.B. *Madopar*) [88]. Bei jüngeren Patient*innen wird zu Beginn der Erkrankung eine Therapie mit Dopaminagonisten und resultierender direkter Stimulation der postsynaptischen dopaminergen Rezeptoren angestrebt [26]. Dies dient dazu, längerfristige motorische Komplikationen einer L-Dopa-Monotherapie in Form von Dyskinesien und motorische Fluktuationen zu vermeiden bzw. hinauszuzögern.

Weitere verwendete Medikamentengruppen sind COMT-Inhibitoren, welche den Dopaminabbau durch Catechol-O-Methyltransferase (COMT) hemmen, MAO-B-Hemmer zur Hemmung des beschleunigten Dopaminabbaus durch Monoaminoxidase-B (MAO-B), Blocker glutamaterger Rezeptoren und Anticholinergika zum Abbau des Acetylcholinungleichgewichts [26, 88]. Auch bedürfen verschiedene nicht-motorische Symptome der Erkrankung, wie z.B. Depressionen, medikamentöser Behandlung [26]. Bei nicht ausreichender bzw. nicht mehr ausreichender medikamentöser Therapie kann ein „Hirnschrittmacher“ (Tiefe Hirnstimulation, „*Deep Brain Stimulation*“) in bestimmte Zielregionen implantiert werden [26]. Insbesondere motorische Symptome können positiv beeinflusst und die Lebensqualität der Erkrankten verbessert werden [26, 88, 94]. Als Zielregion dient dabei insbesondere der Nucleus subthalamicus, wobei auch der Globus pallidus internus und der Nucleus ventralis intermedius des Thalamus als alternative Zielregionen in Frage kommen [26]. Unterstützend zur pharmakologischen und/oder stereotaktischen Therapie der Erkrankung kommen Gymnastik, Geh- und Gleichgewichtstraining zur Anwendung zur Verbesserung der Motorik und Vermeidung von Stürzen [26, 88].

1.2 Die Bedeutung des LC für neurodegenerative Erkrankungen

Der Locus Coeruleus (LC) ist im oberen dorsolateralen Tegmentum pontis des Rhombencephalon gelegen und zählt zur *Formatio reticularis*. Die makroskopisch hellblaue (lat. „*caeruleus*“ = himmelblau) Farbe des LC wird bedingt durch die melaninhaltigen Zellen. Er ist die größte noradrenalinproduzierende Kerngruppe des zentralen Noradrenalinsystems [6]. Trotz seiner geringen Größe besitzt der Kern eine hohe Zahl von Verbindungen in umfangreiche Hirnregionen, u.a. von Neocortex, Hippocampus, Thalamus, Amygdala, Cerebellum [4]. Dichte Projektionen existieren in somatosensorische und motorische Bereiche, sowie Assoziationsbereiche zum Beispiel der präfrontalen und parietalen Kortex [6]. Dabei besteht eine topographische Anordnung der Zellen innerhalb des LC nach ihren efferenten Projektionen. So projizieren Neurone im dorsalen Anteil des LC in Regionen des Vorderhirns (z.B. Hippocampus), während Neurone im ventralen Anteil in das Kleinhirn und Rückenmark ziehen [111]. Dies könnte eine erhöhte Vulnerabilität verschiedener Regionen des LC für unterschiedliche kognitiven Funktionen implizieren, wie eine Beteiligung eines LC-Areals an der Gedächtnisverarbeitung und eines anderen LC-Areals an der Schmerzmodulation [10]. Es gibt darüber hinaus Hinweise, dass diese anatomische Organisation des LC-Noradrenalin- (NA-) Systems die Grundlage für die Verarbeitung und Weiterleitung spezifischer neuronaler Informationsflüsse bildet [103]. Demnach ist der LC an einer Vielzahl von Hirnfunktionen beteiligt. Zu diesen zählen kognitive Funktionen, wie zum Beispiel Arbeitsgedächtnis, Lernen, Aufmerksamkeit [3, 5] sowie die Speicherung und Verarbeitung von Erinnerungen [102]. Darüber hinaus wird dem LC die Modulation von autonomen Funktionen, REM-Schlaf-Verhalten, Blutdruckregulation, Schmerzmodulation, und motorischen Funktionen zugeschrieben [6]. Auch immunmodulatorische Funktionen sind beschrieben worden [52]. Zudem steht der LC mit

verschiedenen psychiatrischen Symptomen im Zusammenhang, wie Schlafstörungen und Depressionen, welche sich häufig in den frühen Phasen neurodegenerativer Erkrankungen manifestieren [10]. Auch wurde in verschiedenen Studien ein Zusammenhang zwischen einer altersbedingten Reduktion des LC-NA-Systems und eingeschränkten kognitiven Funktionen wie dem episodischen Gedächtnis beschrieben [10, 47, 60].

Braak und Kolleg*innen beschrieben erstmals 2003 eine frühe Involvierung des LC im Parkinsonsyndrom, bereits vor Ausprägung der charakteristischen motorischen Dysfunktionen [13]. Dabei können Veränderungen im LC-NA-Systems bereits 10 Jahre vor der klinischen Diagnose der Erkrankung auftreten [44, 103], sodass ein Zusammenhang eines noradrenergen Defizits mit prädrömalen nicht-motorischen Symptomen postuliert wurde [50, 134]. Verschiedene *ex-vivo*-Studien zeigten, dass sich die Alpha-Synuclein-Pathologie nicht nur zeitlich im LC vor einer Involvierung der SN manifestiert, sondern auch stärker ausgeprägt zu sein scheint [25, 41]. Der Verlust von Neuronen des LC ist somit eines der primären Ereignisse in der Pathogenese der Parkinsonerkrankung [5]. Pathologien des LC sind zudem Teil weiterer neurodegenerativer Erkrankungen, wie Alzheimer-Demenz, Lewy-Körper-Demenz, Multisystematrophie, frontotemporaler Demenz und Essentiellen Tremor [10]. Auch nicht-neurodegenerative Erkrankungen, wie Depressionen, Schizophrenie und Autismus werden mit LC-Pathologien in Verbindung gebracht [76]. Diesen Ergebnissen zufolge wurde die Hypothese einer zentralen Rolle des LC und des LC-NA-Systems in der Entstehung neurologischer Erkrankungen aufgestellt [10]. In Parkinsonerkrankten zeigten *ex-vivo*-Analysen eine Degeneration des LC über dessen gesamte Länge, und demzufolge einen weitgehenden Verlust der noradrenergen Projektionen in potenziell alle innervierten Hirnregionen [33]. Die frühe Involvierung des LC-NA-Systems in der Pathogenese neurodegenerativer Erkrankungen machen Veränderungen des LC als möglichen Biomarker und präklinischen Frühmarker besonders interessant [76, 134].

1.3 Neuromelaninsensitive Bildgebung

1.3.1 MRT in der Parkinson-Diagnostik

Zur Untersuchung der pathologischen Veränderungen bei neurodegenerativen Erkrankungen stehen verschiedene bildgebende Verfahren zur Verfügung. Zu diesen zählen die Magnetresonanztomographie (MRT), Single-Photon-Emissions-Tomographie (SPECT), ¹⁸F-Fluorodesoxyglucose-Positron-Emissions-Tomographie (¹⁸F-FDG-PET) und Positronen-Emissions-Computertomographie (PET-CT) [2]. An strukturellen und funktionellen Magnetresonanztomographie-Verfahren werden zudem in Klinik und Forschung verschiedene weitere Methoden verwendet, wie Diffusions-Tensor-Imaging (DTI), Magnetresonanztomographie, funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) und

Positronen-Emissions-Magnetresonanztomographie (PET-MRT) [2, 51]. Die strukturelle Magnetresonanztomographie findet insbesondere in der Diagnostik und dem Ausschluss von Differentialdiagnosen, wie atypischen Parkinsonsyndromen, Anwendung [26]. Zunehmend hat auch die Diagnostik in den früheren Phasen der Erkrankung an Bedeutung zugenommen, insbesondere auch in der „prodromalen Phase“ der Erkrankung [51, 79, 94]. Hierbei liegt der Schwerpunkt auf der Detektion möglicher bildmorphologischer Frühmarker [51]. Lange Zeit konnte jedoch mit herkömmlichen MRT-Sequenzen kein systematischer Zusammenhang zwischen den strukturellen Veränderungen der betroffenen Hirnstrukturen und den pathologischen Charakteristika hergestellt werden [58, 105]. Einen Durchbruch in der bildmorphologischen Darstellung struktureller Veränderungen erbrachte die Nutzung der verstärkenden Magnetisierungseffekte von Neuromelanin [105].

Die catecholaminergen Neurone der SNc und des LC enthalten Neuromelanin, welches für die dunkle Pigmentierung verantwortlich ist und strukturell Melanin ähnelt [5, 45]. Bei Neuromelanin handelt es sich um ein Nebenprodukt des noradrenergen und dopaminergen Stoffwechsels [45]. Der Neuromelaningehalt der Zellen nimmt mit steigendem Alter zu, sodass eine neuroprotektive Funktion des Neuromelanins vermutet wurde [6]. Der Verlust und die damit verbundene Depigmentierung der beiden Hirnstrukturen sind charakteristische Veränderungen beim IPS [144]. In Kombination mit Kupfer und Eisen zeigt Neuromelanin paramagnetische Effekte, welche zur Verkürzung von T1 in der Magnetresonanztomographie führen [105, 120]. Dieser Effekt kann unter anderem durch T1-gewichtete Turbo-Spin-Echo- (TSE-) Sequenzen genutzt werden [105]. Das umgebende Hirngewebe wird dabei durch Verlängerung der T1-Relaxationszeit unterdrückt und die neuromelaninhaltigen Zellen werden mit hoher Intensität (hyperintens) visualisiert [83, 105]. *Ex-vivo*-Studien zeigten, dass die Anzahl der neuromelaninhaltigen Neurone in der SNc mit der Signalintensität in den entsprechenden MRT-Sequenzen korreliert [69, 120]. Auch korrelierten erhöhte Signalintensitäten des LC mit dem Neuromelaningehalt der Zellen [67]. Damit konnten regionale Analysen der SNc mit höherer Auflösung durchgeführt werden, die in frühen Erkrankungsstadien des IPS im Vergleich zu nicht erkrankten Proband*innen eine signifikante Signalminderung im lateralen Teil der SNc zeigten [91]. Deutliche Signalminderungen konnten mit einer höheren Sensitivität und Spezifität im gesamten LC nachgewiesen werden, wodurch der LC als möglicher Frühmarker in der Diagnostik und Verlaufsbeurteilung an Bedeutung gewann [91]. In weiteren neuromelanin- und eisensensitiven Sequenzen konnten Veränderungen bei Parkinsonpatient*innen visualisiert werden. So lassen Unterschiede der Magnetisierungstransferbildgebung in frühen Stadien der Erkrankung eine Involvierung anderer Hirnstrukturen als in späteren Stadien vermuten [132]. Im „*Quantitative Susceptibility Mapping*“ (QSM) konnten Veränderungen des Eisengehaltes im zunehmenden Alter und in Zusammenhang mit neurodegenerativen Veränderungen erfasst werden, welche in herkömmlichen MRT nicht erkannt wurden [1, 8]. Auch wurden parkinsonspezifische Veränderungen beschrieben, sodass QSM als möglicher Biomarker in der

Früherkennung, als auch als Verlaufparameter von Bedeutung sein könnte [71]. Die meisten Studien untersuchten Unterschiede des Signalverhaltens zwischen Parkinsonpatient*innen und Kontrollgruppen, weniger die verschiedenen Krankheitsstadien innerhalb der Erkrankung. Zudem konnten bisher keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Differentialdiagnosen des IPS herausgestellt werden, wobei die Neuromelaninbildung zur Differenzierung der verschiedenen Bewegungsstörungen genutzt werden könnte [120]. Insbesondere SNc und LC spielen dabei als Hauptquellen des Neuromelanins eine bedeutende Rolle als mögliche Biomarker in der Bildgebung des IPS [120].

1.3.2 FLASH

Neben von Sasaki et. al verwendeten T1-gewichteten TSE-Sequenzen [105] wurde nachfolgend eine 3D T1-gewichtete „Fast-Low-Angle-Shot“ - (FLASH -) Sequenz zur Charakterisierung der Lokalisation und des Signalverhaltens des LC eingesetzt [11]. Sie ermöglichte eine höhere räumliche Auflösung und die Analyse topographischer Verteilungen Verteilung der Signalintensitäten über die rostrocaudale Achse des LC [9]. Die FLASH-Sequenz gehört zu den Gradienten-Echo-Sequenzen, wobei Hochfrequenzimpulse mit einem kleinen Flipwinkel ($< 90^\circ$) und einer kurzen Repetitionszeit verwendet werden [39]. Im Ergebnis resultiert eine longitudinale Gleichgewichtsmagnetisierung, welche eine hochaufgelöste dreidimensionale Aufnahme in kurzer Messzeit ermöglicht [39]. Die FLASH-Sequenz ermöglichte zur Analyse des Signalverhaltens des LC eine höhere räumliche Auflösung, sodass eine topographische Verteilung der Signalintensitäten über die gesamte rostrocaudale Ausdehnung des LC betrachtet werden kann [9]. Dem Aspekt räumlicher Auflösung kommt in Anbetracht topographisch spezifischer Vulnerabilitäten neurodegenerativer Effekte eine besondere Bedeutung zu [125]. In der Tat wurden regionalspezifische Veränderungen des LC in Verbindung mit neurodegenerativen Veränderungen gefunden [125, 134]. In der FLASH-Sequenz konnten bisher in gesunden Kontrollproband*innen Unterschiede der Signalintensität in verschiedenen Regionen des LC nachgewiesen werden [9]. Zudem zeigte sich ein signifikanter altersabhängiger Anstieg der Signalintensitäten des LC [9].

1.3.3 Magnetisierungstransferbildung

Eine der größten Herausforderungen in der neuromelaninsensitiven Bildgebung ist die Verstärkung des Kontrastes von LC und SNc gegenüber der umgebenden Hirnstrukturen und den Hintergrundsignalen. Bei der Verwendung von Magnetisierungstransfer konnte in den entsprechenden Hirnregionen ein erhöhter Kontrast festgestellt werden, demzufolge der Magnetisierungstransferkontrast als einer der primären Faktoren in der Kontrastgenerierung des Neuromelanins gilt [120]. Die dazu verwendete Magnetisierungstransferbildung beruht auf der Erzeugung eines Kontrastes zwischen verschiedenen Geweben, welcher durch die

Wechselwirkungen von Wasserstoffprotonen in unterschiedlichen Zuständen erzeugt wird. Dabei wird durch Magnetisierungsänderung von Protonen eine Änderung der Magnetisierung weiterer Protonen hervorgerufen, der sogenannte Magnetisierungstransfer [139]. Durch einen Sättigungsimpuls werden zudem ein Teil der Protonen gesättigt und die Übertragung eines Teils ihrer Magnetisierung auf andere Protonen gefördert. Die Anlegung einer Magnetisierung ohne Sättigungspuls führt zu einer Differenz zwischen den Signalen mit und ohne Sättigungsimpuls, welche als Magnetisierungstransferratio (MTR) bezeichnet wird [139]. Das Magnetisierungstransferspektrum wird durch Eisen beeinflusst, welches in der SNc in Eisen-Neuromelanin-Komplexen vorliegt und durch diesen Komplex starke paramagnetische Effekte aufweist [120, 146]. Im Ergebnis hebt sich die SNc mit ihrem hohen Gehalt dopaminerger Neurone und demzufolge hoher Eisen-Neuromelanin-Komplexierung in der Signalintensität deutlich von der SNr mit vergleichsweise geringem Neuromelaningehalt ab [120, 146]. Auch die umgebenden Strukturen der Basalganglien, wie Putamen, Globus pallidus und Nucleus caudatus, sind mit einem niedrigen Neuromelaninanteil deutlich signalärmer [120, 120].

1.4 Ziele der vorliegenden Arbeit

Der LC rangiert unter den Hirnstrukturen mit frühesten Anzeichen pathologischer Veränderungen bei neurodegenerativen Erkrankungen und hat demzufolge in den vergangenen Jahren zunehmend an Bedeutung als potenzieller Früh- und Biomarker gewonnen [10, 74, 125]. Andererseits bleibt der Einfluss der strukturellen und funktionellen Alterationen des LC auf die Pathogenese und die Symptomprogression des IPS weitgehend unverstanden [10]. Die frühe LC-Pathologie in ihren bildmorphologischen Grundlagen ist bislang in den Grundsätzen erfasst worden, jedoch bleiben die genaue diagnostische Bedeutung im Frühstadium des IPS insbesondere im Vergleich zur SNc unklar und topographisch spezifische Aspekte insbesondere in Bezug zu definierten klinischen Symptomen sind nicht systematisch dokumentiert [8]. Demzufolge geht die vorliegende Arbeit den folgenden Hauptfragen im Frühstadium des IPS nach:

1. Können die frühen Veränderungen im LC zuverlässig *in vivo* quantifiziert werden und welche MRT-Sequenzen sind für eine zuverlässige Quantifizierung geeignet?
2. Ist eine Quantifizierung früher Veränderungen im LC geeignet für die Diagnostik und den Verlauf des Parkinsonsyndroms, insbesondere auch im Vergleich zu Veränderungen in der SNc?
3. Existiert eine topographische Vulnerabilität der strukturellen Veränderungen des LC?
4. Inwiefern besteht ein Zusammenhang zwischen LC-Integrität und klinisch-symptomatischen Veränderungen im Rahmen des IPS?

Dieser Fragenkomplex wurde mit einer Kombination aus spezifischen Verfahren der Magnetresonanztomographie, bestehend aus neuromelaninsensitiven T1-gewichteten Sequenzen

und Magnetisierungstransferbildgebung, experimentell angegangen. Die Methode nutzt die Existenz von Neuromelanin in LC und SNc und ermöglicht die quantitative Darstellung struktureller Veränderungen mit regionalspezifischer Auflösung [9]. Diese Kombination erschien geeignet, eine makromolekulare Darstellung des LC und der SNc zum Nachweis von strukturellen Veränderungen *in-vivo* zu leisten. Zudem sollten die technischen Möglichkeiten geprüft werden, um regionalspezifische strukturelle LC-Veränderungen mit hoher Sensitivität nachzuweisen und den Zusammenhang spezifisch-struktureller LC-Veränderungen mit der klinischen Präsentation definierter Symptome zu erfassen.

Als übergeordnetes Ziel sollte das Verständnis der Integrität des LC und des LC-NA-Systems für den Verlauf und die Präsentation klinischer Symptomatik des IPS erweitert werden, insbesondere im Hinblick auf die Aussagekraft des LC als möglicher Frühmarker neurodegenerativer Erkrankungen in der klinisch-bildgebenden Diagnostik.

2 Material und Methoden

2.1 Proband*innen

Die Studie umfasste insgesamt 69 Proband*innen, davon 22 Proband*innen mit einem idiopathischen Parkinsonsyndrom (Parkinsongruppe, PS) und den Subtypen Äquivalenztyp, Tremordominanztyp und Akinetisch-rigider Typ, 22 gesunde Kontrollproband*innen (Kontrollgruppe, KG) in Alter und Geschlecht vergleichbar den Parkinsonpatient*innen sowie 25 jüngere Proband*innen (junge Gruppe, JG).

Die vorliegende klinische Studie ist Teil des Forschungsprojektes „Untersuchung der Rolle von dopaminergem Neurotransmission in Bezug auf Gedächtnis und Verhalten bei früher Parkinson Erkrankung mit Hilfe von struktureller und funktioneller Magnetresonanztomographie“ (MD027). Ein entsprechendes positives Votum der Ethikkommission der Otto-von-Guericke-Universität lag vor (Genehmigungsnummer: 139/13, Anlage 1).

2.1.1 Parkinsonpatient*innen

2.1.1.1 Rekrutierung

Die Rekrutierung der 18 Parkinsonpatient*innen erfolgte über die Ambulanz für Bewegungsstörungen und der Neurologischen Station 12 der Universitätsklinik für Neurologie. Zudem wurde ein Patient über die Parkinson-Selbsthilfegruppe Magdeburg rekrutiert. Bereits im Rahmen des Forschungsprojektes „MD027“ erhobene Daten von 3 weiteren Parkinsonpatient*innen wurden übernommen. Von den Patient*innen wurden folgende Basisdaten erhoben: Alter, Bildungsstand, Diagnosezeitpunkt und Medikamenteneinnahme.

2.1.1.2 Ein-/ Ausschlusskriterien

Zum Zeitpunkt der Studie musste die Diagnose des idiopathischen Parkinsonsyndroms vorliegen. Die MRT-Tauglichkeit wurde anhand eines standardisierten Fragebogens geprüft, welcher die Aspekte Metall im Körper (Voroperationen, Schrittmacher, Piercings, Tätowierungen, Stiftzähne und Zahnkronen), Hörstörungen (Tinnitus) oder vorbestehende vegetative Grunderkrankungen (Myokardinfarkt, Nierenfunktionsstörungen, Diabetes mellitus) umfasste (Anlage 2). Ausgeschlossen wurden Patient*innen mit weiteren manifesten neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen, wie Demenz, „*Mild Cognitive Impairment*“ (MMST < 27) oder Depression. Zudem wurden Patient*innen mit weit fortgeschrittener Erkrankung (H&Y-Stadium IV) oder Präsentation einer ausgeprägten Tremorsymptomatik zum Zeitpunkt der Messung ausgeschlossen. Des Weiteren führten Artefakte (u.a. durch Bewegung) und pathologische Befunde über Veränderungen im Rahmen der Parkinsonerkrankung hinaus in den MRT-Messungen zum Ausschluss.

2.1.2 Kontrollproband*innen

2.1.2.1 Rekrutierung

Die Kontrollproband*innen wurden über Aushänge im Raum Magdeburg, Veranstaltungen des DZNE und des Uniklinikums für Angehörige von Erkrankten und im Rahmen der „Langen Nacht der Wissenschaft“ rekrutiert. Die Daten von 21 gesunden Kontrollproband*innen wurden aus der bestehenden Datenbank des DZNE übernommen. Bei einem weiteren Probanden ohne vorbestehende Daten wurde diese im Rahmen der Studie erhoben. Zusätzlich wurden die Daten von 25 jüngeren Proband*innen (im Alter von 22 bis 30 Jahren) aus der vorbestehenden Datenbank des DZNE übernommen.

2.1.2.2 Ein-/ Ausschlusskriterien

Bei den 22 Kontrollproband*innen bestanden keine neurologischen oder psychiatrischen Vorerkrankungen und sie wurden hinsichtlich ihrer kognitiven Fähigkeiten eines kurzen neuropsychologischen Screenings mithilfe des Mini-Mental-State-Tests unterzogen (MMST \geq 27). Die MRT-Tauglichkeit wurde anhand eines standardisierten Fragebogens überprüft, welcher die Aspekte Metall im Körper (Voroperationen, Schrittmacher, Piercings, Tätowierungen, Stiftzähne und Zahnkronen), Hörstörungen (Tinnitus) oder vorbestehende vegetative Grunderkrankungen (kardiovaskuläre Risikofaktoren, Nierenfunktionsstörungen, Diabetes mellitus) umfasste. Zudem wurden Probanden ausgeschlossen, welche in den MRT-Messungen Pathologien der Hirnstrukturen oder Mikro-/Makropathien zeigten.

2.2 Beurteilung des Krankheitsstadiums

Zur Beurteilung des Krankheitsstadiums und zum Einschluss der Parkinsonprobanden wurde die Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr [54] verwendet (Tabelle 3).

Stadium	
0	Keine Anzeichen der Erkrankung
1	Einseitige Erkrankung
1,5	Einseitige und axiale Beteiligung
2	Beidseitige Erkrankung ohne Gleichgewichtsstörung
2,5	leichte beidseitige Erkrankung mit Ausgleich beim Zug-Test
3	leichte bis mäßige beidseitige Erkrankung: leichte Haltungsinstabilität; körperlich unabhängig
4	starke Behinderung; kann noch ohne Hilfe laufen oder stehen
5	ohne Hilfe an den Rollstuhl gefesselt oder bettlägerig

Tabelle 3: Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr.

Beurteilung des Krankheitsstadiums des Parkinsonsyndroms nach Hoehn und Yahr, sechs verschiedene Stadien (Stadium 0 - 5), nach [57].

2.3 Studiendesign und Untersuchungsablauf

Die Planung der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau Dr. Imke Galazky, Universitätsklinik für Neurologie Magdeburg, sowie Herrn Professor Dr. Emrah Düzel und Herrn PhD Matthew Betts, Institut für kognitive Neurologie und Demenzforschung (IKND). Die Kontaktierung möglicher Proband*innen erfolgte telefonisch oder persönlich während ihres stationären Aufenthaltes in der Universitätsklinik für Neurologie Magdeburg. Nach Abklärung der MRT-Tauglichkeit erfolgte die Einladung der Proband*innen zu den Messungen. Die Studie umfasste zwei Blöcke, zuerst die MRT-Messung mit einer Dauer von ca. 1:20h, anschließend die klinischen Tests von ca. 2h Dauer. Zusätzlich erfolgte nach den MRT-Messungen eine Pause von ca. 30 min. Die Gesamtdauer der Studienblöcke betrug somit knapp 4h. Auf Wunsch der Proband*innen konnten die Messungen auch an zwei verschiedenen Tagen erfolgen. Die MRT-Messungen erfolgten unter der Aufsicht einer MTRA und eines Arztes aus der Neurologie der Universitätsklinik Magdeburg. Die klinischen Scores wurden unter Anleitung einer MTA des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE e.V.) und einer Parkinsonfachschwester erhoben. Erhoben wurden zudem die Basisdaten der Proband*innen (Geschlecht, Alter, Bildungsdauer) und bei Parkinsonpatient*innen zusätzlich Erkrankungsdauer (seit Diagnosezeitpunkt) und die tägliche Medikamenteneinnahme (Levodopa-Äquivalenzdosis). Die medikamentöse Antiparkinsontherapie umfasst neben L-Dopa als Goldstandard verschiedene Wirkstoffe mit unterschiedlichen Mechanismen. Um diese bezüglich ihrer Wirksamkeit beurteilen zu können, wurden diese nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie anhand von entsprechenden Umrechnungsalgorithmen mit einer L-Dopa-Dosis von

100mg/d gleichgesetzt [26]. Anschließend wurde die tägliche L-Dopa-Äquivalenz-Gesamtdosis berechnet:

$$\text{L-Dopa-Dosis (mg/d)} + \text{Äquivalenzdosis (mg/d)} = \text{L-Dopa-Äquivalenz-Gesamtdosis (mg/d)}.$$

2.4 Testbatterie

Die Beurteilung von kognitiven Fähigkeiten, nicht-motorischen Symptomen und motorischer Symptomatik der Proband*innen wurde mit Hilfe standardisierter Tests auf Papier und am Computer sowie standardisierter Fragebögen durchgeführt. Die Testungen umfassten die Erhebung des Krankheitsstadiums nach Hoehn & Yahr [57] und der motorischen Funktionen der Parkinsonproband*innen (UPDRS III) [26]. Zudem erfolgten die Beurteilung des kognitiven Status mithilfe des Mini-Mental-Status-Test (MMST) [36], die Erhebung des Riechvermögens („Sniffin-Sticks“) [27], die Erfassung der neuropsychologischen Leistung (Neuropsychologie) und der Aufmerksamkeit mithilfe der „Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung“ (TAP) [145] der Parkinsonproband*innen und Kontrollproband*innen. Auch wurden Fragebögen zur Erfassung der Stimmungslage, der Schlafqualität und vegetativer Funktionen mit Parkinsonproband*innen und Kontrollproband*innen durchgeführt. Dabei wurde die komplette Testbatterie bei den im Rahmen der aktuellen Studie (MD027) getesteten 19 Parkinsonproband*innen erhoben. Einzelne Untertests wurden zudem von den Proband*innen abgelehnt oder vorzeitig abgebrochen. Die genaue Zahl der vorliegenden Ergebnisse je Testung ist in Tabelle 4 dargestellt.

Testung	19 PS (MD027)	3 PS (MD017)	22 KG	25 JG
UPDRS III, H&Y	19	3	0	0
MMST	19	3	22	0
Neuropsychologie	19	0	0	0
Fragebögen	19	0	19SCOPA-AUT, 19 BDI-II, 18 RBDSQ, 19 PD NMS	0
Sniffin-Sticks	16	0	0	0
TAP- Alertness	15	0	19	0
TAP - Geteilte Aufmerksamkeit	15	0	19	0
TAP - Go/Nogo	10	0	19	0

Tabelle 4: Klinische Tests und Fragebögen mit Angabe der Anzahl der jeweiligen Proband*innen.

Klinische Testungen (UPDRS III, H&Y-Stadium, MMST, Neuropsychologie, Fragebögen, TAP mit Untertests) mit Angabe der Anzahl der Proband*innen der jeweiligen Gruppe (PS, KG, JG).

2.4.1 *Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS III)*

Anhand des UPDRS kann das Krankheitsstadium und der Verlauf der Parkinsonerkrankung objektiviert werden. Der Test bestand aus 4 Teilen (Teil I: nicht bewegungsassoziierte Störungen und ihre Alltagsrelevanz, Teil II: bewegungsassoziierte Störungen und ihre Alltagsrelevanz, Teil III: Untersuchung der Motorik, Teil IV: motorische Komplikationen). Der III. Teil zur motorischen Symptomatik fragte 14 charakteristische motorischer Dysfunktionen ab, welche anhand ihres Ausprägungsgrades in „normal“ (0 Punkte), „leicht“ (1 Punkt), „mild“ (2 Punkte), „moderat“ (3 Punkte) und „ausgeprägt“ (4 Punkte“) eingeteilt wurden. Es konnten maximal 56 Punkte vergeben werden. Die motorischen Komponenten umfassten Sprache, Gesichtsausdruck, Ruhetremor, Aktions-/ Haltetremor, Rigor, Fingertippen, Handbewegungen, rasche Wendebewegung der Hände, Bein-Beweglichkeit, vom Stuhl aufstehen, Haltung, Gang, Haltungsstabilität und Bradykinese.

2.4.2 Neuropsychologie

Die neuropsychologische Testung umfasste sieben standardisierte Tests (MMST, BNT, verbale Flüssigkeit (Tiere), phonematische Flüssigkeit (K-Wörter), Zahlenspanne, TMT, Rey-figure-copy). Übernommen wurden fünf der Tests (MMST, BNT, verbale Flüssigkeit, phonematische Flüssigkeit, TMT-A/ -B) aus der deutschsprachigen Version der CERAD („*Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*“) - plus-Testbatterie. Die CERAD-Testbatterie wurde entwickelt als ein standardisiertes Verfahren zur Erkennung kognitiver Defizite bei Vorliegen einer Alzheimer-Demenz [86].

2.4.2.1 Mini Mental Status-Test (MMST)

Der MMST dient als simples und schnelles Testverfahren zum Screening und zur Verlaufskontrolle kognitiver Defizite [36]. Der Test umfasste zehn verschiedene Untertests zur Beurteilung der Orientierung in den Qualitäten Raum und Zeit, Merkfähigkeit, Konzentrationsfähigkeit, Rechnen, Sprache, Nachzeichnung von Figuren sowie Auffassung und Befolgung von Anweisungen. Die Aufgaben bestanden aus:

- Prüfung der zeitlichen Orientierung zu Jahr, Jahreszeit, wievielter Tag des Monats, Wochentag, Monat;
- Prüfung der räumlichen Orientierung zu Land, Bundesland, Ort (Name, Adresse), Stockwerk;
- Wiederholung 3 einfacher Wörter (Zitrone, Schlüssel, Ball);
- Buchstabieren des Wortes „Preis“, erst vorwärts, anschließend rückwärts;
- Nochmalige Wiederholung der zuvor genannten 3 Wörter;
- Benennung zweier gezeigter Gegenstände (Armbanduhr, Bleistift);
- Nachsprechen des Satzes „Bitte kein Wenn und Aber“;

- Lesen der Aufgabe „Schließen Sie ihre Augen“ und Ausführung der Aufgabe;
- Genannte Aufgabe „Ich werde Ihnen ein Blatt Papier geben. Wenn ich es Ihnen gebe, nehmen Sie es mit der rechten Hand“ ausführen;
- Aufschreiben eines ausgedachten, vollständigen Satzes (z.B. „Heute ist das Wetter gut.“);
- Nachzeichnen einer vorgelegten Figur (zwei sich überlappende Fünfecke).

Für die richtig ausgeführten Aufgaben konnte eine Maximalpunktzahl von 30 Punkten erreicht werden. In der Literatur bestehen verschiedene Angaben bezüglich eines *Cut-off*-Wertes zur Unterscheidung zwischen normalem Testergebnis und kognitiven Defiziten. In der „Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Demenzen“ wurde folgende Einteilung festgelegt [27]:

- MMST 20 bis 26 Punkte: leichte Demenz vom Alzheimer-Typ
- MMST 10 bis 19 Punkte: moderate/mittelschwere Demenz vom Alzheimer-Typ
- MMST weniger als 10 Punkte: schwere Demenz vom Alzheimer-Typ

2.4.2.2 *Boston-Naming-Test* (BNT)

Der Test dient der Bewertung sprachlicher Fähigkeiten, insbesondere der Fähigkeit zur Wahrnehmung und Benennung visueller Objekte und umfasste ursprünglich die Präsentation von 60 *Items* [63]. Die Version der CERAD-Testbatterie umfasste die Präsentation von 15 Bildern mit unterschiedlichen Objekten, welche von den Proband*innen benannt werden sollten. Für ein korrekt benanntes Bild wurde 1 Punkt vergeben, sodass eine Maximalpunktzahl von 15 Punkten erreicht werden konnte. Die präsentierten Bilder umfassten Baum, Bett, Pfeife, Blume, Haus, Kanu, Zahnbürste, Vulkan, Maske, Kamel, Mundharmonika, Zange, Hängematte, Trichter und Dominosteine.

2.4.2.3 Verbale Flüssigkeit

Wie beim *Boston-Naming-Test* dient die verbale Flüssigkeit der Beurteilung sprachlicher Fähigkeiten. Bei der verbalen Flüssigkeit liegt der Schwerpunkt insbesondere auf der Geschwindigkeit und Kontinuität der Sprachproduktion. Überprüft wird dies durch Nennung verschiedener Begriffe mit einem vorgegebenen Merkmal [59]. Den Proband*innen wurde der Begriff „Tiere“ vorgegeben, verbunden mit der Aufgabe, hierzu innerhalb einer Minute möglichst viele passende Begriffe schriftlich zu notieren. Ausgewertet wurde die Anzahl korrekt notierter Wörter unter Berücksichtigung von Mehrfachnennungen.

2.4.2.4 K-Wörter

Ein weiterer Test zur Überprüfung der phonematischen Flüssigkeit sind die „S-Wörter“ [86, 126] bzw. die in diesem Test verwendeten „K-Wörter“. Hier waren nach Aufforderung innerhalb von

2 Minuten möglichst viele Wörter mit dem Anfangsbuchstaben „K“ zu notieren. Ausgeschlossen waren Eigennamen und Wiederholungen.

2.4.2.5 *Trail-Making-Test* (TMT)

Der Zahlenverbindungstest dient der allgemeinen Überprüfung verschiedener Hirnfunktionen (Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit, kognitive und exekutive Funktionen) [98, 128]. Der Test bestand aus den Teilen „A“ und „B“, mit jeweils einer kurzen Übung und der anschließenden Hauptaufgabe.

1. „TMT-A“: Dem/der Proband*in wurde ein Blatt mit Zahlen von 1 bis 25 präsentiert, welche in möglichst kurzer Zeit in aufsteigender Reihenfolge verknüpft werden sollten.
2. „TMT-B“: Auf dem zweiten Blatt waren Zahlen und Buchstaben abgebildet. Diese sollten abwechselnd in aufsteigender Reihenfolge miteinander verbunden werden (A/1 bis L/13).

Gemessen wurde jeweils die Zeit in Sekunden, die der Proband zur Ausführung der Aufgabe brauchte. Anschließend wurde zusätzlich ein Quotient aus den beiden Untertests gebildet (TMTB/A).

2.4.2.6 Zahlenspanne

Der Zahlenspanne-Test dient der Einschätzung der allgemeinen Gedächtnis- und Konzentrationsleistung [49]. Der Test bestand aus zwei Teilen:

1. „vorwärts“: Dem/der Proband*in wurden Zahlenspannen in aufsteigender Länge von 3 bis 8 Zahlen in 2 Durchläufen vorgelesen. Nach jeder Zahlenreihe wurde der/die Proband*in gebeten, die Zahlen in der richtigen Reihenfolge wiederzugeben.
2. „rückwärts“: Dem/der Proband*in wurden Zahlenspannen in aufsteigender Länge von 2 bis 7 Zahlen in 2 Durchläufen vorgelesen. Diese sollen nun in umgekehrter Reihenfolge wiedergegeben werden.

Für eine korrekt wiedergegebene Zahlenspanne wurde ein Punkt vergeben. Die Maximalpunktzahl lag bei insgesamt 24 Punkten.

2.4.2.7 *Rey-Osterrieth Complex Figure Test* (ROCF)

Im ROCF werden die Fähigkeiten zur visuellen Konstruktion und visuellen Gedächtnisleistung erfasst [116]. Eine Figur aus 18 Elementen wurde dem/der Proband*in präsentiert mit der Aufforderung, diese exakt nachzuzeichnen („*Rey Figure Copy*“). Nach 3 Minuten war die die Figur nochmals ohne Vorlage zu zeichnen („*Rey Figure delayed recall*“). Gemessen wurde die jeweils benötigte Zeit in Minuten.

2.4.3 Sniffin-Sticks

Die *Sniffin-Sticks* Test dient der schnellen Prüfung (*Screening*) auf Riechstörungen und findet als Zusatztestung in der Diagnostik des IPS Anwendung [27]. Allen Proband*innen wurden jeweils nacheinander Sticks mit 12 verschiedenen alltäglichen Gerüchen zur Identifikation vorgehalten. Vorgegeben waren jeweils 4 Antworten, aus denen der Proband eine auswählen sollte. Für einen korrekt erkannten Geruch wurde ein Punkt vergeben, welche anschließend zur Gesamtpunktzahl addiert wurden (maximal 12 Punkte). Zudem wurde der prozentuale Anteil der richtig erkannten Gerüche berechnet. Die zu identifizierenden Gerüche umfassten Orange, Schuhleder, Zimt, Pfefferminz, Banane, Zitrone, Lakritz, Kaffee, Gewürznelke, Ananas, Rose und Fisch.

2.4.4 Fragebögen

Zur Beurteilung von Gemütszustand, autonomen Dysfunktionen und Schlafstörungen wurden standardisierte Fragebögen mit dem Proband*innen durchgegangen.

2.4.4.1 *Scales for Outcomes in Parkinson's Disease - Autonomic Dysfunction (SCOPA-AUT)*

Der SCOPA-AUT dient als valides Testinstrument zur Evaluation autonomer Dysfunktionen bei Parkinsonpatient*innen [135]. Der Fragebogen bestand aus 25 Fragen zu verschiedenen vegetativen Teilbereichen (Gastrointestinaltrakt (7), Urologie (6), kardiovaskuläre Risikofaktoren (3), Thermoregulation (4), Pupillomotorik (1) und sexuelle Funktionsstörungen (2)). Die jeweiligen Fragen wurden in der Häufigkeit ihres Auftretens in „nie“, „manchmal“, „regelmäßig“ und „immer“ eingeschätzt, welche in aufsteigender Reihenfolge mit 0-3 Punkten bewertet wurden. Die Maximalpunktzahl betrug 69 Punkte. Zusätzlich bestanden bei den urologischen Fragen die Antwortmöglichkeit „Blasenkatheter“ und bei den sexuellen Funktionsstörungen die Antwortmöglichkeit „nichtzutreffend“. Darüber hinaus zielten drei Zusatzfragen auf Medikamenteneinnahme (bei Männern auf Medikamente gegen Impotenz, bei Männern und Frauen auf Medikamente gegen Bluthochdruck, Verstopfung oder Inkontinenz) sowie auf Symptome zusätzlich zu den im Fragebogen aufgeführten. Die Zusatzfragen konnten jeweils mit „ja“ (1 Punkt) oder „nein“ (0 Punkte) beantwortet werden.

2.4.4.2 *Becks Depression Inventar (BDI-II)*

Mit diesem Fragebogen kann die Schwere depressiver Symptomatik erfasst werden. Der BDI-II bestand aus 21 *Items* zu den Themen Traurigkeit, Pessimismus, Versagensgefühl, Verlust von Freude, Schuldgefühle, Bestrafungsgefühle, Selbstablehnung, Selbstvorwürfe, Selbstmordgedanken, Weinen, Unruhe, Interessenverlust, Entschlussunfähigkeit, Wertlosigkeit, Energieverlust, Veränderung der Schlafgewohnheiten, Reizbarkeit, Veränderung des Appetits, Konzentrationsschwierigkeiten, Ermüdung oder Erschöpfung, Verlust an sexuellem Interesse. Es

gab jeweils 4 Möglichkeiten über die Ausprägung der genannten Thematik, z.B. Traurigkeit – „Ich bin nicht traurig“ (0 Punkte), „ich bin oft traurig“ (1 Punkt), „ich bin ständig traurig“ (2 Punkte), „ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es nicht aushalten kann“ (3 Punkte). Diese wurden zu einem Gesamtscore von maximal 63 Punkten addiert. Bei Parkinsonpatient*innen wurde der BDI-II als gutes Screeningverfahren beschrieben bei *Cut-off*-Werten von 13/ 14 Punkten [72].

2.4.4.3 REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire (RBDSQ)

Anhand des RBDSQ können REM-Schlafstörungen evaluiert werden. Der Fragebogen bestand aus 10 Fragen (Frage 6 war untergliedert in 4 Teilfragen). Die Fragen 1 bis 4 bezogen sich auf Häufigkeit und Inhalt nächtlicher Träume und mögliche Zusammenhänge zu eigenen Beobachtungen nächtlicher Bewegungen. Frage 5 bezog sich auf mögliche (beinahe) Verletzungen des Partners beim Träumen. In Frage 6 wurden die Bewegungen und Äußerungen, wie Sprechen, Schreien, Gestikulieren, abgefragt. Die Fragen 7-9 bezogen sich auf ein Aufwachen aufgrund der Bewegungen, die Erinnerung an den Inhalt des Traumes sowie die Häufigkeit von gestörtem Schlaf. Abschließend wurde die Frage nach einer bestehenden Erkrankung des Nervensystems gestellt. Die Fragen konnten mit „ja“ (1 Punkt) oder „nein“ (0 Punkte) beantwortet werden. Die Punkte wurden zu einer Gesamtpunktzahl addiert mit einer Maximalpunktzahl von 13 Punkten. In der Literatur wurde zur Erfassung vorliegender REM-Schlafstörungen bei Parkinsonpatient*innen ein Wert ab 6 Punkten angegeben [87].

2.4.4.4 Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI)

Der PSQI dient der Erfassung der Schlafqualität der Probanden. Der Test umfasste 24 Fragen, welche retrospektiv über den Zeitraum der vergangenen 4 Wochen zu beantworten waren. 19 Fragen dienten der Selbstbeurteilung (eingeteilt in 7 Komponenten); die weiteren 5 Fragen dienten der Fremdbeurteilung (i.d.R. durch den Partner) und gingen in die Auswertung nicht ein. Die Fragen zielten auf die Häufigkeit schlafstörender Ereignisse, die Einschätzung der Schlafqualität, die gewöhnlichen Schlafzeiten, Einschlafzeit und Schlafdauer, die Einnahme von Schlafmedikationen, sowie Tagesmüdigkeit. Die 7 Komponenten konnten einen Wert von 0-3 annehmen, welche nach einer vorgegebenen Auswertungsskala zu einem Gesamtscore von maximal 21 Punkten addiert wurden. Eine mangelnde Schlafqualität liegt bei einem Score < 5 Punkten vor [16].

2.4.4.5 Non-Motor Symptoms in Parkinson´s disease (PDNMS)

Der PDNMS enthält 30 Fragen zu nicht-motorischen Symptomen bei Proband*innen mit IPS [19]. Inhaltlich bezogen sich die Fragen auf: vermehrten Speichelfluss, Riechen und Schmecken, Erbrechen und Übelkeit, Verstopfung, Stuhlinkontinenz, Gefühl der unvollständigen Darmentleerung, plötzlicher starker Harndrang, Nykturie, unerklärliche Schmerzen, unerklärliche

Gewichtsveränderungen, Interessenverlust, Gedächtnisprobleme, Sehen oder Hören von Dingen, die nicht real existieren, Konzentrationsschwierigkeiten, depressive Stimmungslage, Angst/Panik/Furcht, Interesse an Sex und Probleme bei der Durchführung, Schwindel oder Schwäche, Stürze, Schwierigkeiten wach zu bleiben, Schlafstörungen, Restless-Legs, geschwollene Beine, übermäßiges Schwitzen und dem Glauben an Dinge, die nicht real sind. Die Beantwortung der Fragen erfolgte mit „ja“ (1 Punkt) oder „nein“ (0 Punkte). Die Höchstpunktzahl betrug 30 Punkte.

2.4.5 Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)

Die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung dient der differenzierten Beurteilung von Aufmerksamkeitsstörungen. Das entwickelte computergestützte Testverfahren umfasst dabei 12 verschiedene Tests zur differenzierten Beurteilung der Aufmerksamkeitsleistung [145]. Die in dieser Studie durchgeführten Tests umfassen die Bereiche „Alertness“, „Geteilte Aufmerksamkeit“ und „Go/ Nogo“. Verwendet wurde die Version 1.5 (Zimmermann & Fimm, 1993) der Firma Psytest, Herzogenrath.

2.4.5.1 Alertness

Die „Alertness“ umfasst die allgemeine Aufmerksamkeit und den Wachheitszustand als Basis für das menschliche Handeln auf konkrete Anforderungen. Getestet wurde der Verhaltenszustand der Proband*innen unter zwei Bedingungen: der allgemeine Wachheitszustand (intrinsische „Alertness“) und die erhöhte, auf ein bestimmtes Ereignis bezogene Reaktionsbereitschaft (phasisches „Arousal“). Bei beiden Bedingungen bestand die Aufgabe darin das Erscheinen eines Kreuzes auf einen Bildschirm unverzüglich mit manuellem Tastendruck (der dominanten Hand) zu beantworten.

1. Bedingung: Präsentation des Kreuzes in pseudo-randomisierten Zeitabständen; Bestimmung der Reaktionszeit (intrinsische „Alertness“).

Instruktion: „Auf dem Bildschirm erscheint ein Kreuz. Bitte drücken Sie die Taste bei Erscheinen des Kreuzes“

2. Bedingung: wie Bedingung 1, mit zusätzlicher Präsentation eines Warntons jeweils vor Präsentation des Kreuzes (phasisches „Arousal“).

Instruktion: „Es ertönt ein Warnton und erst dann erscheint das Kreuz. Bitte drücken Sie die Taste erst bei Erscheinen des Kreuzes“

Getestet wurden die Proband*innen in 4 nacheinander durchgeführten Serien pro Bedingung mit jeweils 20 Reizen (ohne Warnton/ mit /mit/ ohne). Die Durchführungszeit betrug ca. 4,5 min. Zusätzlich wurden zwei Übungen, einmal mit, einmal ohne Ton, durchgeführt, welche nicht in die Auswertung einfließen. Gemessen wurde jeweils die Reaktionszeit in Sekunden. Berechnet wurden der Mittelwert, der Median und die Standardabweichung der Reaktionszeiten aus den vier Durchgängen, zudem die Anzahl der Auslassungen (fehlende Reaktionen) und der Ausreißer

(Reaktionszeiten größer der mittleren Reaktionszeit plus $2,35 \times$ Standardabweichung der Reaktionszeiten).

2.4.5.2 Geteilte Aufmerksamkeit

Bei der „Geteilten Aufmerksamkeit“ wurde die Fähigkeit des/der Proband*in zur Aufnahme und Umsetzung mehrerer Aufgaben gleichzeitig getestet. Der Test bestand aus zwei Aufgabenteilen, bei denen zwei Reize (akustisch und optisch) gleichzeitig beachtet werden mussten.

1. Aufgabe: In einem Feld (4x4) erscheinen abwechselnd Kreuze. Wenn 4 Kreuze ein Quadrat bilden, soll die Taste gedrückt werden. Instruktion:
„Sie sehen auf dem Bildschirm ein Feld, in dem abwechselnd mehrere Kreuze gleichzeitig aufleuchten. Wenn vier dieser Kreuze ein kleines Quadrat bilden, dann drücken Sie bitte so schnell wie möglich die Taste“
2. Aufgabe: Abwechselnd werden in einem asynchronen Rhythmus von 0,9 bis 1,5 Sekunden Abstand ein hoher und ein tiefer Ton abgespielt. Ertönt der gleich tiefe oder hohe Ton zweimal nacheinander, soll die Taste gedrückt werden. Instruktion
„In dieser Aufgabe hören Sie abwechselnd einen hohen und einen tiefen Ton. Sie sollen entdecken, wenn der gleiche Ton zweimal hintereinander zu hören ist. Bitte drücken Sie dann so schnell wie möglich auf die Taste.“

Zuerst wurde die auditive Aufgabe, dann die visuelle Aufgabe durchgeführt. Die gesamte Bearbeitungszeit lag zwischen 2,5 bis 6 Minuten. Der Test bestand aus 175 visuellen und 287 auditiven Reizen. Von den angebotenen Reizen galten jeweils 20 Reize als richtig zu erkennender Zielreiz. Für die jeweilige Aufgabe wurden angegeben die Reaktionszeit in Sekunden, Zahl korrekter Reaktionen, Zahl der Auslasse (Zielreize, auf die nicht reagiert wurde) und Zahl der Ausreißer (abnorm lange Reaktionszeiten). Für den visuellen und auditiven Teil wurden jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet. Zudem wurden Gesamtanzahl der Auslassungen und Fehler (Reaktion auf einen nicht korrekten Reiz) für den gesamten Test ausgegeben.

2.4.5.3 Go/ Nogo

In diesem Untertest wurde die Fähigkeit zur Verhaltenskontrolle der Proband*innen überprüft. Dabei sollte unter Zeitdruck eine gewünschte Reaktion ausgeführt werden, während gleichzeitig eine andere, nicht gewünschte Reaktion unterdrückt wird. Der Test bestand aus 2 Durchführungen mit Präsentation verschiedener Reize.

1. Bedingung (1 aus 2): Abwechselnd wurden zwei verschiedene Formen gezeigt (X und +). Bei Präsentation von „X“ auf dem Bildschirm war eine Taste zu betätigen. Der/ die Proband*in sollte demnach auf einen der zwei präsentierten Reize reagieren. Instruktion:

„Bei der folgenden Untersuchung erscheinen hintereinander die folgenden Kreuze: X +. Ihre Aufgabe ist es, so schnell wie möglich die Taste zu drücken, wenn das folgende Kreuz erscheint: X. Bitte drücken Sie nur bei diesem Kreuz.“

2. Bedingung (2 aus 5): In dem komplexeren Teil des Tests musste bei der Präsentation von zwei „X“ aus fünf verschiedenen Formen reagiert werden.

Zuerst erfolgte die Aufgabe 1 aus 2, nachfolgend die Aufgabe 2 aus 5. Die Durchführungszeit für die 1. Bedingung lag bei ca. 2,5 Minuten, für die 2. Bedingung bei ca. 2,65 Minuten. Insgesamt wurden 40 Reize angeboten, von denen auf 20 richtig reagiert werden musste. Ausgewertet wurden der Mittelwert, Auslasser, Ausreißer, Fehler und Korrekte (Anzahl der richtigen Reaktionen).

2.5 Magnetresonanztomographie

2.5.1 Messprotokoll

Durchgeführt wurde die Messung an einem 3T-Siemens-Verio mit einer 32-zeiligen Kopfspule (SIEMENS MAGNETOM Verio, Siemens Health Care, Erlangen). Um eine gute Fixierung und einen angemessenen Patientenkomfort zu gewährleisten, wurde ein dünnes Kissen zwischen Patientenkopf und Kopfspule platziert.

Im ersten Schritt wurden anatomische Bilder des Gehirns durch eine T1-gewichtete MPRAGE - („*Magnetization Prepared Rapid Acquisition with Gradient Echoes*“ -) Sequenz mit folgenden Parametern erstellt:

- Voxelgröße: 1 x 1 x 1 mm, Matrixgröße: 256 x 256 x 192 mm, TE/TR: 4,37 ms/ 2500 ms, Kontrast: TI = 1100 ms, Flipwinkel = 7°, Auflösung: 140Hz/ Pixelbandbreite, 7/8 Fourier, GRAPPA-Faktor 2, Scanzeit: 5:08 min

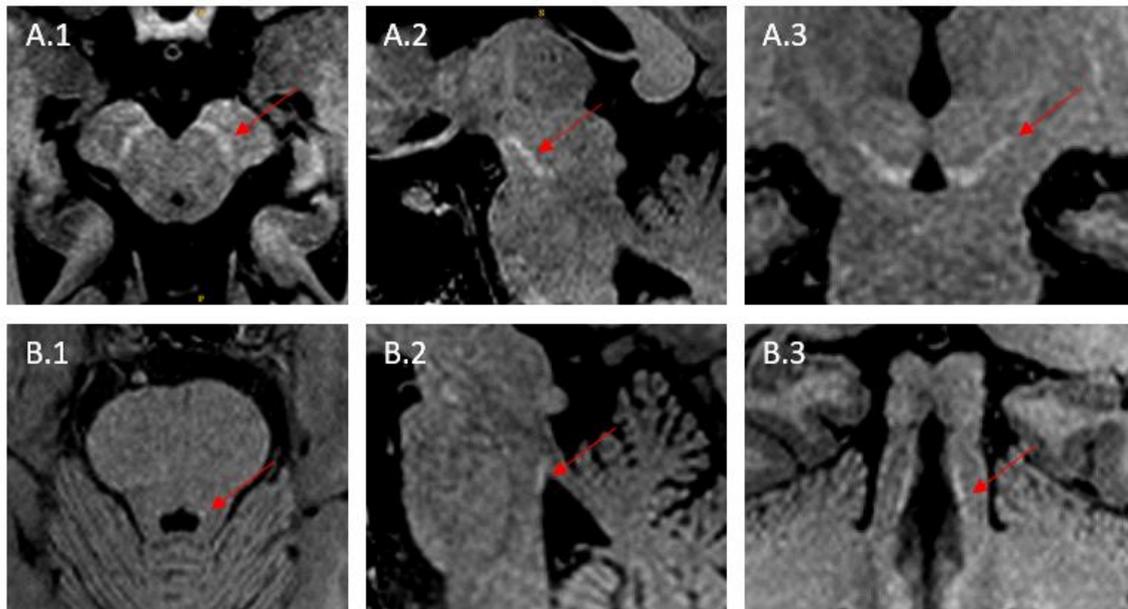


Abbildung 3: SNc und LC in der FLASH-Sequenz.

Substantia Nigra (A) und Locus Coeruleus (B) axial (links,1), sagittal (mittig,2) und coronar (rechts,3) in 3D T1- FLASH. Die entsprechende Kernregion (linkshemisphärisch) ist jeweils durch einen roten Pfeil gekennzeichnet.

Zur Detektion des LC und der SNc wurden nachfolgend eine hochauflösende 3D T1-gewichtete *Fast-Low-Angel-Shot-* (FLASH-) Sequenz mit folgenden Parametern verwendet:

- **Voxelgröße:** 0.75 x 0.75 x 0.75 mm, **Matrixgröße:** 320 x 320 x 192 mm, **TE/TR:** 5.56 ms/ 20 ms, **Kontrast:** 23 Grad Kippwinkel, 130 Hz/ Pixelbandweite, 7/8 Fourier, **Scanzeit:** 13:50 min.

Ein Beispiel zeigt die Abbildung 3.

Abschließend wurden Magnetisierungstransferbilder unter Verwendung von zwei Volumina mit identischen Einstellungen akquiriert (transversal, 256 x 256 Pixel, 80 Schichten, Voxelgröße: 1 x 1 x 2 mm). Die erste Sequenz erfolgte unter Verwendung eines Sättigungspulses (MT):

- **Voxelgröße:** 1 x 1 x 2 mm, **Matrixgröße:** 256 x 192 x 160 mm, **TE/ TR:** 5,5 ms / 35 ms, **Kontrast:** MTC ein, Flipwinkel 10°,

Die zweite Sequenz wurde ohne Verwendung des Sättigungspulses (noMT) akquiriert [31]. Ein Beispiel des LC und der SNc ist in Abbildung 4 (A, B) illustriert.

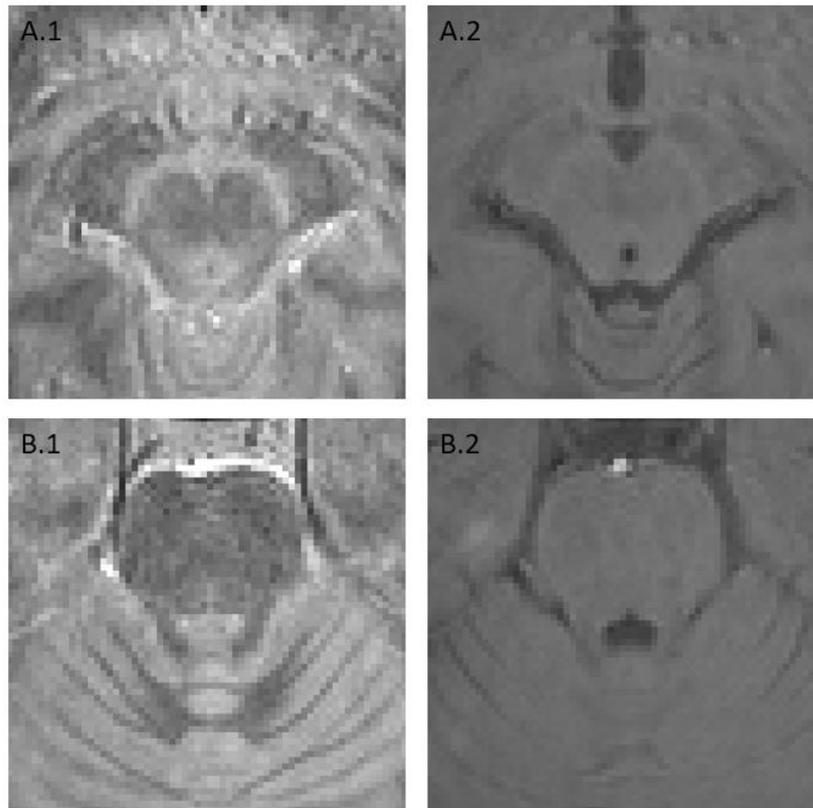


Abbildung 4: Darstellung des LC und der SNc in der Magnetisierungstransferbildgebung.

SNc in axialer Schnittebene mit Sättigungspuls (A.1), ohne Sättigungspuls (A.2) und LC in axialer Schnittebene mit Sättigungspuls (B.1) und ohne Sättigungspuls (B.2).

2.6 Interpolierung, Segmentierung, Volumen- und Signalintensitätsanalyse von LC und SNc in der FLASH-Sequenz

In der weiteren Analyse erfolgte eine Interpolierung der FLASH-Rohdaten mittels einer *Sinc*-Funktion (Matlab, 2014b, Mathworks Inc., Natick, MA, USA) auf eine Matrixgröße von $639 \times 639 \times 639$, äquivalent zu einer isotropen Auflösung von $0,375\text{mm}^3$. Die genannte Matrixgröße wurde gewählt, um eine bestmögliche Darstellung der LC-Region zur Segmentierung unter Beibehaltung verbesserter Randdefinitionen zu erreichen. Die Verwendung höherer Matrixgrößen würde zu einer schlechteren Abgrenzung der LC-Region von der Umgebung führen [9].

In der FLASH-Sequenz wurde der LC anatomisch als Erhöhung des T1-FLASH-Signals im Tegmentum pontis identifiziert, welches sich von den Colliculi inferiores bis auf Höhe des Pedunculus cerebellaris superior erstreckt. Die Identifizierung der SNc erfolgte ebenfalls als Erhöhung des Signals im Mesencephalon, dorsal der Crura cerebri.

Die Segmentierung der jeweiligen Hirnregion erfolgte in den axialen Schichten, je Seite und Schicht für Schicht. Dabei wurden in der jeweiligen Schicht alle Voxel, welche als zur SNc oder zum LC zugehörig lokalisiert wurden, markiert

Anschließend erfolgte die Berechnung der Volumina der jeweiligen Hemisphären von LC und SNc:

$$\text{LC/SNc Volumen [mm}^3\text{]} = \text{Gesamtanzahl Voxel LC/SNc} \times 0,375 \times 0,375 \times 0,375.$$

Die Berechnung der Maxima und Mediane der Signalintensitäten erfolgte mittels FSL (FMRIB Software Library, Version 5.0, Analysis Group, FMRIB, Oxford, UK). Um eine suffiziente Beurteilbarkeit der Signalintensitätsunterschiede zwischen der verschiedenen Schichten und zwischen den individuellen Probanden zu beurteilen, wurden die Maxima und Mediane der linken und rechten SNc und des linken und rechten LC in Bezug zu einer Referenzregion im jeweils linken oder rechten rostralen Pontomesencephalon (20 x 20 x 20 Voxel) [40] gesetzt (Abb. 5). Diese wurde ebenfalls von dorsal nach ventral korrespondierend zu den jeweiligen LC- und SNc-Regionen segmentiert und anschließend ein Kontrast der Signalintensitäten der jeweiligen Hemisphäre von LC und SNc zu der entsprechenden Referenzregion berechnet:

$$\text{LC/ SN Kontrast} = (\text{LC / SNc Median/ Max INT} - \text{Pons INT}) / \text{Pons INT}.$$

Bei den beschriebenen Maxima und Medianen der Signalintensität von LC und SNc handelt es sich demnach um den entsprechenden Kontrast zwischen der jeweiligen Hirnregion und der entsprechenden Referenzregion.

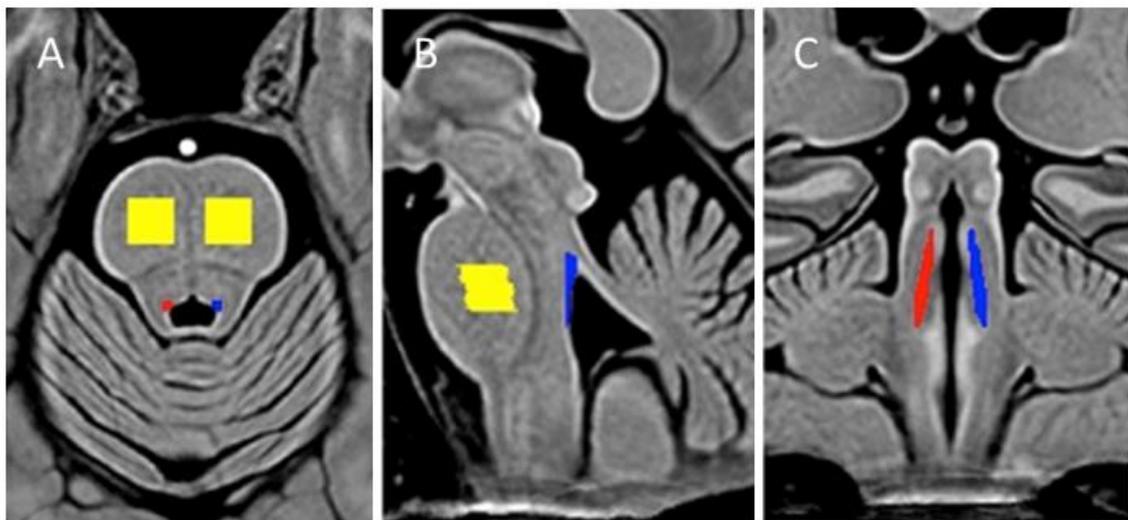


Abbildung 5: Segmentierung des LC und der Referenzregion.

Segmentierter rechts- (rot) und linkshemisphärischer (blau) LC sowie Referenzregion im Pontomesencephalon (gelb). Darstellung in axialer (A), sagittaler (B) und coronarer (C) Schnittebene in der FLASH-Sequenz. Abbildung übernommen und modifiziert aus [9].

2.7 Topographische Analyse von LC und SNc

Die topographische Analyse der verschiedenen Anteile des LC und der SNc erfolgte in der FLASH-Sequenz. Zuerst erfolgte die Bestimmung der Gesamtlänge des LC (rostrocaudale Achse) und der SNc (dorsoventrale Achse) und Gesamtbreite der SNc (mediolaterale Achse):

$$\text{Anzahl der Schichten je Achse (rostrocaudal/ dorsoventral/ mediolateral)} \times 0.375.$$

Die Bestimmung von Länge und Breite des LC erfolgte in der coronaren Ebene. Die Gesamtlänge wurde zunächst in drei gleichgroße Segmente (rostral, middle, caudal) unterteilt. Anschließend erfolgte die Segmentierung der einzelnen Segmente (Abb.6).

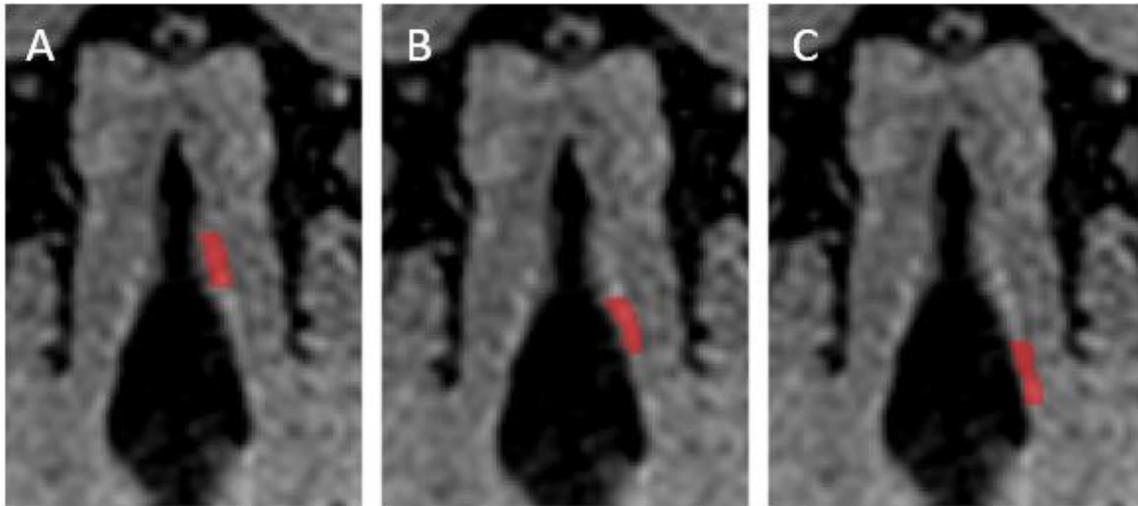


Abbildung 6: Darstellung der Segmentierung der Länge des LC.

Segmentierung des LC über die Länge (rostr-caudalen Achse) in coronarer Schnittebene in rostrales (A), mittleres (B) und caudales (C) Segment.

Bei nicht durch drei teilbarer Anzahl der Segmentebenen wurden die restlichen Segmentebenen dem caudalen Segment zugeordnet. Aufgrund der geringen dorsoventralen Ausdehnung (Dicke) des LC wurde diese nicht in die Messungen einbezogen.

Die SNC wurde in der Gesamtlänge (dorsoventraler Achse) ebenfalls in der coronaren Ebene erfasst. Die Unterteilung und Segmentierung der Länge der SNC erfolgte in die Segmente dorsal, mittel und ventral (Abb. 7A/B/C). Die Unterteilung und Segmentierung der Breite (mediolaterale Achse) der SNC erfolgte in axialer Ebene in die Abschnitte medial und lateral (Abb. 7D/E). Bei nicht durch drei bzw. zwei teilbarer Anzahl der Segmentebenen wurden die restlichen Segmentebenen dem ventralen bzw. lateralen Segment zugeordnet.

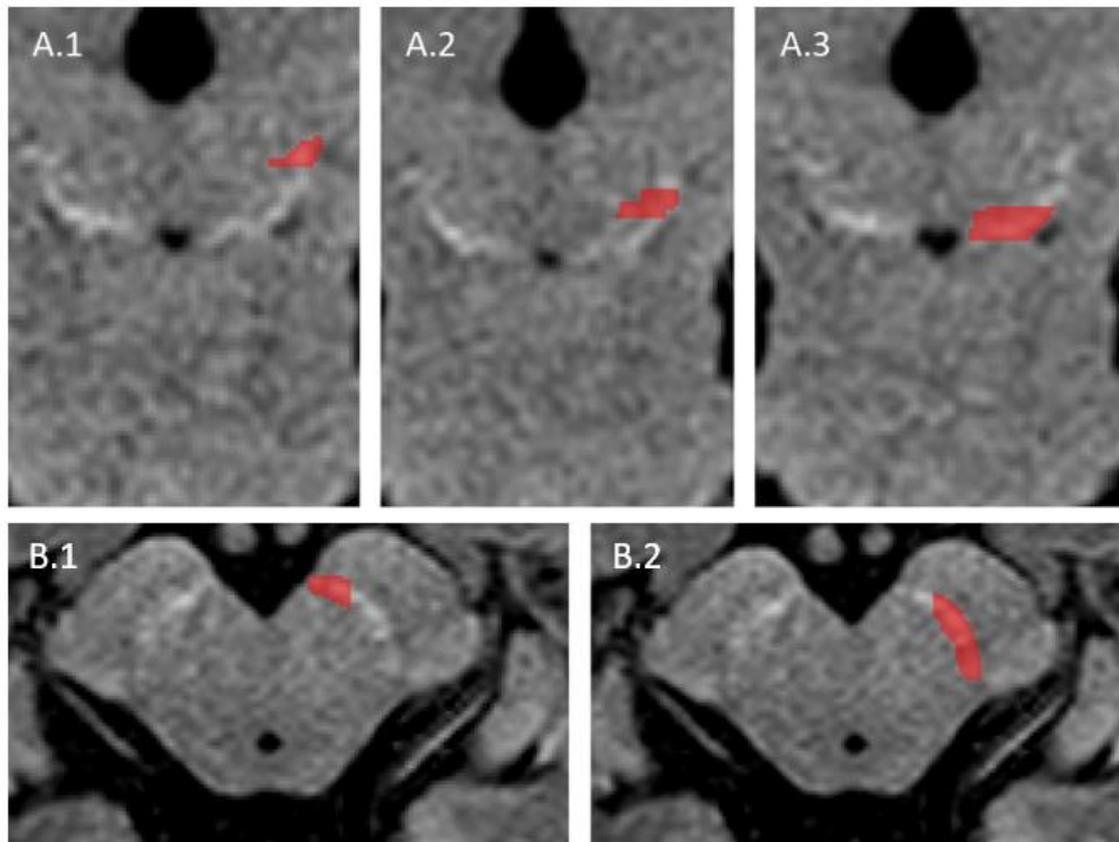


Abbildung 7: Darstellung der Segmentierung der Länge und Breite der SNc.

Die Segmentierung der Länge (ventrodorsale Achse) der SNc erfolgte in coronarer Schnittebene in ventrales (A.1), mittleres (A.2) und dorsales (A.3) Segment. Die Segmentierung der Breite (mediolaterale Achse) der SNc erfolgte in mediales (B.1) und laterales (B.2) Segment.

2.8 Segmentierung, Volumen- und Signalintensitätsanalyse von LC und SNc in den Magnetisierungstransfer-Sequenzen (MTC, MTR)

Zur Bearbeitung und Analyse der MT-Sequenzen wurden zwei verschiedene Sequenzen unter Verwendung von zwei Volumina mit identischen Einstellungen akquiriert. In der ersten Sequenz wurde ein Sättigungsimpuls angelegt. In dieser Sequenz wurde der LC korrelierend zu den FLASH-Sequenzen als hyperintense Struktur (Signalerhöhung) im Tegmentum pontis identifiziert. Die SNc wurde entsprechend als hyperintense Struktur im Mesencephalon identifiziert. Anschließend wurde die zweite Sequenz ohne Verwendung des Sättigungspulses (noMT) akquiriert [31]. Ein Beispiel der SNc ist in Abbildung 8 (A, B) illustriert. In der Sequenz ohne Sättigungspuls stellten sich LC und SNc hypointens (Signalminderung) dar. Die Segmentierung des LC und der SNc erfolgte in der MT-Sequenz und noMT-Sequenz jeweils in den axialen Ebenen Schicht für Schicht. Die MT-Sequenzen wurden nicht interpoliert.

Zur Bestimmung der MTR-Sequenz wurden die noMT-Bilder in dem Programm SPM12 (Statistical Parametric Mapping, Functional Imaging Laboratory, Wellcome Centre for Human Neuroimaging, UCL Queen Square Institute of Neurology, UK, 2013) aus den MT-Bildern coregistriert. Anschließend wurden die Magnetisierungstransferferratio (MTR) – Bilder aus MT- und noMT-Sequenzen Voxel für Voxel anhand folgender Formel berechnet:

$$\text{MTR} = (\text{noMT} - \text{MT}) / \text{noMT}.$$

Ein Beispiel zeigt Abbildung 8C. Zur Berechnung der MTR wurden jeweils die Mittelwerte der Signalintensität des entsprechenden Voxels verwendet, demzufolge in der weiteren Analyse lediglich Volumen und Mediane der Signalintensität von LC und SNc berücksichtigt wurden.

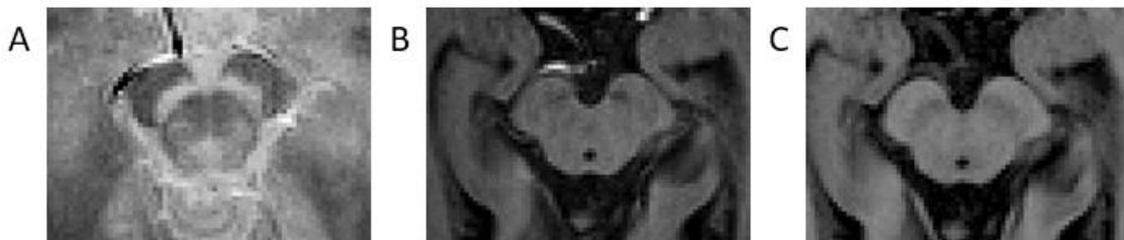


Abbildung 8: Darstellung der SNc in der Magnetisierungstransferbildgebung.
SNc in der MT-Bildgebung, mit Sättigungspuls (A), ohne Sättigungspuls (B) und nach berechneter MTR (C).

Die Erstellung des MTC erfolgte rein aus der MT-Sequenz. Konkordant zu der Segmentierung der Signalintensitätsanalyse der FLASH-Sequenz erfolgte zuerst die Berechnung der Volumina der jeweiligen Hemisphären von LC und SNc:

$$\text{LC/SNc Volumen [mm}^3\text{]} = \text{Gesamtanzahl Voxel LC/SNc} \times 1 \times 1 \times 2.$$

Die Berechnung der Maxima und Mediane der Signalintensitäten erfolgte mittels FSL (FMRIB Software Library, Version 5.0, Analysis Group, FMRIB, Oxford, UK). Anschließend wurden die Maxima und Mediane der linken und rechten SNc sowie des linken und rechten LC in Bezug zu der Referenzregion im jeweils linken und rechten rostralen Pontomesencephalon (20 x 20 x 20 Voxel) [40] gesetzt (Abb.8). Die Referenzregionen wurden ebenfalls von dorsal nach ventral korrespondierend zu den jeweiligen LC- und SNc-Regionen segmentiert. Anschließend wurde der Kontrast der Signalintensitäten der jeweiligen Hemisphäre von LC und SNc zu der entsprechenden Referenzregion berechnet:

$$\text{MTC LC/SNc} = (\text{LC} / \text{SNc Median/ Max INT} - \text{Pons INT}) / \text{Pons INT}.$$

2.9 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mithilfe des Statistikprogrammes IBM SPSS Statistics 26 (IBM Software, Ehningen). Die Ergebnisse sind als Mittelwert und Standardabweichung (MW +/- SD) dargestellt. Die vorliegenden Daten wurden mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung getestet. Zum Vergleich zweier Gruppen mit unabhängigen Stichproben wurde bei vorliegender Normalverteilung der t-Test (mit Angabe des t-Werts: T (df)) angewendet, bei nicht-normalverteilten Daten der Mann-Whitney-U-Test. Zur Vermeidung von Typ-2-Fehlern multipler Vergleiche erfolgte die anschließende Anpassung des Signifikanzniveaus mittels Bonferroni-Korrektur (Signifikanz $p \times$ Anzahl der durchgeführten

Tests). Zum Vergleich mehrerer Gruppen wurde bei Normalverteilung eine einfaktorische ANOVA (mit Angabe der F-Statistik: F ($df_{\text{Zähler}}$, df_{Nenner})) durchgeführt, bei nicht-normalverteilten Daten wurde der Kruskal-Wallis-Test (mit Angabe von Chi-Quadrat und der Freiheitsgrade: X^2 (df)) verwendet. Anschließend erfolgte die Anpassung des Signifikanzniveaus mittels des *post-hoc* Dunn-Bonferroni-Tests. Mithilfe der Korrelation nach Pearson wurden Zusammenhänge von Gruppen, Parametern und Tests geprüft, gefolgt von einer Bonferroni-Korrektur der Signifikanzwerte. Statistische Ergebnisse wurden bei $p < 0.05$ (*) als signifikant und bei $p < 0.01$ (**), $p < 0.001$ (***) als hochsignifikant angesehen. Hochsignifikante Ergebnisse wurden von SPSS zum Teil als $p = 0.000$, nicht signifikante Ergebnisse als $p = 1.00$ ausgegeben. Dabei wurden Signifikanzen von $p = 0.000$ in der Auswertung als $p < 0.001$ definiert und $p = 1.00$ als $p > 0.99$. Zeigten sich in der einfaktorischen ANOVA oder im Kruskal-Wallis-Test keine Hinweise auf Unterschiede zwischen den Gruppen, wurde ein Vergleich der einzelnen Gruppe untereinander nicht durchgeführt.

Zur Beurteilung hirnregional spezifischer Unterschiede erhobener Daten und deren Gruppenabhängigkeit wurde eine Effektgrößenkalkulation durchgeführt. Als Maß für die Effektstärke wurde ein Z' -Score berechnet. Der Score wurde dabei als Differenz der Gruppenmittelwerte in Relation zur globalen Standardabweichung berechnet [8]. Hier erfolgte die Berechnung der Werte nach der Formel:

$$Z' = (WPS_{\text{Einzel}} - MWKG_{\text{gesamt}}) / (SDPS_{\text{gesamt}} + SDKG_{\text{gesamt}})$$

Der WPS_{Einzel} entspricht dabei dem Einzelwert (Volumen, Maximum des Signalintensitätskontrastes, Median des Signalintensitätskontrastes) des/ der jeweiligen Parkinsonpatient*in, der $MWKG_{\text{gesamt}}$ dem Mittelwert der gesamten KG, der $SDPS_{\text{gesamt}}$ der Standardabweichung der gesamten PS und der $SDKG_{\text{gesamt}}$ der Standardabweichung der gesamten KG. In der Effektgrößenkalkulationen wurden die Werte von PS und KG berechnet zur Beurteilung, welche Region am stärksten im Rahmen des IPS beeinflusst wird.

Zur Analyse der Spezifität und Sensitivität der Ergebnisse der unterschiedlichen Hirnregionen in den verschiedenen MRT-Sequenzen wurde eine „Receiver Operating Characteristics“ (ROC)-Analyse durchgeführt. Zur Beurteilung der Diskriminationsgüte wurde die „Area-under-the-curve“ (AUC) der ROC-Kurven bestimmt. Zudem wurden *Cut-off*-Werte mit einer möglichst hohen Sensitivität und Spezifität zur Differenzierung zwischen Parkinsonproband*innen und gesunden Kontrollproband*innen ermittelt.

2.10 Cluster-Analyse

In der durchgeführten *Cluster*-Analyse wurden innerhalb der Parkinsonproband*innen verschiedene Gruppen anhand klinisch-symptomatischer Merkmale kategorisiert. In dieser Studie wurden folgende Gruppen unterteilt:

1. Erkrankungsdauer: Einteilung der Proband*innen anhand der Zeit seit Diagnose. Es wurden zwei Gruppen mit annähernd gleicher Größe unterteilt in Erkrankungsdauer ≤ 5 Jahre und > 5 Jahre.
2. Tremor/ kein Tremor: Nach der dominierenden klinischen Symptomatik wurden die Proband*innen in eine Gruppe mit dominierender Tremorsymptomatik (Tremor) und mit anderen dominierenden Symptomen (Kein Tremor) unterteilt. Nach Punktzahl in den Komponenten des UPFRS III zur Beurteilung eines vorhandenen Tremors (Ruhe, Aktions- oder Haltetremor) erfolgte die Einteilung der Parkinsonpatient*innen in die Cluster Tremordominant oder Nicht-Tremordominant. Die Cutt-off-Punktzahl für die Einteilung in die Gruppe der Patienten mit Tremor lag hierbei bei ≥ 2 .

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik der Gruppen

3.1.1 Probanden

Die Studie umfasst 69 Proband*innen, davon 22 Proband*innen mit einem idiopathischen Parkinsonsyndrom (Parkinsongruppe, PS) mit den Subtypen Äquivalenztyp, Tremordominanztyp und akinetisch-rigider Typ (nach der dominierenden Symptomatik unterteilt in Tremor/ kein Tremor), 22 gesunde Kontrollproband*innen in Alter und Geschlecht vergleichbar den Parkinsonpatient*innen (Kontrollgruppe, KG) sowie eine Gruppe von 25 jüngeren gesunden Proband*innen (junge Kontrollgruppe, JG). Die statistischen Daten der drei Gruppen sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Signifikante Unterschiede im Alter ($p = 0.375$) bestanden nicht, dagegen bestanden hochsignifikante Unterschiede in der Bildungsdauer ($T(42) = 3.064$, $p = 0.004$) zwischen PS und KG.

	JG	KG	PS	KG vs. PS
Alter in Jahren [a]	24.7 +/- 2.13	67.18 +/- 5.08	65.55 +/- 6.87	T (42) = 0.898, p = 0.375
Geschlecht	W 12, M 13	W 11, M 11	W 12, M 10	
H&Y- Stadium	/	/	2.02 +/- 0.42	
UPDRS III	/	/	14.59 +/- 6.74	
Tremor ja/ nein	/	/	13 ja, 9 nein	
Erkrankungsdauer in Jahren [a]	/	/	5.09 +/- 3.46	
Bildung in Jahren [a]	/	16.55 +/- 2.67	14.25 +/- 2.29	T (42) = 3.064, p = 0,004**
LDÄD [mg/Tag]	/	/	514.00 +/- 357.65	

Tabelle 5: Basisdaten der drei verschiedenen Probandengruppen.

Alter und Geschlechterverteilung (W= weiblich, M= männlich), Bildung (Schuljahre + Ausbildungsjahre/Studium) von Kontrollgruppe (KG), Gruppe mit idiopathischem Parkinsonsyndrom (PS) und junger Kontrollgruppe (JG) sowie parkinsonbezogene Angaben der PS ((H&Y – Stadium), UPDRS III, Tremorsymptomatik (Zahl der Patienten mit (ja) /ohne Tremor (nein)), L-DOPA-Äquivalenzdosis (LDÄD in mg/Tag), Erkrankungsdauer (in Jahren)). Vergleich von KG und PS ($p < 0.01$ **).

3.1.2 Neuropsychologie

Die Ergebnisse der neuropsychologischen Tests von PS und KG sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Im Riechtest zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied zwischen PS und KG ($T(36) = 5.598, p < 0.001$), wobei die Gruppe der Parkinsonproband*innen im Schnitt mit 30.64% schlechter abschnitt. Vor Bonferroni-Korrektur schnitt die Gruppe der Parkinsonproband*innen signifikant schlechter im MMST ab als die Kontrollgruppe ($p = 0.032$).

	KG	PS	KG vs. PS
MMST [%]	29.41 +/- 0.96	28.77 +/- 1.11	$T(44) = 2.14, p = 0.064 (p = 0.032^*)$
Riechtest [%]	83.77 +/- 11.71	53.63 +/- 21.28	$T(36) = 5.598, p < 0.001^{***}$
BNT (Gesamtanzahl)	/	14,58 +/- 0.96	/
TMT-A [sec]	/	50.59 +/- 35.13	/
TMT-B [sec]	/	107.15 +/- 70.72	/
TMT-B/A	/	2.06 +/- 0.54	/
K-Wörter	/	18.79 +/- 7.24	/
Verbale Flüssigkeit	/	20.84 +/- 5.75	/
Zahlenspanne (gesamt)	/	12.47 +/- 4.07	/
Rey Figure Copy [min]	/	19.02 +/- 53.3	/
Rey Figure Delayed Recall [min]	/	30.33 +/- 20.37	/

Tabelle 6: Ergebnisse der neuropsychologischen Tests von KG und PS.

Übersicht der Ergebnisse mit Mini-Mental-Status-Test (MMST) und Riechtest (in %) der Kontrollgruppe (KG) und Parkinsongruppe (PS), sowie Gruppenvergleich ($p < 0.05^*$, $p < 0.001^{***}$; Werte in Klammern bei Signifikanz vor Bonferroni-Korrektur); zudem Ergebnisse der Untertests der GERAD-Testbatterie (BNT, TMT-A/-B/- A/B, K-Wörter, verbale Flüssigkeit, Zahlenspanne, Rey Figure Copy/ -Recall) der PS.

3.1.3 Fragebögen

Es zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied in den PDNMS-Ergebnissen zwischen PS und KG ($T(38) = 3.565, p = 0.004$). Die Punktzahl des PDNMS lag dabei in der Kontrollgruppe um durchschnittlich 3.77 Punkte niedriger als in der Parkinsongruppe. In SCOPA-AUT und BDI-II existierten signifikante Unterschiede zwischen PS und KG vor Bonferroni-Korrektur ($p < 0,05$). Die Auswertung der Fragebögen ist in Tabelle 7 zusammengefasst dargestellt.

	KG	PS	KG vs. PS
SCOPA-AUT	6.27 +/- 4.85	9.47 +/- 5.42	T (41) = 1.965, p = 0.196 (p = 0.049*)
RBDSQ	3.18 +/- 2.36	3.47 +/- 2.12	T (41) = 0.502, p = 0.616
PDNMS	2.86 +/- 3.38	6.63 +/- 3.30	T (38) = 3,565, p = 0.004 ***
BDI-II	3.55 +/- 3.94	6.37 +/- 4.83	T (41) = 2.013, p = 0.176 (p = 0.044*)
PSQI	/	5.21 +/- 3.07	/

Tabelle 7: Ergebnisse der Fragebögen von KG und PS.

SCOPA-AUT, RBDSQ, PDNMS, BDI-II, PSQI der Kontrollgruppe (KG) und Parkinsongruppe (PS) sowie Vergleich der Gruppen ($p < 0.05^*$, $p < 0.001^{***}$; Werte in Klammern bei Signifikanz vor Bonferroni-Korrektur).

3.2 Auswertung der TAP-Daten

In den Tests zur Aufmerksamkeitsprüfung mit (phasisches „Arousal“) und ohne (intrinsische „Alertness“) Warnsignal zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen KG und PS (Tabelle 8).

	KG	PS	KG vs. PS
Ohne WS_MW (sec)	306,91 +/- 43.86	324.27 +/- 96.18	T (37) = 0.278, p = 0.795
OhneWS_Auslasser	0.05 +/- 0.21	0.13 +/- 0.35	T (37) = 0.948, p = 0.658
OhneWS_Ausreißer	1.18 +/- 0.73	1.07 +/- 0.8	T (37) = 0.321, p = 0.772
WS_MW (sec)	291.86 +/- 43.74	309.87 +/- 88.31	T (37) = 0.263, p = 0.795
WS_Auslasser	0.05 +/- 0.21	0.27 +/- 0.46	T (37) = 1.906, p = 0.262
WS_Ausreißer	1.41 +/- 0.67	1.00 +/- 0.85	T (37) = 1.806, p = 0.98

Tabelle 8: Ergebnisse des Aufgabenteils „Alertness“ der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP).

Ausgewertet wurden die Antworten auf Reizpräsentation mit (WS) und ohne Warnsignal (ohne WS), jeweils mit Mittelwert (MW), Auslasser und Ausreißer von Kontrollgruppe (KG) und Parkinsongruppe (PS), Mittelwert +/- Standardabweichung, Vergleich der Gruppen.

Auch im Testteil „Geteilte Aufmerksamkeit“ ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen PS und KG (Tabelle 9). Darüber hinaus erbrachte der „Go/Nogo“-Testteil der TAP-Testbatterie ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen KG und PS (Tabelle 10).

	KG	PS	KG vs. PS
GAA_MW (sec)	657.27 +/- 97.58	690.13 +/- 155.72	T (36) = 0.625, p = 0.609
GAA_Korrekte	15.5 +/- 0.80	15.67 +/- 0.62	T (37) = 0.620, p = 0.860
GAA_Auslasser	0.5 +/- 0.80	0.33 +/- 0.62	T (38) = 0.194, p = 0,122
GAA_Ausreißer	0.36 +/- 0.49	0.53 +/- 0.52	T (38) = 0.829, p = 0.689
GAV_MW (sec)	915.59 +/- 119.97	987.63 +/- 202.14	T (38) = 0.932, p = 0.498
GAV_Korrekte	15.86 +/- 1.08	15.19 +/- 1.08	T (38) = 1.867, p = 0.102
GAV_Auslasser	1.14 +/- 1.08	1.81 +/- 1.11	T (38) = 1.867, p = 0.102
GAV_Ausreisser	0.59 +/- 0.5	0.25 +/- 0.44	T (38) = 2.059, p = 0.109
GAgesamt_Fehler	2.95 +/- 3.14	3.56 +/- 6.51	T (38) = 0.574, p = 0.825
GAgesamt_Auslasser	1.64 +/- 1.50	3.12 +/- 4.19	T (38) = 1.491, p = 0.214

Tabelle 9: Ergebnisse des Aufgabenteils „Geteilte Aufmerksamkeit“ (GA) der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP).

Ausgewertet wurden der auditive Teil (GAA) und visuelle Teil (GAV), jeweils mit Mittelwert (MW), Korrekte, Auslasser und Ausreißer sowie die Gesamtzahl (auditiver + visueller Teil, GAgesamt) der Auslasser und Fehler von Kontrollgruppe (KG) und Parkinsongruppe (PS), Mittelwert +/- Standardabweichung, Vergleich der Gruppen.

	KG	PS	KG vs. PS
Go1/2_MW (sec)	453,45 +/- 56.71	470.27 +/- 55.27	T (31) = 0.614, p = 0.616
Go1/2_Korrekte	19.95 +/- 0.22	19.82 +/- 0.61	T (31) = 3.639, p = 0.510
Go1/2_Fehler	0.81 +/- 1.54	2.27 +/- 2.83	T (31) = 3.639, p = 0.092
Go1/2_Auslasser	0.05 +/- 0.22	0.18 +/- 0.6	T (31) = 0.850, p = 0.510
Go1/2_Ausreißer	0.33 +/- 0.50	0.18 +/- 0.4	T (31) = 0.789, p = 0.535
Go2/5_MW (sec)	633.10 +/- 60.42	653.50 +/- 87.66	T (31) = 0.608, p = 0.617
Go2/5_Korrekte	22.95 +/- 2.80	22.58 +/- 2.11	T (31) = 0.153, p = 0.979
Go2/5_Fehler	0.95 +/- 2.42	2.58 +/- 3.82	T (31) = 2.208, p = 0.207
Go2/5_Auslasser	1.05 +/- 2.80	1.42 +/- 2.11	T (31) = 0.153, p = 0.979
Go2/5_Ausreißer	0.75 +/- 0.64	0.50 +/- 0.52	T (31) = 1.851, p = 0.256

Tabelle 10: Ergebnisse des Aufgabenteils „Go/NoGo“ der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) mit 1 aus 2 Reizen (Go1/2) und 2 aus 5 Reizen (Go2/5)

Ausgewertet wurden der Mittelwert (MW), Korrekten, Fehlern, Auslassern und Ausreißern von Kontrollgruppe (KG) und Parkinsongruppe (PS), Mittelwert +/- Standardabweichung, Vergleich der Gruppen.

3.3 Volumen und Signalintensitätsanalyse von LC und SNc in der FLASH-Sequenz

Nach Segmentierung des LC und der SNc in der FLASH-Sequenz und nachfolgender Berechnung von Volumen, Maximum und Median der Signalintensitätskontraste erfolgte der Vergleich der Daten aus linker Hemisphäre (links), rechter Hemisphäre (rechts) und aus beiden Hemisphären (bilateral) in den drei untersuchten Gruppen (JG, KG, PS).

3.3.1 Hemisphärenvergleich von LC, SNc und Referenzregion

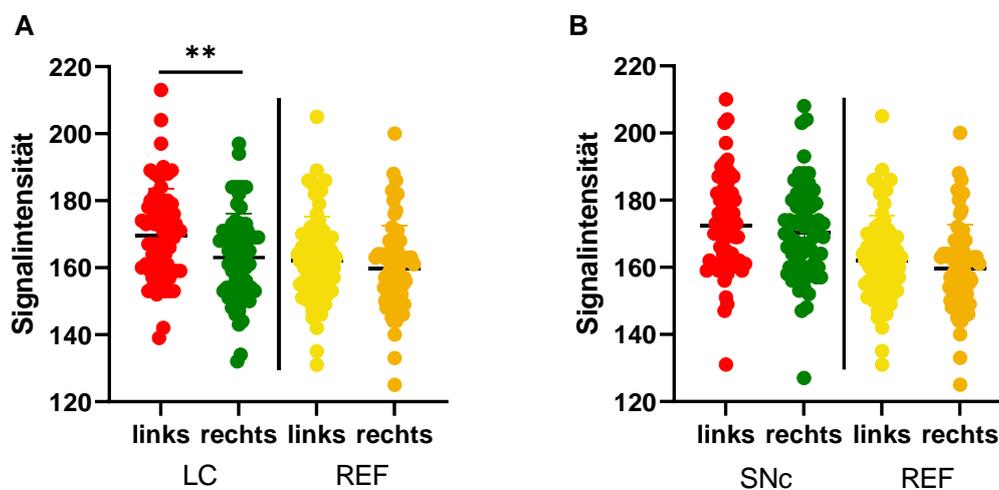


Abbildung 9: Vergleich der Signalintensitäten der rechten und linken Hemisphäre.

Signalintensität in LC (A) und SNc (B), links- (rot) und rechtshemisphärisch (grün) und in der jeweiligen Referenzregion im Pontomesencephalon (REF; links, gelb; rechts, braun). Die Datenpunkte repräsentieren Einzelmessungen mit Mittelwerten der Intensitäten aus der Gesamtgruppe (PS, KG, JG). Signifikante Unterschiede zwischen Gruppen sind durch horizontalen Balken markiert, mit $p < 0.01^{**}$.

In der Gesamtgruppe (PS, KG, JG) zeigten sich hemisphärische und regionalspezifische Unterschiede in der Signalintensität (Abb.9). Im LC (Abb. 9A) war die mittlere Intensität linkshemisphärisch hoch signifikant gesteigert im Vergleich zur rechtshemisphärischen Intensität ($p = 0.04$). In der SNc (Abb. 9B) zeigten sich keine interhemisphärischen Unterschiede in der Signalintensität ($p = 0.296$).

3.3.2 Gruppenvergleich des LC in der FLASH-Sequenz

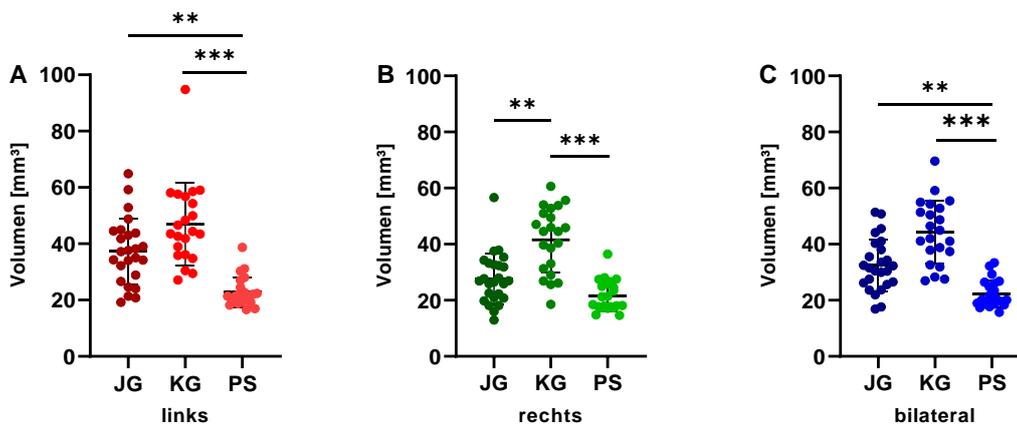


Abbildung 10: Vergleich der Volumina des LC in der FLASH-Sequenz.

Vergleich der Volumina des linkshemisphärischen (A), rechtshemisphärischen (B) und bilateralen (C) LC der jungen Gruppe (JG), Kontrollgruppe (KG) und Parkinsongruppe (PS). Die Datenpunkte repräsentieren Einzelmessungen mit Mittelwerten und Standardabweichung der Volumina der jeweiligen Gruppe. Signifikante Unterschiede zwischen Gruppen sind durch horizontale Balken markiert mit $p < 0.01$ **, $p < 0.001$ ***.

Im Vergleich der Volumina des LC zwischen den drei Gruppen (JG, KG, PS) erbrachte der Kruskal-Wallis-Test Hinweise auf linkshemisphärische ($X^2(2) = 35.556$, $p < 0.001$), rechtshemisphärische ($X^2(2) = 30.009$, $p < 0.001$) und bilaterale ($X^2(2) = 36.632$, $p < 0.001$) Unterschiede. Die Ergebnisse sind in Abbildung 10 illustriert.

Der anschließend durchgeführte Post-hoc-Test (Dunn-Bonferroni-Tests) zeigte, dass das linkshemisphärische Volumen des LC der PS hochsignifikant gegenüber der JG ($p < 0.001$) und der KG ($p < 0.001$) vermindert war (Abb. 10A). Das linkshemisphärische LC-Volumen der Parkinsonproband*innen war dabei im Mittel im Vergleich mit der JG um 14.47 mm^3 und gegenüber der KG um 24.16 mm^3 vermindert. Signifikante Unterschiede zwischen JG und KG bestanden nicht ($p = 0.139$).

Das rechtshemisphärische Volumen des LC war sowohl in der PS ($p < 0.001$) als auch in der JG ($p = 0.003$) hochsignifikant gegenüber der KG verringert (Abb. 10B). Im Vergleich zur Kontrollgruppe war das rechtshemisphärische LC Volumen in der Gruppe der Parkinsonproband*innen dabei im Mittel um $19,9 \text{ mm}^3$ vermindert, in der jungen Gruppe um 13.91 mm^3 . Zwischen PS und JG bestanden keine signifikanten Unterschiede ($p = 0.066$).

Auch im Vergleich des bilateralen Volumens des LC lagen die Werte der PS hochsignifikant unter denen der JG ($p = 0.002$) und der KG ($p < 0.001$) (Abb. 10C). Das LC-Volumen der Parkinsonproband*innen war dabei gegenüber der JG um 11.79 mm^3 und gegenüber der KG um 22.03 mm^3 vermindert. Zudem bestand ein signifikanter Unterschied zwischen JG und KG ($p = 0,012$), wobei das LC-Volumen der JG im Mittel um 11.8 mm^3 geringer war.

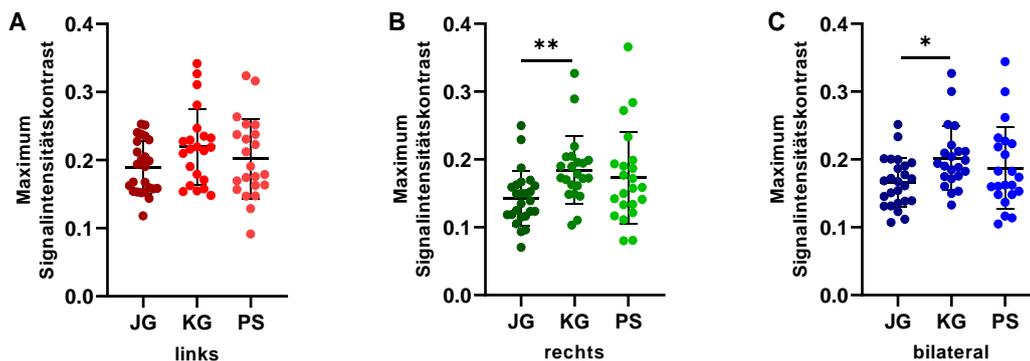


Abbildung 11: Vergleich der Maxima der Signalintensitätskontraste des LC in der FLASH-Sequenz.

Vergleich der Maxima der Signalintensitätskontraste des linkshemisphärischen (A), rechtshemisphärischen (B) und bilateralen (C) LC der jungen Gruppe (JG), Kontrollgruppe (KG) und Parkinsongruppe (PS). Die Datenpunkte repräsentieren Einzelmessungen mit Mittelwerten und Standardabweichung der Maxima der jeweiligen Gruppe (PS, KG, JG). Signifikante Unterschiede zwischen Gruppen sind durch horizontalen Balken markiert, mit $p < 0.05^*$, $p < 0.01^{**}$.

Im Gruppenvergleich der Maxima der Signalintensitätskontraste im LC zeigte der Kruskal-Wallis-Test signifikante Unterschiede sowohl im rechtshemisphärischen ($X^2(2) = 10.212$, $p = 0.006$) als auch im bilateralen Vergleich ($X^2(2) = 6.933$, $p = 0.031$). Linkshemisphärisch erbrachte der Gruppenvergleich keine Unterschiede ($p = 0.134$, Abb. 11A).

Anschließend post-hoc-Tests (Dunn-Bonferroni-Tests) dokumentierten hochsignifikant niedrigere Maxima der Signalintensitäten des LC der JG gegenüber der KG sowohl im rechtshemisphärischen ($p = 0.004$) als auch im bilateralen ($p = 0.025$) Vergleich (Abb. 11B und 11C). Im Vergleich von JG und PS (linkshemisphärisch: $p = 0.134$, rechtshemisphärisch: $p = 0.260$, bilateral: $p = 0.720$) und KG und PS (rechtshemisphärisch: $p = 0.460$, bilateral: $p = 0.473$) bestanden keine signifikanten Unterschiede.

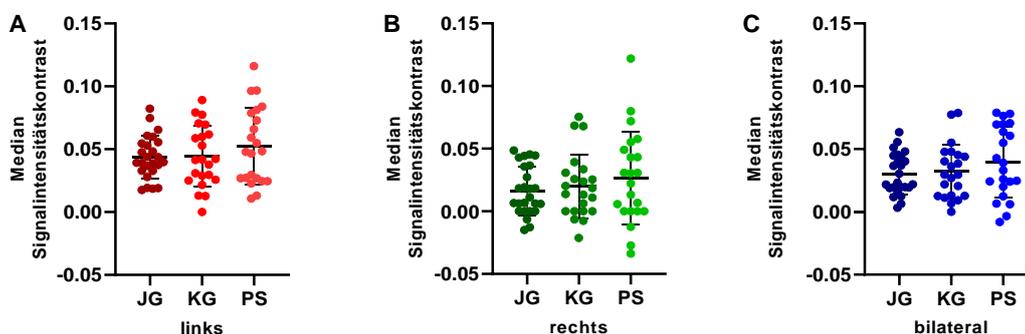


Abbildung 12: Vergleich der Mediane der Signalintensitätskontraste des LC in der FLASH-Sequenz.

Vergleich der Mediane der Signalintensitätskontraste des linkshemisphärischen (A), rechtshemisphärischen (B) und bilateralen (C) LC der jungen Gruppe (JG), Kontrollgruppe (KG) und Parkinsongruppe (PS). Die Datenpunkte repräsentieren Einzelmessungen mit Mittelwerten und Standardabweichung der Mediane der jeweiligen Gruppe (PS, KG, JG). Signifikante Unterschiede zwischen Gruppen zeigten sich nicht.

In den Medianen der Signalintensitätskontraste des LC zeigten sich im Kruskal-Wallis-Test keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der Gruppen (linkshemisphärisch: $p = 0.704$, rechtshemisphärisch: $p = 0.627$, bilateral: $p = 0.456$).

3.3.3 Gruppenvergleich der SNc in der FLASH - Sequenz

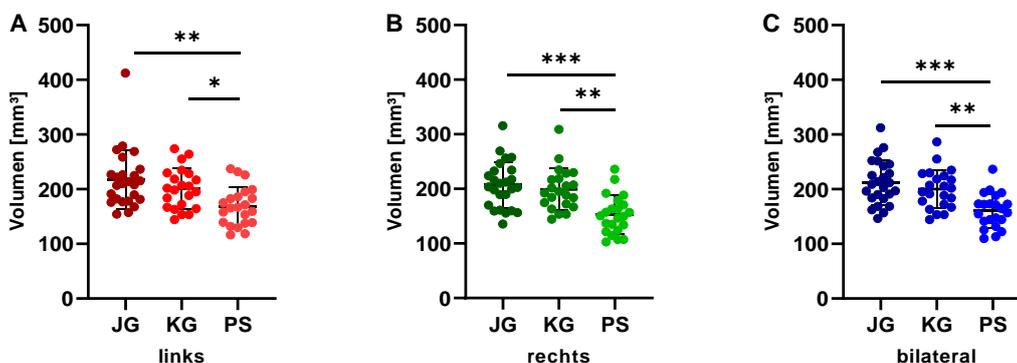


Abbildung 13: Vergleich der Volumina der SNc in der FLASH-Sequenz.

Vergleich der Volumina der linkshemisphärischen (A), rechtshemisphärischen (B) und bilateralen (C) SN der jungen Gruppe (JG), Kontrollgruppe (KG) und Parkinsongruppe (PS). Die Datenpunkte repräsentieren Einzelmessungen mit Mittelwerten und Standardabweichung der Volumina der jeweiligen Gruppe (PS, KG, JG). Signifikante Unterschiede zwischen Gruppen sind durch horizontalen Balken markiert, mit $p < 0.05^*$, $p < 0.01^{**}$, $p < 0.001^{***}$.

Im Vergleich der Volumina der SNc zwischen den drei Gruppen (JG, KG, PS) zeigten sich Hinweise auf Unterschiede im Kruskal-Wallis-Test linkshemisphärischen ($X^2(2) = 13.528$, $p = 0.001$) sowie in der einfaktoriellen Varianzanalyse rechtshemisphärischen ($F(2,66) = 13.039$, $p = 0.000$) und bilateralen ($F(2,66) = 12.797$, $p < 0.001$) Volumen des LC.

Im anschließend durchgeführten Post-hoc-Test zeigte sich eine signifikante linkshemisphärische Volumenminderung der SNc der PS gegenüber der KG ($p = 0.029$), sowie eine hochsignifikante linkshemisphärische Volumenminderung gegenüber der JG ($p = 0.001$) (Abb. 13A). Das linksseitige Volumen der PS war dabei gegenüber der KG um 32.56 mm^3 vermindert und gegenüber der JG um 49.04 mm^3 .

Das rechtshemisphärische Volumen der SNc zeigte sich hochsignifikant geringer in der PS im Vergleich mit der KG ($p = 0.001$) und im Vergleich mit der JG ($p < 0.001$) (Abb. 13B). Das rechtshemisphärische Volumen der SNc war im Mittel in der PS gegenüber der KG um 46.68 mm^3 und gegenüber der JG um 54.48 mm^3 vermindert.

Auch im Vergleich des bilateralen Volumens der SNc lagen die Werte der PS signifikant unter den Werten der KG ($p = 0.002$) und hochsignifikant unter den Werten der JG ($p < 0.001$) (Abb. 13C). Das bilaterale Volumen der SNc war dabei in der PS gegenüber der KG im Mittel um 39.62 mm^3 geringer und gegenüber der JG um 51.76 mm^3 .

In dem Vergleich von JG und KG bestanden keine signifikanten Unterschiede (linkshemisphärisch: $p > 0.99$, rechtshemisphärisch: $p > 0.99$, bilateral: $p = 0.766$).

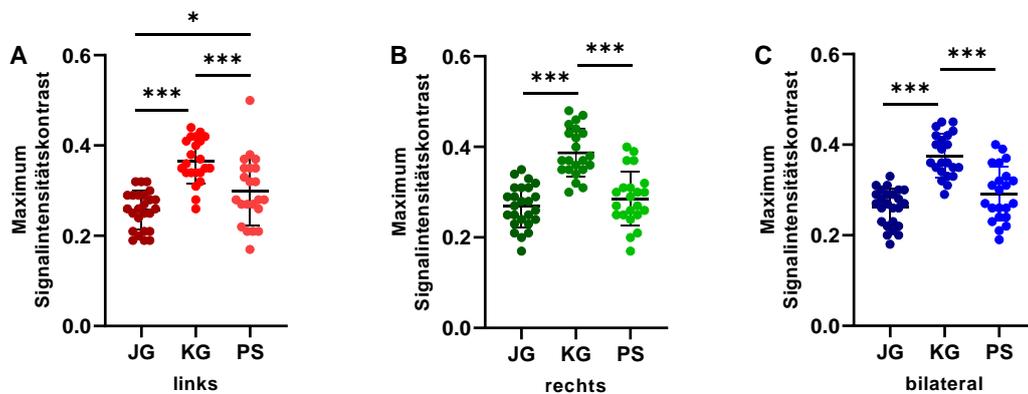


Abbildung 14: Vergleich der Maxima der Signalintensitätskontraste der SNc in der FLASH-Sequenz.

Vergleich der Maxima der Signalintensitätskontraste der linkshemisphärischen (A), rechtshemisphärischen (B) und bilateralen (C) SNc der jungen Gruppe (JG), Kontrollgruppe (KG) und Parkinsongruppe (PS). Die Datenpunkte repräsentieren Einzelmessungen mit Mittelwerten und Standardabweichung der Maxima der jeweiligen Gruppe (PS, KG, JG). Signifikante Unterschiede zwischen Gruppen sind durch horizontalen Balken markiert, mit $p < 0.05^*$, $p < 0.001^{***}$.

Die einfaktorielle Varianzanalyse erbrachte Hinweise auf Unterschiede in den Maxima der Intensität der linkshemisphärischen ($F(2,66) = 21.719$, $p = 0.000$), rechtshemisphärischen ($F(2,66) = 32.535$, $p < 0.001$) und bilateralen ($F(2,66) = 32.270$, $p < 0.001$) SNc.

Im nachfolgenden Post-hoc-Bonferroni-Test zeigten sich die Maxima der Signalintensitätskontraste der SNc der PS und JG linkshemisphärisch signifikant geringer als in der KG ($p = 0.001$, Abb. 14A). Auch rechtshemisphärisch ($p < 0.001$, Abb. 14B) und bilateral ($p < 0.001$, Abb. 14C) waren die Maxima der Signalintensitäten der SNc in PS und JG hochsignifikant gegenüber der KG vermindert.

Die Maxima des linkshemisphärischen Intensitätskontrastes der JG waren zudem signifikant gegenüber den Maxima der PS vermindert ($p = 0.041$, Abb. 14 A). Unterschiede zwischen JG und PS zeigten sich weder rechtshemisphärisch ($p = 0.834$) noch bilateral ($p = 0.137$).

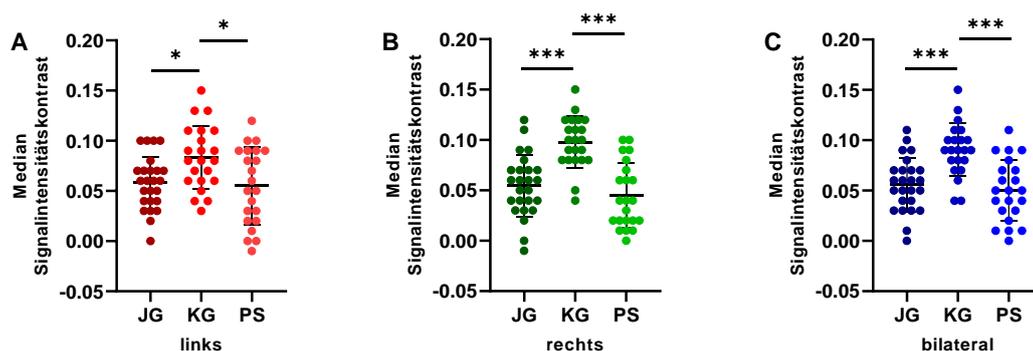


Abbildung 15: Vergleich der Mediane des Signalintensitätskontrastes der SNc in der FLASH-Sequenz.

Vergleich der Mediane des Signalintensitätskontrastes der linkshemisphärischen (A), rechtshemisphärischen (B) und bilateralen (C) SNc der jungen Gruppe (JG), Kontrollgruppe (KG) und Parkinsongruppe (PS). Die Datenpunkte repräsentieren Einzelmessungen mit Mittelwerten und Standardabweichung der Mediane der jeweiligen Gruppe (PS, KG, JG). Signifikante Unterschiede zwischen Gruppen sind durch horizontalen Balken markiert, mit $p < 0.05^*$, $p < 0.001^{***}$.

Die einfaktorielle Varianzanalyse erbrachte im Vergleich der Mediane des Signalintensitätskontrastes der SNc Hinweise auf Unterschiede im Vergleich zwischen den drei Gruppen. Dabei unterschieden sich die Gruppen in den Medianen des Signalintensitätskontrastes der SNc signifikant linkshemisphärisch ($F(2,66) = 4.865$, $p = 0.011$) und hochsignifikant rechtshemisphärisch ($F(2,66) = 19.766$, $p < 0.001$) sowie bilateral ($F(2,66) = 12.856$, $p < 0.001$).

In den Medianen des Signalintensitätskontrastes der linkshemisphärischen SNc zeigten sich im anschließend durchgeführten Pos-hoc-Test (Dunn-Bonferroni) die Mediane der JG ($p = 0.037$) der PS ($p = 0.018$) signifikant niedriger gegenüber der KG (Abb. 15A). Der rechtshemisphärische (Abb. 15B) und bilaterale (Abb. 15C) Gruppenvergleich erbrachte ähnliche Ergebnisse mit hochsignifikant verringerten Signalintensitätskontrasten der SNc in JG ($p < 0.001$) und PS ($p < 0.001$) jeweils im Vergleich mit KG. Zwischen JG und PS bestanden keine signifikanten Unterschiede (linkshemisphärisch: $p > 0.99$, rechtshemisphärisch: $p = 0.752$, bilateral: $p > 0.99$).

3.3.4 Korrelation von Basisdaten, Ergebnissen der Neuropsychologie, der Fragebögen und der FLASH-Sequenz Analyse in LC und SNc in der Parkinsongruppe

Mit Hilfe der Pearson-Korrelation wurden in der Parkinsongruppe die Basisdaten (Alter, H&Y-Stadium, UPDRS III, Erkrankungsdauer, Bildung, LDÄD), die Ergebnisse der neuropsychologischen Tests (MMST, Riechtest, BNT, TMT-A, TMT-B, TMT-B/A, K-Wörter, verbale Flüssigkeit, Zahlenspanne, Rey Figure Copy, Rey Figure Delayed Recall) und die Ergebnisse der Fragebögen (SCOPA-AUT, SCOPA-AUT, RBDSQ, PDNMS, BDI-II, PSQI) auf Zusammenhänge mit Volumen, Maxima und Mediane der Signalintensitätskontraste des LC und der SNc erfasst.

Volumen, Maxima und Medianen des LC korrelierten mit keinem der genannten Parameter. Ebenfalls existierten keine Korrelationen von Maxima und Medianen des Signalintensitätskontrastes der SNc mit Basisdaten, Ergebnissen der Tests und Fragebögen.

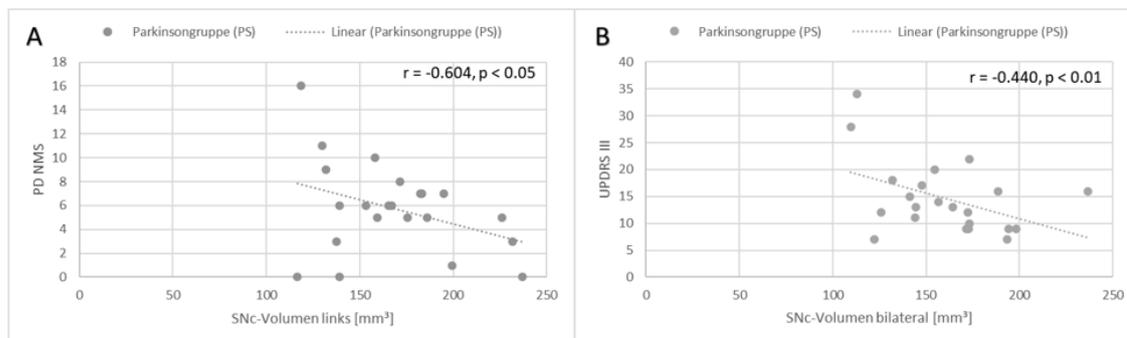


Abbildung 16: Korrelationen von SNc-Volumen mit PDNMS und UPDRSIII in der Parkinsongruppe.

Die Datenpunkte repräsentieren die Einzelmessungen des PDNMS und des linkshemisphärischen Volumens der SNc (A), sowie des UPDRS III und bilateralen Volumens der SNc (B). Korrelation nach Pearson mit Angabe von Signifikanz p und Effektstärke r .

In der SNc zeigte sich eine signifikante negative Korrelation des linkshemisphärischen Volumens mit dem PDNMS ($p = 0.03$, $r = -0.604$) sowie eine hochsignifikante Korrelation des bilateralen Volumens mit dem UPDRS III ($p = 0.008$, $r = -0.440$). Die Ergebnisse sind in Abbildung 16 illustriert.

Zudem ergaben sich vor Bonferroni-Korrektur negative Korrelationen des linkshemisphärischen SNc-Volumens mit dem Hoehn- & Yahr -Stadium ($p = 0.049$, $r = -0.424$) und dem UPDRS III ($p = 0.029$, $r = -0.465$).

3.4 Anatomische und topographische Analyse von LC und SNc

3.4.1 Anatomie von LC und SNc im Gruppenvergleich

Nach Segmentierung des LC und der SNc in der FLASH-Sequenz und Auswertung von Länge des LC sowie Länge und Breite der SNc ergaben sich in der Gesamtgruppe (JG, KG, PS) die folgenden anatomischen Größen: die mittlere Länge des linkshemisphärischen LC betrug 11.66 mm (± 2.74 mm), die des rechtshemisphärischen LC lag bei 12.27 mm (± 2.73 mm) und bilateral wurde die Länge des LC auf 12.31 mm ($\pm 2,60$ mm) bestimmt. Die linkshemisphärische SNc war im Mittel 7.83 mm (± 1.04 mm) und 9.82 mm (± 1.25 mm) breit, die rechtshemisphärische SNc war im Mittel 8.17 mm (± 1.01) lang und 9.73 mm breit (± 1.43 mm) und die bilateralen Werte der SNc lagen im Mittel bei 8.02 mm (± 0.89 mm) Länge und 9.72 mm (± 1.20 mm) Breite.

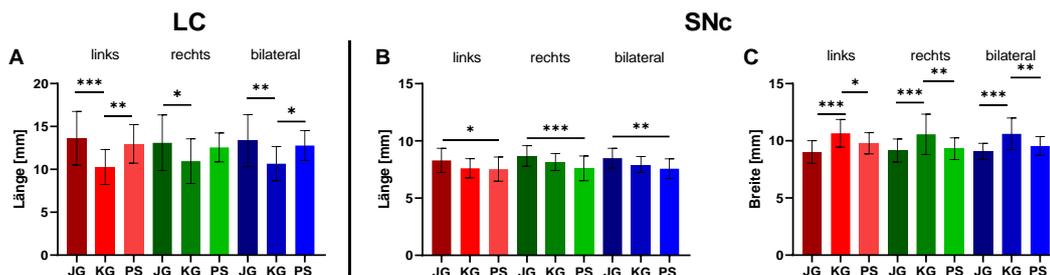


Abbildung 17: Vergleich der Anatomie von LC und SNc.

Länge des LC (A), Länge (B) und Breite (C) der SNc in der jungen Gruppe (JG), Kontrollgruppe (KG) und Parkinsongruppe (PS). Die Balkendiagramme repräsentieren jeweils Mittelwert und Standardabweichung (links, rechts, bilateral). Signifikante Unterschiede zwischen Gruppen sind durch horizontalen Balken markiert, mit $p < 0.05^*$, $p < 0.01^{**}$, $p < 0.001^{***}$.

Die Ergebnisse der anatomischen Analyse und des Gruppenvergleiches von LC und SNc in den drei Gruppen (JG, KG, PS) sind in Abbildung 17 gezeigt.

Im Vergleich der Länge des LC zeigten sich in der einfaktoriellen Varianzanalyse Hinweise auf gruppenspezifische Unterschiede linkshemisphärisch ($F(2,66) = 11.151$, $p < 0.001$) und bilateral ($F(2,66) = 8.276$, $p = 0.001$), sowie rechtshemisphärisch im Kruskal-Wallis-Test ($X^2(2) = 8.715$, $p = 0.013$). Der post-hoc durchgeführte Bonferroni-Test wies eine erhöhte Länge des LC in der JG im Vergleich zur KG nach, hochsignifikant linkshemisphärisch ($p < 0.001$) und bilateral ($p = 0.001$), signifikant rechtshemisphärisch ($p = 0.012$). Im Vergleich von PS und KG zeigte sich darüber hinaus eine erhöhte Länge des LC in der PS hochsignifikant linkshemisphärisch ($p = 0.002$) und signifikant bilateral ($p = 0.013$). Kein signifikanter Unterschied bestand dagegen im rechtshemisphärischen LC zwischen KG und PS ($p = 0.127$). Auch im Vergleich von JG und PS zeigten sich keine Unterschiede im LC (linkshemisphärisch: $p = 0.302$, rechtshemisphärisch: $p > 0.99$, bilateral: $p > 0.99$). Die Ergebnisse sind in Abbildung 17A illustriert.

Im Vergleich der Längen der SNc ergaben sich in der einfaktoriellen Varianzanalyse Hinweise auf gruppenspezifische Unterschiede linkshemisphärisch ($F(2,66) = 4.304$, $p = 0.017$) und bilateral ($F(2,66) = 7.633$, $p = 0.001$). Zudem ergaben sich im Kruskal-Wallis-Test Hinweise auf Unterschiede in der rechtshemisphärischen SNc-Länge ($X^2(2) = 16.399$, $p < 0.001$). Im Post-hoc-Test (Dunn-Bonferroni) erwies sich die Länge der SNc in der PS linkshemisphärisch als signifikant ($p = 0.032$), rechtshemisphärisch ($p < 0.001$) und bilateral ($p = 0.001$) als hochsignifikant geringer im Vergleich mit der JG. Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich im Vergleich von JG und KG (linkshemisphärisch: $p = 0.060$, rechtshemisphärisch: $p > 0.99$, bilateral: $p = 0.069$), sowie im Vergleich von KG und PS (linkshemisphärisch: $p = 0.967$, rechtshemisphärisch: $p = 0.127$, bilateral: $p = 0.424$). Die Ergebnisse sind in Abbildung 17B illustriert.

Im Gruppenvergleich der Breite der SNc zeigten sich Hinweise auf Gruppenunterschiede im Kruskal-Wallis-Test linkshemisphärisch ($X^2 = 23.913$, $p < 0.001$), rechtshemisphärisch ($X^2 =$

16.612, $p < 0.001$) und bilateral ($X^2 = 21.701$, $p < 0.000$). Die Breite der SNc erwies sich im Post-hoc-Test (Dunn-Bonferroni) linkshemisphärisch ($p = 0.025$) und bilateral ($p = 0.026$) als signifikant geringer in der PS gegenüber der KG. Rechtshemisphärisch zeigte sich die Breite der SNc in der PS gegenüber der KG hochsignifikant geringer ($p = 0.003$). In der JG war die Breite der SNc linkshemisphärisch ($p < 0.001$), rechtshemisphärisch ($p < 0.001$) und bilateral ($p < 0,001$) hochsignifikant geringer als in der KG. Zwischen PS und JG bestanden keine signifikanten Unterschiede (linkshemisphärisch: $p = 0.092$, rechtshemisphärisch: $p > 0.99$, bilateral: $p = 0.156$) (Abb. 17C).

3.4.2 Topographie des LC im Gruppenvergleich

In der topographischen Analyse wurden rostrale, mittlere und caudale Segmente des LC differenziert und die Daten aus beiden Hemisphären (bilateral) in den drei untersuchten Gruppen (JG, KG, PS) vergleichend betrachtet. Die Ergebnisse des Gruppenvergleichs sind in Abbildung 18 dargestellt.

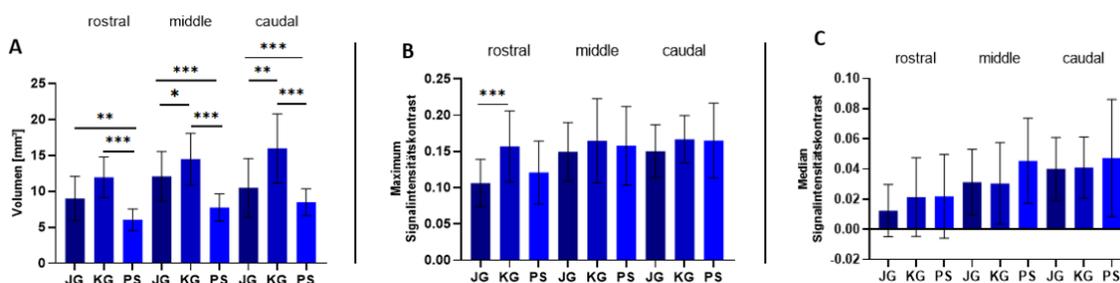


Abbildung 18: Topographische Analyse über die rostrocaudale Achse des LC.

Vergleich von Volumen (A), Maximum des Signalintensitätskontrasts (B) und Median des Signalintensitätskontrasts (C). Dargestellt sind die bilateralen Mittelwerte mit Standardabweichung aus rostralem, mittlerem und caudalem Segment des LC der jungen Gruppe (JG), Kontrollgruppe (KG) und Parkinsongruppe (PS). Signifikante Unterschiede zwischen Gruppen sind durch horizontale Balken markiert mit $p < 0.05^*$, $p < 0.01^{**}$, $p < 0.001^{***}$.

Der Kruskal-Wallis-Test zeigte Hinweise auf Unterschiede im Volumen zwischen den Gruppen im rostralen ($X^2(2) = 32.280$, $p < 0.001$), mittleren ($X^2(2) = 35.207$, $p < 0.001$) und caudalen ($X^2(2) = 25.963$, $p < 0.001$) Segment des LC. Gruppenunterschiede wurden zudem im Maximum der Signalintensitätskontrasts des rostralen Segments des LC ($X^2(2) = 25.963$, $p < 0.001$) angezeigt. Keine Hinweise auf signifikante Gruppenunterschiede zeigten sich in den Maxima des mittleren ($p = 0.786$) und caudalen Segments des LC ($p = 0.367$) sowie in den Medianen des Signalintensitätskontrasts (rostral: $p = 0.408$, middle: $p = 0.136$, caudal: $p = 0.852$).

Im Dunn-Bonferroni-Test zeigte sich das Volumen des LC in der PS hochsignifikant gegenüber der KG im rostralen ($p < 0,001$), mittleren ($p < 0.001$) und caudalen ($p < 0.001$) Segment verringert (Abb. 18A). Im mittleren Segment war zudem das LC-Volumen der PS hochsignifikant geringer als in der JG ($p = 0.006$). Im Vergleich von JG und KG zeigten sich signifikant geringere

LC-Volumina im rostralen ($p = 0.018$) und im caudalen Segment ($p = 0.003$). Zudem waren die Maxima des Signalintensitätskontrasts im rostralen LC Segment in der JG hochsignifikant geringer als in der KG ($p < 0.001$). In dem Vergleich von KG und PS bestanden dagegen keine signifikanten Unterschiede in den Maxima des Signalintensitätskontrastes ($p = 0.066$) sowie zwischen PS und JG ($p = 0.236$).

3.4.2.1 Korrelation von Basisdaten, Ergebnissen der Neuropsychologie und Fragebögen mit der topographischen Analyse des LC in der Parkinsongruppe

Mit Hilfe der Pearson-Korrelation wurden in der Parkinsongruppe die Basisdaten (Alter, H&Y-Stadium, UPDRS III, Erkrankungsdauer, Bildung, LDÄD), die Ergebnisse der Neuropsychologie (MMST, Riechtest, BNT, TMT-A, TMT-B, TMT-B/A, K-Wörter, verbale Flüssigkeit, Zahlenspanne, Rey Figure Copy, Rey Figure Delayed Recall) und die Ergebnisse der Fragebögen (SCOPA-AUT, SCOPA-AUT, RBDSQ, PDNMS, BDI-II, PSQI) auf Zusammenhänge mit Volumen, Maxima und Medianen der Signalintensitätskontraste der rostralen, mittleren und caudalen Segmente des LC untersucht.

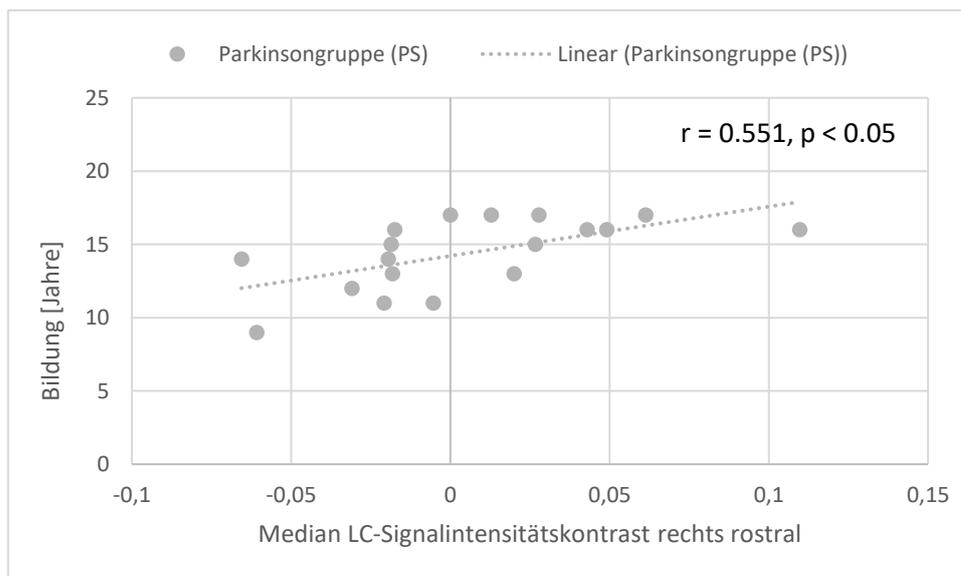


Abbildung 19: Korrelationen von Bildungsalter und Median der Signalintensität des rostralen Segments des rechtshemisphärischen LC in der Parkinsongruppe.

Die Datenpunkte repräsentieren die Einzelwerte des PDNMS und der rechtshemisphärischen Signalintensität des rostralen Segments des LC, die gestrichelte Linie zeigt die Korrelation nach Pearson mit Angabe der Signifikanz p und Effektstärke r .

Die Pearson-Korrelation zeigte keine Zusammenhänge zwischen Basisdaten, Ergebnissen der Tests oder Fragebögen und den Volumina und Maxima des Signalintensitätskontrastes über die rostrocaudale Achse des LC.

In der Analyse der Hemisphären zeigte sich nach Bonferroni-Korrektur eine signifikante Korrelation von Bildung und den rechtshemisphärischen Medianen des Signalintensitätskontrastes im rostralen Segment des LC ($p = 0.032$, $r = 0.551$) (Abb. 19). Weitere Korrelationen konnten zwischen den untersuchten Parametern nicht nachgewiesen werden.

3.4.3 Topographie der SNc im Gruppenvergleich

Im nächsten Schritt der topographischen Analyse wurden rostrale, mittlere und caudale Segmente der SNc differenziert und die Daten aus beiden Hemisphären (bilateral) in den drei untersuchten Gruppen (JG, KG, PS) vergleichend betrachtet (Abb. 20).

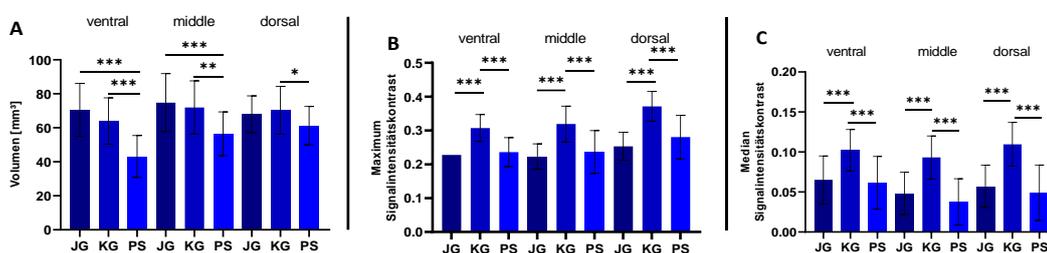


Abbildung 20: Topographische Analyse über die ventrodorsale Achse der SNc.

Vergleich der Volumina (A), Maxima der Signalintensitätskontraste (B) und Mediane der Signalintensitätskontraste (C). Dargestellt sind die bilateralen Mittelwerte mit Standardabweichung aus ventralem, mittlerem und dorsalem Segment der SNc der jungen Gruppe (JG), Kontrollgruppe (KG) und Parkinsongruppe (PS). Signifikante Unterschiede zwischen Gruppen sind durch horizontalen Balken markiert mit $p < 0.05^*$, $p < 0.01^{**}$, $p < 0.001^{***}$.

Die einfaktorielle Varianzanalyse erbrachte Hinweise auf Unterschiede im Volumen der SNc über die ventrodorsale Achse im ventralen ($F(2,66) = 23.888$, $p < 0.001$), mittleren ($F(2,66) = 9.349$, $p < 0.000$) und caudalen Segment ($F(2,66) = 3.329$, $p = 0.042$) der SNc. Hinweise auf gruppenspezifische Unterschiede zeigten sich ebenfalls in den Maxima des Signalintensitätskontrastes (ventral: $F(2,66) = 26.543$, $p < 0,001$; middle: $F(2,66) = 23.457$, $p < 0.001$; dorsal: $F(2,66) = 34.113$, $p < 0.001$) sowie den Medianen des Signalintensitätskontrastes (ventral: $F(2,66) = 12.884$, $p < 0.001$; middle: $F(2,66) = 24.145$, $p < 0.001$; dorsal: $F(2,66) = 27.666$, $p < 0,001$).

Der *Post-hoc*-Test (Dunn-Bonferroni) zeigte im ventralen Segment der SNc eine hochsignifikante Verminderung des Volumens der PS gegenüber der JG ($p < 0.001$) und KG ($p < 0.001$). Zudem war auch im mittleren Segment das Volumens der SNc in der PS hochsignifikant gegenüber der KG ($p = 0.004$) und JG ($p < 0.001$) vermindert. Im dorsalen Segment der SNc war das Volumen der PS signifikant geringer als das der KG ($p = 0.047$) (Abb. 20A). Zwischen KG und JG bestanden keine signifikanten Volumenunterschiede (ventral: $p = 0.331$, middle: $p = 1.00$, dorsal: $p > 0.99$). Die Maxima des Signalintensitätskontrastes zeigten sich hochsignifikant geringer in der PS (ventral: $p < 0.001$, middle: $p < 0.001$, dorsal: $p < 0.001$) und in der JG (ventral: $p < 0.001$, middle: $p < 0.001$, dorsal: $p < 0.001$) im Vergleich zur KG (Abb. 20B). Zwischen JG und PS

zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (ventral: $p > 0.99$, middle: $p > 0.99$, dorsal: $p = 0.194$). Die Mediane des Signalintensitätskontrasts waren ebenfalls in der PS (ventral: $p < 0.001$, middle: $p < 0.001$, dorsal: $p < 0.001$) und in der JG (ventral: $p < 0.001$, middle: $p < 0.001$, dorsal: $p < 0.001$) gegenüber der KG erniedrigt (Abb. 20C). Im Vergleich von JG und PS ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (ventral: $p > 0.99$, middle: $p = 0.626$, dorsal: $p > 0.99$).

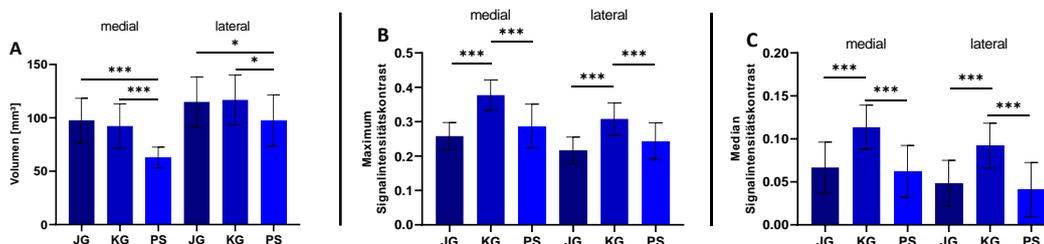


Abbildung 21: Topographische Analyse über die mediolaterale Achse der SNc.

Vergleich der Volumina (A), Maxima der Signalintensitätskontraste (B) und Mediane der Signalintensitätskontraste (C). Dargestellt sind die bilateralen Mittelwerte mit Standardabweichung aus medialem und lateralem Segment der SNc der jungen Gruppe (JG), Kontrollgruppe (KG) und Parkinsongruppe (PS). Signifikante Unterschiede zwischen Gruppen sind durch horizontalen Balken markiert mit $p < 0.001$ ***.

Im Vergleich der Volumina über die mediolaterale Achse der SNc (Abb. 21) erbrachte die einfaktorielle Varianzanalyse Hinweise auf gruppenspezifische Unterschiede im lateralen Segment ($F(2,66) = 4.562$, $p = 0.014$) und der Kruskal-Wallis-Test im medialen Segment ($\chi^2(2) = 36.395$, $p < 0.001$). Auch zeigten sich Hinweise auf Unterschiede im Gruppenvergleich der Maxima und Mediane des Signalintensitätskontrasts im medialen (Maximum: $F(2,66) = 35.093$, $p < 0.001$; Median: $F(2,66) = 22.616$, $p < 0.001$) und lateralen (Maximum: $F(2,66) = 24.868$, $p < 0.001$; Median: $F(2,66) = 21.297$, $p < 0.001$) Segment.

Im Post-hoc-Dunn-Bonferroni-Test zeigte sich ein hochsignifikant verringertes Volumen des medialen SNc Segments der PS gegenüber KG ($p < 0.001$) und JG ($p < 0.001$). Auch das laterale Segment der SNc war in der PS signifikant verringert gegenüber JG ($p = 0.042$) und KG ($p = 0.025$). Zwischen JG und KG bestanden keine signifikanten Unterschiede im Volumen der Segmente der SNc (medial: $p = 0.945$, lateral: $p > 0.99$) (Abb. 21A). Sowohl die Maxima als auch die Mediane des Signalintensitätskontrastes zeigten sich über die gesamte Breite der SNc hochsignifikant in KG gegenüber PS (medial $p < 0.001$; lateral $p < 0.001$) und JG (medial $p < 0.001$; lateral $p < 0.001$) erhöht (Abb. 21B, C). Im Vergleich zwischen PS und JG existierten keine signifikanten Unterschiede in den Maxima (medial: $p = 0.163$, lateral: $p = 0.164$) und Medianen (medial: $p > 0.99$, lateral: $p > 0.99$) des Signalintensitätskontrastes über die Breite der SNc.

3.4.3.1 Korrelation von Basisdaten, Ergebnissen der Neuropsychologie und Fragebögen mit der topographischen Analyse der SNc in der Parkinsongruppe

Mit Hilfe der Pearson-Korrelation wurden in der Parkinsongruppe die Basisdaten (Alter, H&Y-Stadium, UPDRS III, Erkrankungsdauer, Bildung, LDÄD), die Ergebnisse der Neuropsychologie (MMST, Riechtest, BNT, TMT-A, TMT-B, TMT-B/A, K-Wörter, verbale Flüssigkeit, Zahlenspanne, Rey Figure Copy, Rey Figure Delayed Recall) und die Ergebnisse der Fragebögen (SCOPA-AUT, SCOPA-AUT, RBDSQ, PDNMS, BDI-II, PSQI) auf Zusammenhänge mit Volumen, Maxima und Medianen der Signalintensitätskontraste des ventralen, mittleren und dorsalen Segments der SNc untersucht.

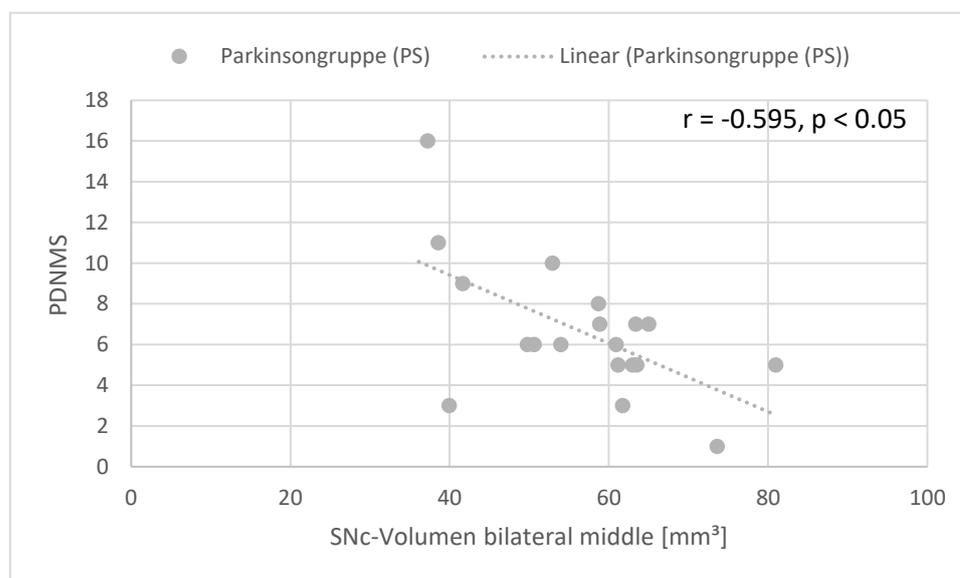


Abbildung 22: Korrelation von PDNMS und bilateralem Volumen des mittleren SNc-Segments in der Parkinsongruppe.

Die Datenpunkte repräsentieren die Einzelergebnisse des PDNMS, die gestrichelte Linie zeigt die Korrelation nach Pearson mit Angabe der Signifikanz p und der Effektstärke r .

Die Pearson-Korrelation zeigte eine signifikante Korrelation des PDNMS zum mittleren Teil des SNc-Volumens mit stark negativem Zusammenhang ($p = 0.035$ $r = -0.595$) (Abb. 22). Weitere Korrelationen konnten zwischen den untersuchten Parametern nicht nachgewiesen werden.

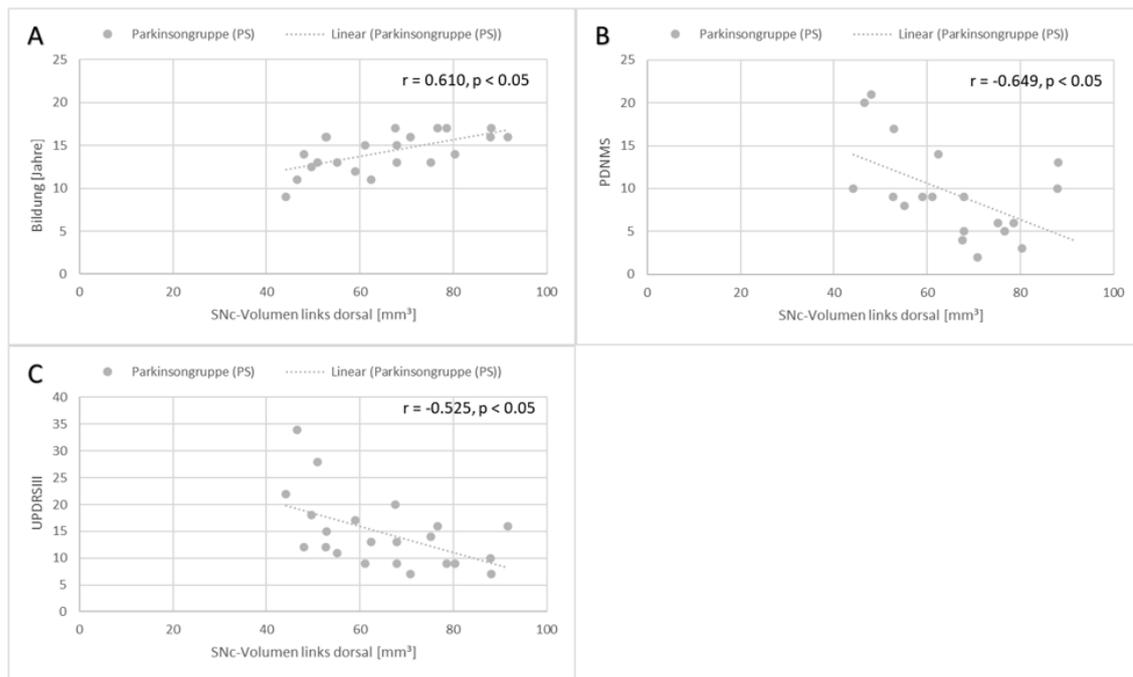


Abbildung 23: Korrelationen von Bildung, PDNMS, UPDRS III und Volumen des dorsalen Segments der linkshemiphrischen SNc in der Parkinsongruppe.

Die Datenpunkte repräsentieren die Einzelwerte der Bildung (A), des PDNMS (B) und des UPDRS III (C). Die gestrichelte Linie zeigt die Korrelation nach Pearson mit Angabe der Signifikanz p und der Effektstärke r .

In der getrennten Analyse der Hemisphären zeigte sich eine signifikante Korrelation mit stark positivem Zusammenhang zwischen linkshemiphrischem Volumen des dorsalen Segments der SNc mit der Bildung ($p = 0.012, r = 0.610$). Signifikante Korrelationen mit stark negativem Zusammenhang zeigte das linkshemiphrische Volumen des dorsalen Segments der SNc mit PDMS ($p = 0.015, r = -0.649$) und UPDRSIII ($p = 0.024, r = -0.525$). Die Ergebnisse sind in Abbildung 23 illustriert.

3.5 Volumen und Signalintensitätsanalyse von LC und SNc in der Magnetisierungstransferbildgebung

Nach Segmentierung des LC und der SNc in den Sequenzen mit Magnetisierungseffekt und ohne Magnetisierungseffekt erfolgte zur Analyse des MTC die Berechnung von Volumen, Maximum und Median der Signalintensitätskontraste. Die Berechnung der MTR erfolgte nach oben genannter Formel (Kapitel 2.9). Zur Berechnung der MTR jeweils die Mittelwerte der Signalintensität des entsprechenden Voxels verwendet, sodass in der weiteren Analyse nur Volumen und Mediane der Signalintensität von LC und SNc berücksichtigt wurden.

3.5.1 Gruppenvergleich des LC im MTC

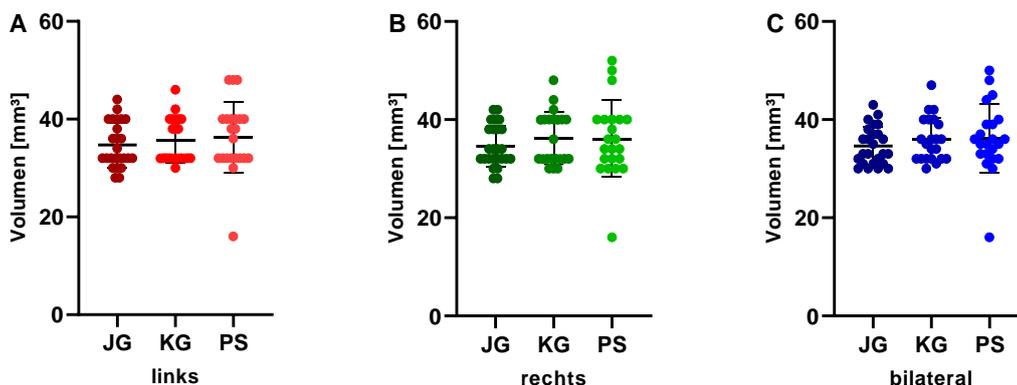


Abbildung 24: Vergleich der Volumina des LC im MTC.

Linkshemisphärischer (A), rechtshemisphärischer (B) und bilateraler (C) LC der jungen Gruppe (JG), Kontrollgruppe (KG) und Parkinsongruppe (PS). Die Datenpunkte repräsentieren Einzelmessungen mit Mittelwerten und Standardabweichung der Volumina der jeweiligen Gruppe (PS, KG, JG).

Im Volumen der Gesamtgruppe (JG, KG, PS) auch im Vergleich der Gruppen untereinander zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich von linkshemisphärischem ($p = 0.508$), rechtshemisphärischem ($p = 0.723$) und bilateralem ($p = 0.460$) LC (Abb. 24).

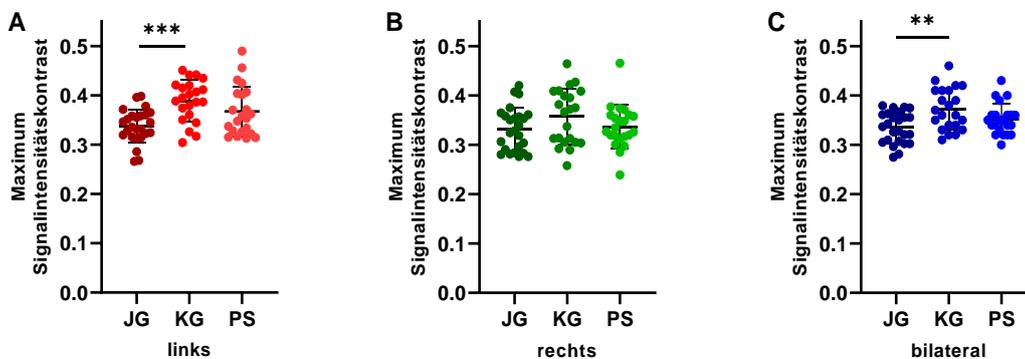


Abbildung 25: Vergleich der Maxima des Signalintensitätskontrasts des LC im MTC.

Linkshemisphärischer (A), rechtshemisphärischer (B) und bilateraler (C) LC der jungen Gruppe (JG), Kontrollgruppe (KG) und Parkinsongruppe (PS). Die Datenpunkte repräsentieren Einzelmessungen mit Mittelwerten und Standardabweichung der Volumina der jeweiligen Gruppe (PS, KG, JG). Signifikante Unterschiede zwischen Gruppen sind durch horizontalen Balken markiert mit $p < 0.01^{**}$, $p < 0.001^{***}$.

Im Maximum des Signalintensitätskontrasts zeigte die einfaktorielle Varianzanalyse in der Gesamtgruppe Unterschiede im linkshemisphärischen ($F(2,66) = 8.836$, $p < 0.001$) und bilateralen ($F(2,66) = 6.934$, $p = 0.002$) LC. Rechtshemisphärisch zeigte sich kein gruppenspezifischer Unterschied ($p = 0.171$, Abb. 25B).

Im anschließenden *Post-hoc*-Test (Dunn-Bonferroni) waren die Maxima des Signalintensitätskontrastes in der JG linkshemisphärisch ($p < 0.001$, Abb. 25A) und bilateral ($p =$

0.001, Abb. 25C) signifikant gegenüber der KG verringert. Zwischen JG und PS zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (linkshemisphärisch: $p = 0.057$, bilateral: $p = 0.292$) und auch zwischen KG und PS bestanden keine signifikanten Unterschiede (linkshemisphärisch: $p = 0.275$, bilateral: $p = 0.156$).

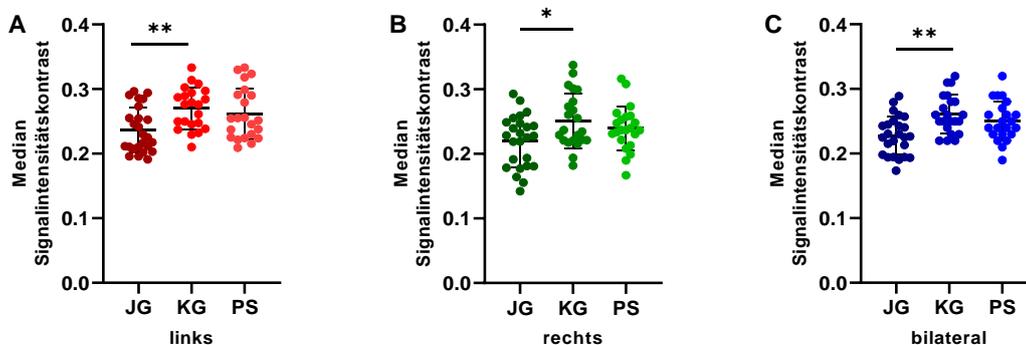


Abbildung 26: Vergleich der Mediane des Signalintensitätskontrastes des LC im MTC.

Linkshemisphärischer (A), rechtshemisphärischer (B) und bilateraler (C) LC der jungen Gruppe (JG), Kontrollgruppe (KG) und Parkinsongruppe (PS). Die Datenpunkte repräsentieren Einzelmessungen mit Mittelwerten und Standardabweichung der Volumina der jeweiligen Gruppe (PS, KG, JG). Signifikante Unterschiede zwischen Gruppen sind durch horizontalen Balken markiert mit $p < 0.05$ *, $p < 0.01$ **.

Der Kruskal-Wallis-Test erbrachte in den Medianen des Signalintensitätskontrastes Hinweise auf gruppenspezifische Unterschiede im LC linkshemisphärisch ($X^2(2) = 10.225$, $p = 0.006$) und die einfaktorische Varianzanalyse rechtshemisphärisch ($F(2,66) = 3.919$, $p = 0.025$) und bilateral ($F(2,66) = 7.419$, $p = 0.001$).

Im Vergleich der Mediane der Signalintensität im LC zeigten sich im *Post-hoc* Dunn-Bonferroni-Test hochsignifikant geringere Werte der JG gegenüber der KG linkshemisphärisch ($p = 0.006$, Abb. 26A) und bilateral ($p = 0.001$, Abb. 26C). Rechtshemisphärisch waren die Mediane der Signalintensität in der JG signifikant niedriger gegenüber der KG ($p = 0.023$, Abb. 26B). Im Vergleich der Mediane von PS und KG zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (linkshemisphärisch: $p = 0.079$, rechtshemisphärisch: $p = 0.265$, bilateral: $p = 0.039$). Die Mediane der PS zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede im Vergleich mit der KG (linkshemisphärisch: $p > 0.99$, rechtshemisphärisch: $p = 0.973$, bilateral: $p = 0.764$).

3.5.2 Gruppenvergleich der SNc im MTC

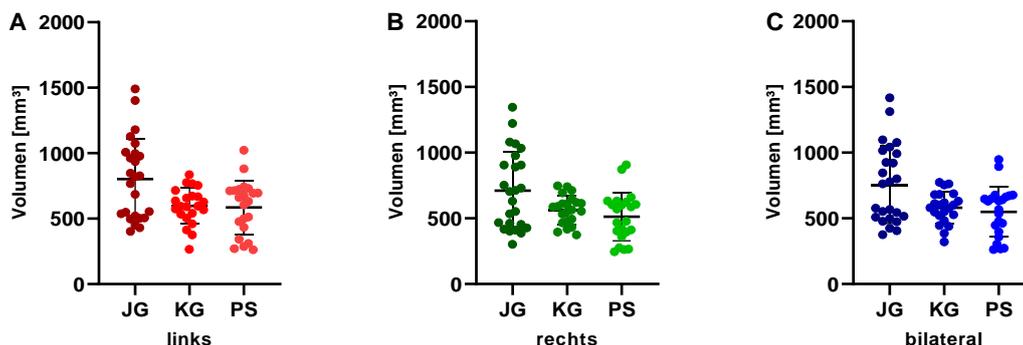


Abbildung 27: Vergleich der Volumina der SNc im MTC.

Linkshemiphrische (A), rechtshemiphrische (B) und bilaterale (C) SNc der jungen Gruppe (JG), Kontrollgruppe (KG) und Parkinsongruppe (PS). Die Datenpunkte repräsentieren Einzelmessungen mit Mittelwerten und Standardabweichung der Volumina der jeweiligen Gruppe (PS, KG, JG).

Im Vergleich der Volumina der SNc zwischen den Gruppen (JG, KG, PS) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich von rechtshemiphrischem ($p = 0.067$) und bilateralem ($p = 0.074$) Volumen der SNc (Abb. 27). Der Kruskal-Wallis-Test erbrachte Hinweise auf signifikante Unterschiede im linkshemiphrischen Volumen ($X^2 = 6.215$, $p = 0.045$), jedoch zeigten sich in der post-hoc-Analyse keine signifikanten Unterschiede zwischen PS und KG ($p > 0.99$), PS und JG ($p = 0.086$) sowie KG und JG ($p = 0.113$).

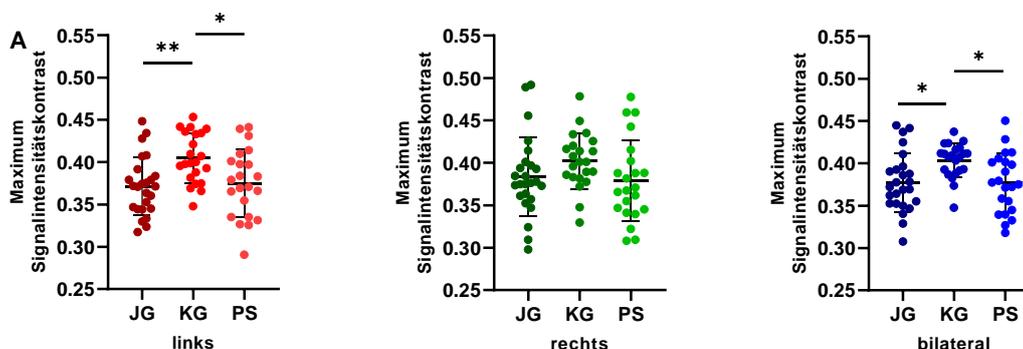


Abbildung 28: Vergleich der Maxima des Signalintensitätskontrasts der SNc im MTC.

Linkshemiphrische (A), rechtshemiphrische (B) und bilaterale (C) SNc der jungen Gruppe (JG), Kontrollgruppe (KG) und Parkinsongruppe (PS). Die Datenpunkte repräsentieren Einzelmessungen mit Mittelwerten und Standardabweichung der Volumina der jeweiligen Gruppe (PS, KG, JG). Signifikante Unterschiede zwischen Gruppen sind durch horizontale Balken markiert mit $p < 0.05^*$, $p < 0.01^{**}$. Zur Erhaltung der Übersichtlichkeit wurde der Startpunkt der Y-Achse bei 0.25 festgelegt.

Im Gruppenvergleich der Maxima des Signalintensitätskontrasts der SNc zeigte die einfaktorielle Varianzanalyse Unterschiede linkshemiphrisch ($F(2,66) = 6.262$, $p = 0.003$) und bilateral ($F(2,66) = 5.356$, $p = 0.007$). In der rechtshemiphrischen SNc zeigten sich keine signifikanten

Unterschiede zwischen den drei Gruppen ($p = 0.171$). Die Ergebnisse sind in Abbildung 28 illustriert.

Der *post-hoc* Test dokumentierte hochsignifikant geringere Maxima der Signalintensitätskontraste der linkshemisphärischen SNc in der JG gegenüber der KG ($p = 0.005$). Zudem waren die Mediane in der PS gegenüber der KG signifikant geringer ($p = 0.018$) (Abb. 28A). Im bilateralen Vergleich waren die Mediane ebenfalls in der JG signifikant geringer gegenüber der KG ($p = 0.017$) und auch in der PS zeigten sich die Mediane signifikant geringer gegenüber der KG ($p = 0.018$) (Abb. 28C).

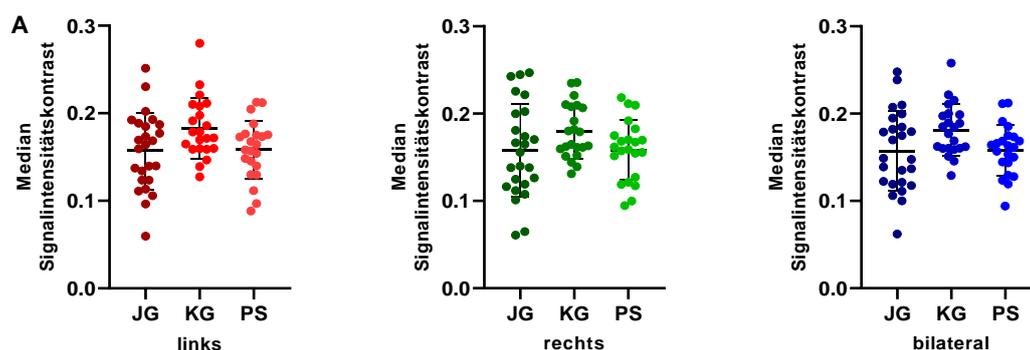


Abbildung 29: Vergleich der Mediane des Signalintensitätskontrasts der SNc im MTC.

Linkshemisphärische (A), rechtshemisphärische (B) und bilaterale (C) SNc der jungen Gruppe (JG), Kontrollgruppe (KG) und Parkinsongruppe (PS). Die Datenpunkte repräsentieren Einzelmessungen mit Mittelwerten und Standardabweichung der Volumina der jeweiligen Gruppe (PS, KG, JG).

In den Medianen der Signalintensität der SNc der Gruppenvergleich bestanden keine signifikanten Unterschiede (linkshemisphärisch: $p = 0.05$, rechtshemisphärisch: $p = 0.142$, bilateral: $p = 0.049$) (Abb. 29).

3.5.3 Korrelation von Basisdaten, Ergebnissen der Neuropsychologie und Fragebögen mit der MTC-Analyse von LC und SNc in der Parkinsongruppe

Mit Hilfe der Pearson-Korrelation wurden in der Parkinsongruppe die Basisdaten (Alter, H&Y-Stadium, UPDRS III, Erkrankungsdauer, Bildung, LDÄD), die Ergebnisse der Neuropsychologie (MMST, Riechtest, BNT, TMT-A, TMT-B, TMT-B/A, K-Wörter, verbale Flüssigkeit, Zahlenspanne, Rey Figure Copy, Rey Figure Delayed Recall) und die Ergebnisse der Fragebögen (SCOPA-AUT, SCOPA-AUT, RBDSQ, PDNMS, BDI-II, PSQI) auf Zusammenhänge mit Volumen, Maxima und Medianen der Signalintensitätskontraste linkshemisphärisch, rechtshemisphärisch und bilateral im MTC untersucht.

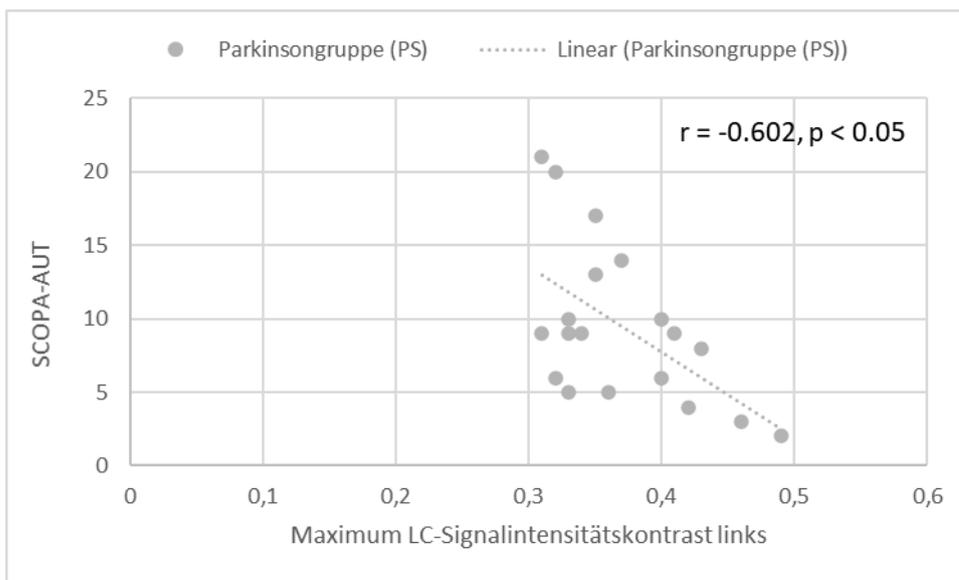


Abbildung 30: Korrelation von SCOPA-AUT und linkshemisphärischem Maximum des Signalintensitätskontrasts des LC in der Parkinsongruppe.

Die Datenpunkte repräsentieren die Einzelergebnisse des SCOPA-AUT, die gestrichelte Linie zeigt die Korrelation nach Pearson mit Angabe der Signifikanz p und der Effektstärke r .

In der Pearson-Korrelation zeigte sich eine signifikante Korrelation des SCOPA-AUT zum linkshemisphärischen Maximum des Signalintensitätskontrastes des LC ($p = 0.03$, $r = -0.602$). Darüber hinaus bestanden keine Zusammenhänge zwischen Basisdaten, Ergebnissen der neuropsychologischen Tests oder Fragebögen zu Volumen, Maxima oder Medianen des Signalintensitätskontrastes in LC oder SNc.

3.5.4 Gruppenvergleich des LC in der MTR

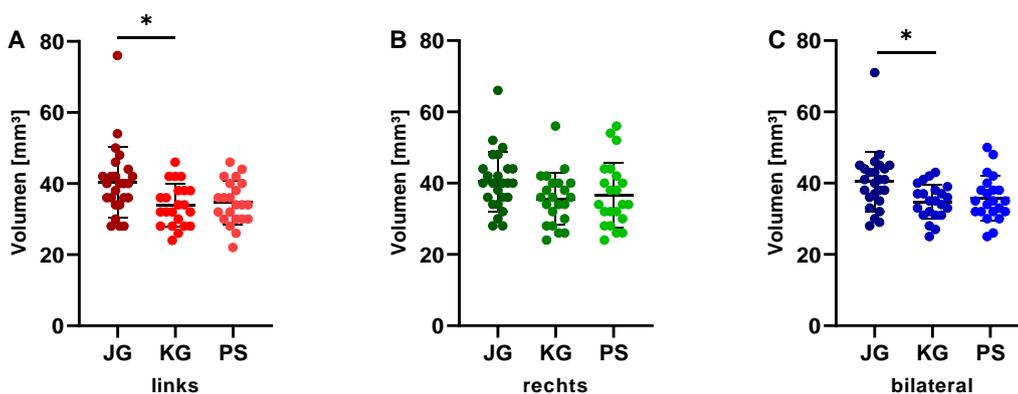


Abbildung 31: Vergleich der Volumina des LC in der MTR.

Linkshemisphärischer (A), rechtshemisphärischer (B) und bilateraler (C) LC der jungen Gruppe (JG), Kontrollgruppe (KG) und Parkinsongruppe (PS). Die Datenpunkte repräsentieren Einzelmessungen mit Mittelwerten und Standardabweichung der Volumina der jeweiligen Gruppe (PS, KG, JG). Signifikante Unterschiede zwischen Gruppen sind durch horizontalen Balken markiert mit $p < 0.05^*$.

Im Gruppenvergleich des LC Volumens in der MTR zeigte der Kruskal-Wallis-Test Unterschiede im linkshemisphärischen ($X^2(2) = 8.820$, $p = 0.012$) und bilateralen ($X^2(2) = 8.808$, $p = 0.012$) Volumen. Rechtshemisphärisch zeigten sich keine Hinweise auf signifikante Unterschiede ($p = 0.065$).

Der *post-hoc* Test dokumentierte ein signifikant größeres Volumen des LC in der JG gegenüber der KG linkshemisphärisch ($p = 0.015$) und bilateral ($p = 0.020$). Linkshemisphärisch war das Volumen des LC der JG im Mittel um 6.49mm und bilateral um 5.67mm größer als in der KG. Die Ergebnisse sind in Abbildung 31 illustriert.

Zwischen KG und PS bestanden keine signifikanten Unterschiede (linkshemisphärisch: $p > 0.99$ bilateral: $p > 0.99$) und auch zwischen JG und PS zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (linkshemisphärisch: $p = 0.094$, bilateral = 0.059).

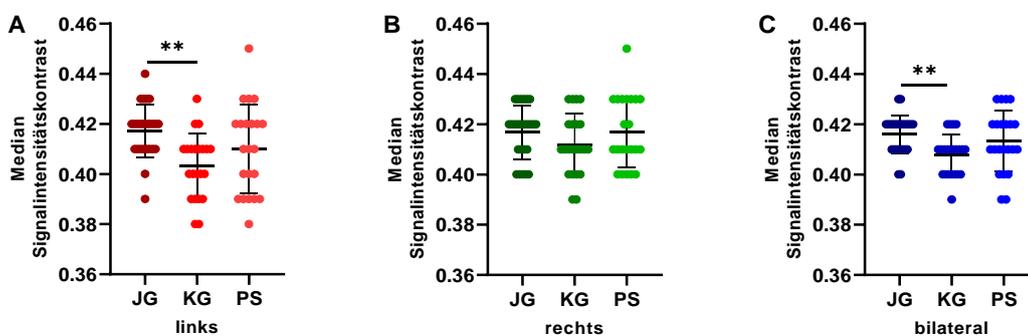


Abbildung 32: Vergleich der Mediane des Signalintensitätskontrasts des LC in der MTR.

Linkshemisphärischer (A), rechtshemisphärischer (B) und bilateraler (C) LC der jungen Gruppe (JG), Kontrollgruppe (KG) und Parkinsongruppe (PS). Die Datenpunkte repräsentieren Einzelmessungen mit Mittelwerten und Standardabweichung der Volumina der jeweiligen Gruppe (PS, KG, JG). Signifikante Unterschiede zwischen Gruppen sind durch horizontalen Balken markiert mit $p < 0.01$ **. Zur Erhaltung der Übersichtlichkeit wurde der Startpunkt der Y-Achse bei 0.36 festgelegt.

In den Medianen des Signalintensitätskontrasts des LC in der MTR erbrachte die einfaktorielle Varianzanalyse Hinweise auf gruppenspezifische Unterschiede linkshemisphärisch ($F(2,66) = 6.378$, $p = 0.003$) und der Kruskal-Wallis-Test auf Unterschiede bilateral ($X^2(2) = 11.513$, $p = 0.03$). Rechtshemisphärisch zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ($p = 0.297$).

Anschließend durchgeführte *post-hoc* Dunn-Bonferroni-Tests dokumentieren hochsignifikant höhere Mediane des Signalintensitätskontrastes im LC der JG gegenüber der KG linkshemisphärisch ($p = 0.002$) und bilateral ($p = 0.002$). Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich in dem Vergleich von KG und PS (linkshemisphärisch: $p = 0.268$, bilateral: $p = 0.161$) sowie in dem Vergleich JG und PS (linkshemisphärisch: $p = 0.297$, bilateral: $p = 0.489$). Die Ergebnisse sind in Abbildung 32 dargestellt.

3.5.5 Gruppenvergleich der SNc in der MTR

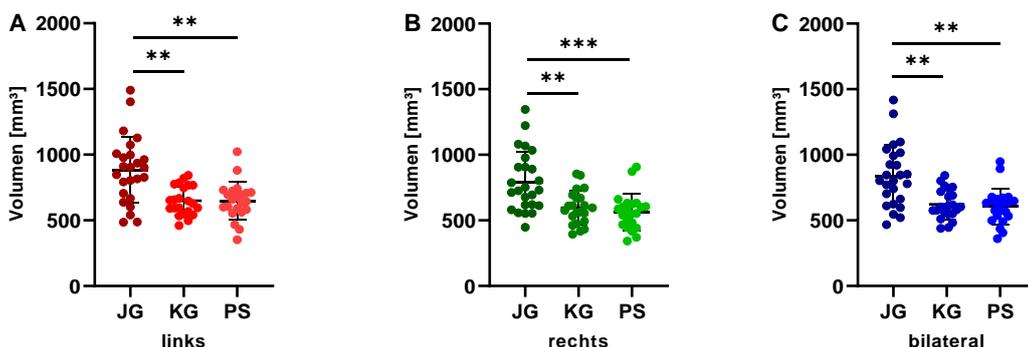


Abbildung 33: Vergleich der Volumina der SNc in der MTR.

Linkshemisphärische (A), rechtshemisphärische (B) und bilaterale (C) SNc der jungen Gruppe (JG), Kontrollgruppe (KG) und Parkinsongruppe (PS). Die Datenpunkte repräsentieren Einzelmessungen mit Mittelwerten und Standardabweichung der Volumina der jeweiligen Gruppe (PS, KG, JG). Signifikante Unterschiede zwischen Gruppen sind durch horizontale Balken markiert mit $p < 0.01^{**}$, $p < 0.001^{***}$.

Der Kruskal-Wallis-Test zeigte im Gruppenvergleich Hinweise auf Unterschiede im Volumen der SNc linkshemisphärisch ($X^2(2) = 16.629$, $p < 0.001$), rechtshemisphärisch ($X^2(2) = 17.538$, $p < 0.001$) und bilateral ($X^2(2) = 16.610$, $p < 0.001$).

Im *post-hoc*-Test (Dunn-Bonferroni) war das Volumen der JG hochsignifikant höher als in der KG linkshemisphärisch ($p < 0.001$), rechtshemisphärisch ($p = 0.005$) und bilateral ($p = 0.001$). Im Vergleich von PS und JG zeigte sich das Volumen linkshemisphärisch ($p = 0.002$), rechtshemisphärisch ($p < 0.001$) und bilateral ($p = 0.003$) hochsignifikant verringert. Zwischen PS und KG bestanden keine signifikanten Unterschiede (linkshemisphärisch: $p > 0.99$, rechtshemisphärisch: $p > 0.99$, bilateral: $p > 0.99$). Die Ergebnisse sind in Abbildung 33 illustriert.

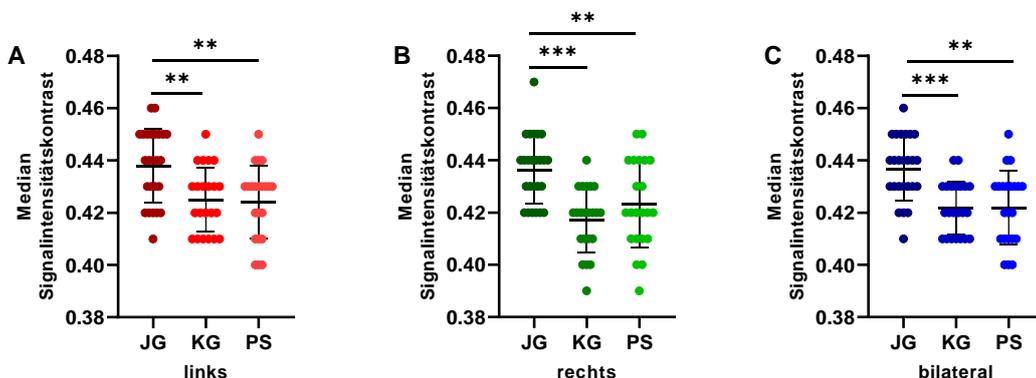


Abbildung 34: Vergleich der Mediane des Signalintensitätskontrasts der SNc in der MTR.

Linkshemisphärische (A), rechtshemisphärische (B) und bilaterale (C) SNc der jungen Gruppe (JG), Kontrollgruppe (KG) und Parkinsongruppe (PS). Die Datenpunkte repräsentieren Einzelmessungen mit Mittelwerten und Standardabweichung der Volumina der jeweiligen Gruppe (PS, KG, JG). Signifikante Unterschiede zwischen Gruppen sind durch horizontale Balken markiert mit $p < 0.01^{**}$, $p < 0.001^{***}$. Zur Erhaltung der Übersichtlichkeit wurde der Startpunkt der Y-Achse bei 0.38 festgelegt.

In der einfaktoriellen Varianzanalyse zeigten sich Hinweise auf gruppenspezifische Unterschiede in den Medianen des Signalintensitätskontrastes in der SNc linkshemisphärisch ($F(2,66) = 7.338$, $p = 0.001$), rechtshemisphärisch ($F(2,66) = 12.297$, $p < 0.001$) und bilateral ($F(2,66) = 11.378$, $p < 0.001$).

Der anschließend durchgeführte *post-hoc* Test dokumentierte hochsignifikant erhöhte Mediane des Signalintensitätskontrasts in der JG gegenüber der KG linkshemisphärisch ($p = 0.008$), rechtshemisphärisch ($p < 0.001$) und bilateral ($p < 0.001$). Auch im Vergleich mit der PS zeigten sich die Werte in der JG linkshemisphärisch ($p = 0.005$), rechtshemisphärisch ($p = 0.005$) und bilateral ($p = 0.002$) signifikant erhöht. Im Vergleich von KG und PS zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (linkshemisphärisch: $p > 0.99$, rechtshemisphärisch: $p = 0.946$, bilateral: $p > 0.99$). Die Ergebnisse sind in Abbildung 34 dargestellt.

3.5.6 Korrelation von Basisdaten, Ergebnissen der Neuropsychologie und Fragebögen mit der MTR-Analyse von LC und SNc in der Parkinsongruppe

Mit Hilfe der Pearson-Korrelation wurden in der Parkinsongruppe die Basisdaten (Alter, H&Y-Stadium, UPDRS III, Erkrankungsdauer, Bildung, LDÄD), die Ergebnisse der Neuropsychologie (MMST, Riechtest, BNT, TMT-A, TMT-B, TMT-B/A, K-Wörter, verbale Flüssigkeit, Zahlenspanne, Rey Figure Copy, Rey Figure Delayed Recall) und die Ergebnisse der Fragebögen (SCOPA-AUT, SCOPA-AUT, RBDSQ, PDNMS, BDI-II, PSQI) auf Zusammenhänge mit Volumen, Maxima und Medianen der Signalintensitätskontraste linkshemisphärisch, rechtshemisphärisch und bilateral in der MTR untersucht. Zusammenhänge der untersuchten Parameter konnten nicht nachgewiesen werden.

3.6 Effektgrößenkalkulation (Z'Prime) von LC und SNc

Zur Beurteilung der Aussagekraft der Veränderungen des Volumens, der Maxima des Signalintensitätskontrasts und der Mediane des Signalintensitätskontrasts in den drei verschiedenen Sequenzen (FLASH, MTC und MTR) und der am stärksten involvierten Hirnstruktur im Vergleich von Parkinsonpatient*innen zu Kontrollproband*innen wurde die Effektgrößenkalkulation (Z'Prime) herangezogen. Die Ergebnisse sind in Abbildung 35 illustriert.

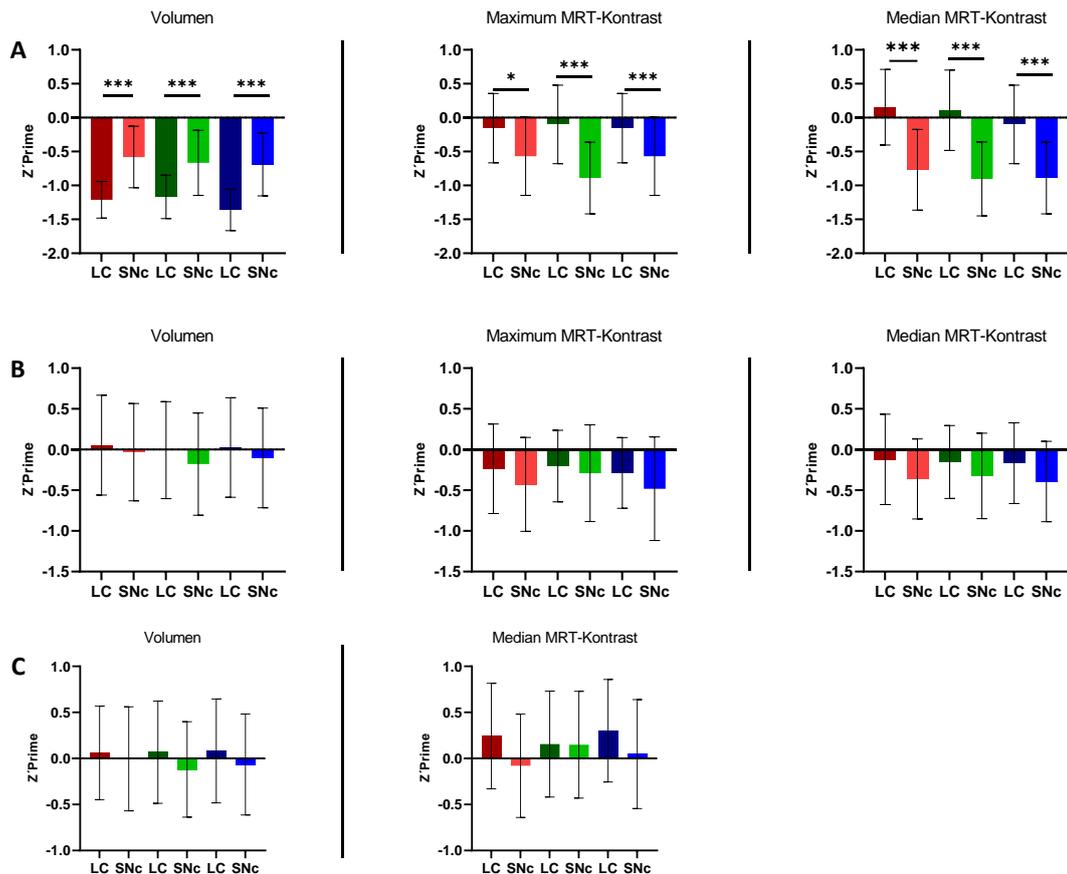


Abbildung 35: Vergleich der Effektgrößen des LC und der SNc.

Linkshemisphärische (rot), rechtshemisphärische (grün) und bilaterale (blau) Effektgrößen von Volumen, Maximum und Median des MRT-Kontrastes des LC und der SNc in FLASH-Sequenz (A), MTC (B) und MTR (C). Die Balken repräsentieren die Mittelwerte mit Standardabweichungen in Volumina, Maxima des Signalintensitätskontrastes und Medianen des Signalintensitätskontrastes. Signifikante Unterschiede zwischen den Hirnstrukturen sind durch horizontale Balken markiert mit $p < 0.01^{**}$, $p < 0.001^{***}$.

In der FLASH-Sequenz zeigten sich signifikante Unterschiede der gruppenspezifischen Effekte in LC und SNc (Abb. 35A). Das Volumen der PS war gegenüber der KG sowohl in der SNc als auch im LC vermindert (negativer Effekt). Die Effektgröße des Volumens war im LC (MW bilateral: $Z'_{\text{prime}} = -1,36$) und der SNc (MW bilateral: $Z'_{\text{prime}} = -0,69$) unterschiedlich, mit hochsignifikant stärkeren Effektgrößen im LC gegenüber der SN (linkshemisphärisch $T(44) = 3,577$, $p = 0,000$; rechtshemisphärisch: $T(44) = 3,733$, $p = 0,000$; bilateral: $T(42) = 4,460$, $p = 0,000$). Im Vergleich von PS und KG waren darüber hinaus Maximum und Mediane des Signalintensitätskontrastes in der SNc der PS vermindert (negativer Effekt, MW Maximum bilateral: $Z'_{\text{prime}} = -0,84$, MW Median bilateral: $Z'_{\text{prime}} = -0,93$). Im LC zeigte sich in der PS verglichen mit der KG eine Verminderung des Maximums des Signalintensitätskontrastes (MW Maximum bilateral: $Z'_{\text{prime}} = -0,15$) bei gleichzeitiger Erhöhung der Mediane des Kontrastverhältnisses (positiver Effekt, MW Median bilateral: $Z'_{\text{prime}} = 0,15$). Der Effekt in der SN war im linkshemisphärischen Maximum des Signalintensitätskontrastes signifikant ($T(42) = 2,507$, $p = 0,016$) sowie rechtshemisphärisch ($T(42) = 4,721$, $p = 0,000$) und bilateral ($T(42) =$

4,077, $p = 0,000$) hochsignifikant größer als im LC. Ebenso zeigte sich der Effekt in den Medianen des Signalintensitätskontrastes linkshemisphärisch ($T(42) = 5,315$, $p = 0,000$), rechtshemisphärisch ($T(42) = 5,906$, $p = 0,000$) und bilateral ($T(42) = 6,381$, $p = 0,000$) hochsignifikant größer in der SNc als im LC.

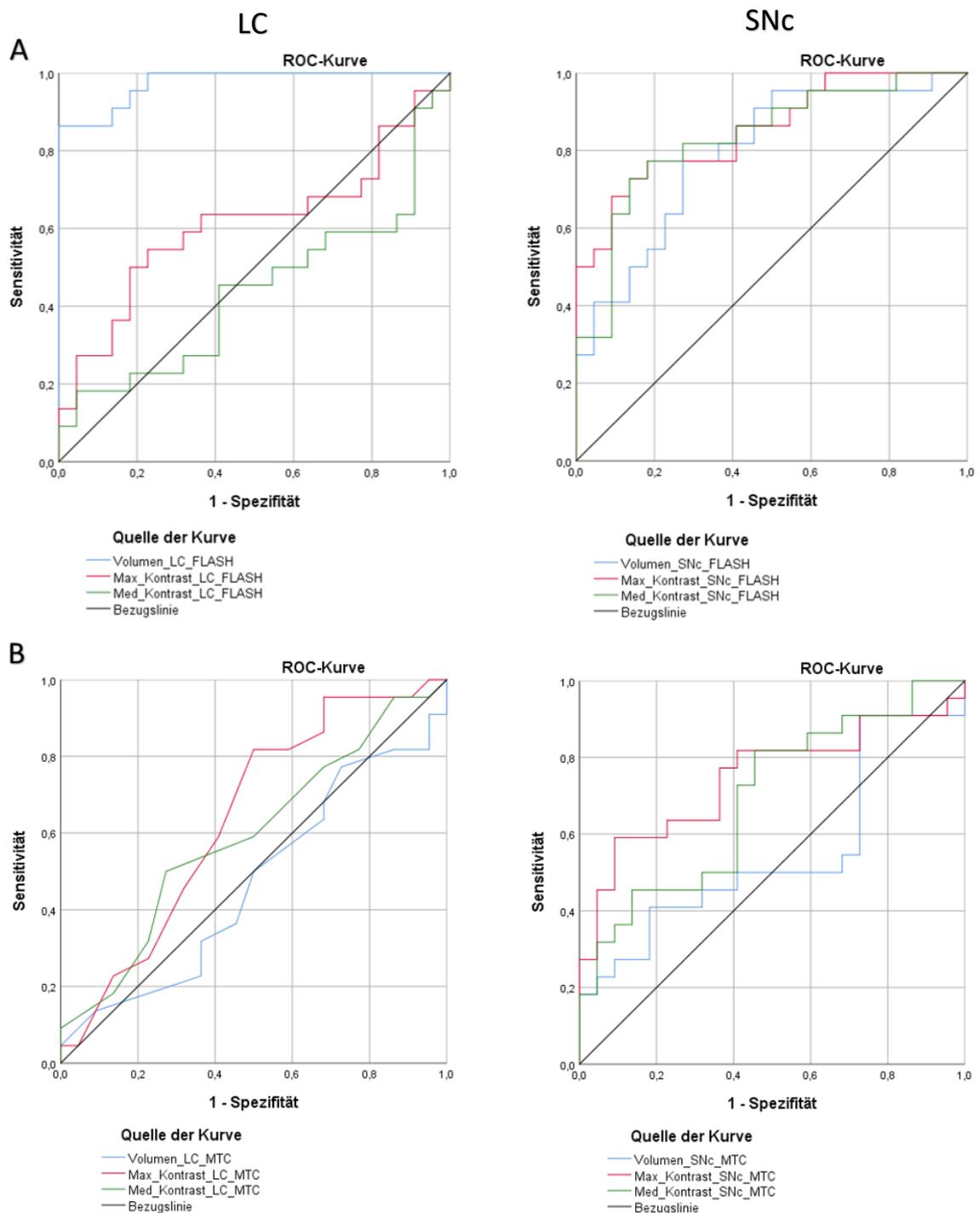
In MTC und MTR waren die Effektgrößen im Volumen beider Hirnregionen im Vergleich von PS und KG gering ausgeprägt, ohne signifikante Unterschiede zwischen SNc und LC. Darüber hinaus erbrachte die Kalkulation der Maxima und Mediane des Signalintensitätskontrasts, bei negativen Effekten im MTC (Abb. 35B) und gering positiven Effekten in der MTR (Abb. 35C), keine Hinweise auf unterschiedliche Effektgrößen zwischen LC und SNc im Vergleich von PS und KG.

3.7 Sensitivitätsanalyse

Zur Analyse der Sensitivität und Spezifität der Veränderungen von Volumen und Signalintensitätskontrast in LC und SNc wurden in den drei durchgeführten Sequenzen (FLASH, MTC und MTR) ROC-Analysen durchgeführt.

3.7.1 ROC-Analyse von Parkinsongruppe und Kontrollgruppe

Die Ergebnisse der ROC-Analyse der Parkinsongruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe sind in Abbildung 36 dargestellt.



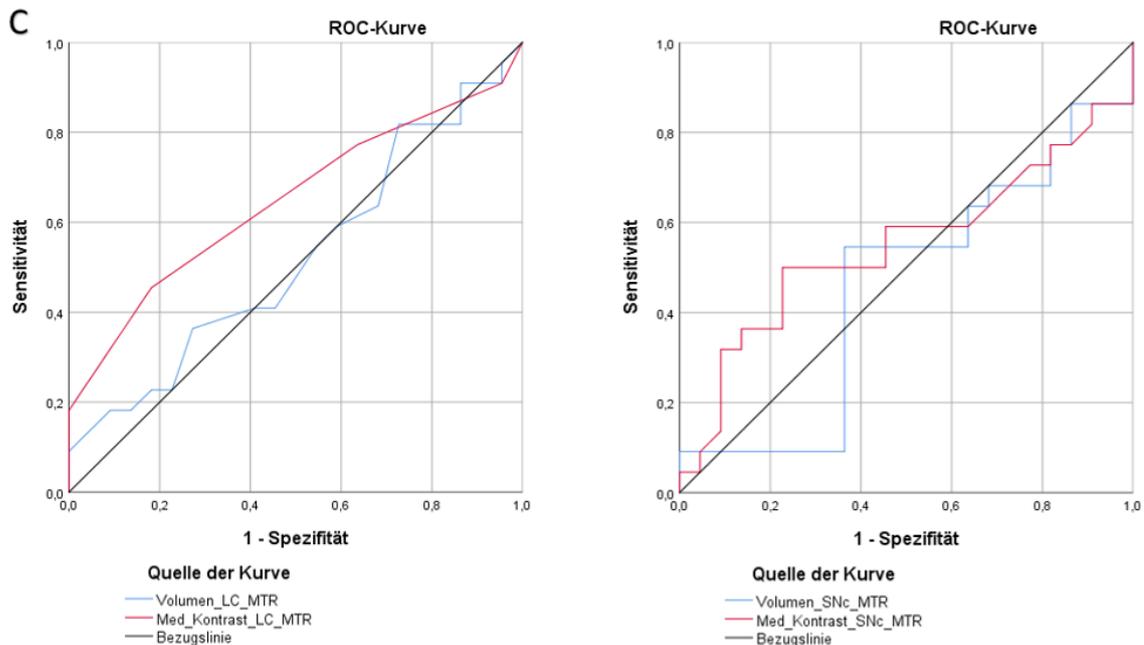


Abbildung 36: ROC-Analyse von LC und SNc in PS und KG.

Spezifität und Sensitivität von Volumen, Maximum des Signalintensitätskontrasts und Median des Signalintensitätskontrasts des LC (Diagramme links) und der SNc (Diagramme rechts) in FLASH (A), MTC (B) und MTR (C) von PS gegenüber KG; x-Achse = 1 - Spezifität [%], y-Achse = Sensitivität [%].

Zur Beurteilung der Diskriminationsgüte wurde die „Area-under-the-curve“ (AUC) der ROC-Kurven bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 aufgeführt.

		Volumen	Maximum Signalintensitätskontrast	Median Signalintensitätskontrast
FLASH	LC	0.975	0.612	0.562
	SNc	0.793	0.850	0.839
MTC	LC	0.469	0.693	0.592
	SNc	0.550	0.746	0.692
MTR	LC	0.522	/	0.648
	SNc	0.457	/	0.549

Tabelle 11: AUC-Werte der ROC-Kurven von LC und SNc in PS und KG.

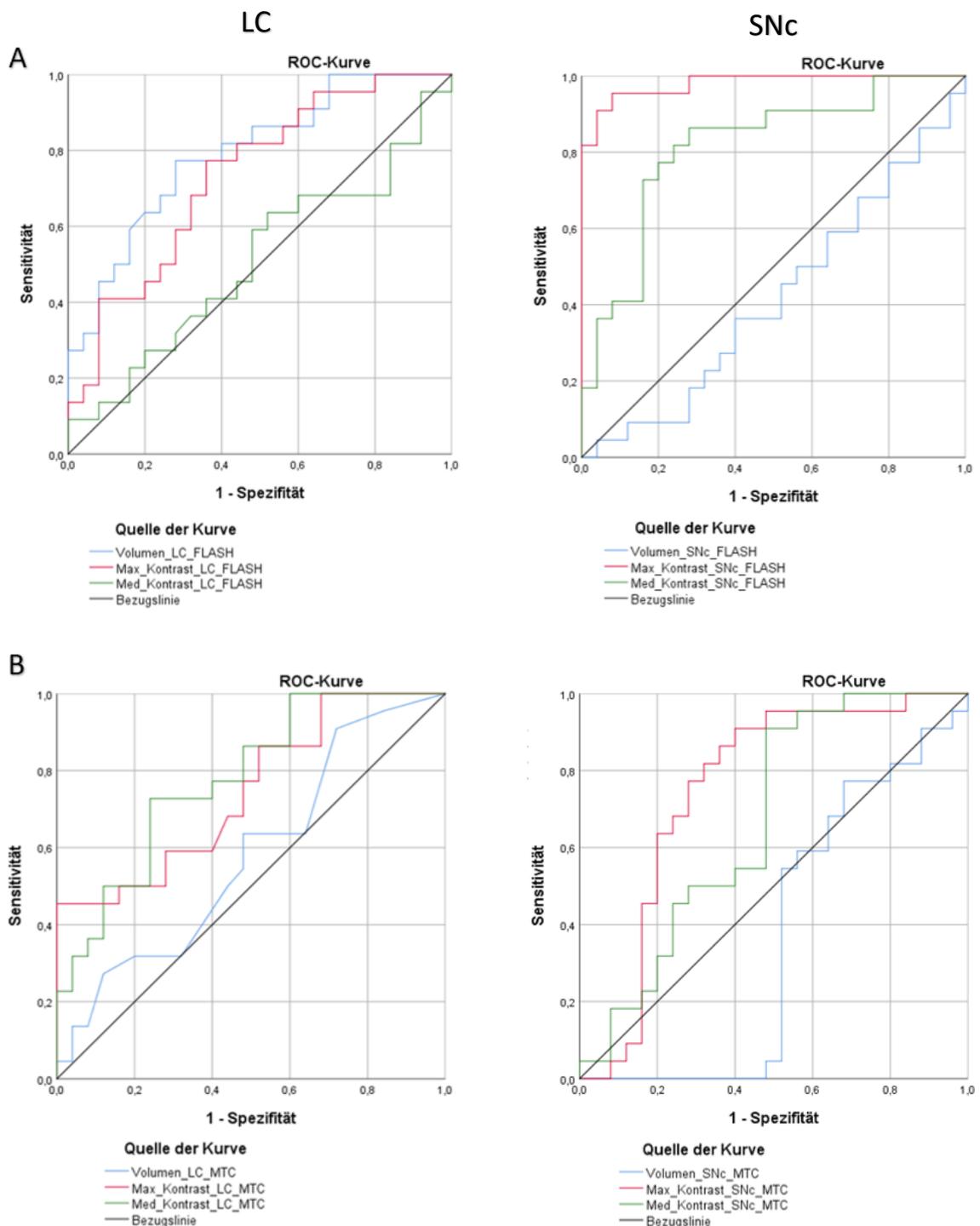
AUC-Werte der ROC-Analyse von Volumen, Maximum des Signalintensitätskontrasts und Median des Signalintensitätskontrasts in LC und SNc in FLASH, MTC und MTR.

Die durchgeführte ROC-Analyse erbrachte als höchste Güte in der Diskrimination zwischen PS und KG die Volumenminderung des LC in der FLASH-Sequenz (AUC = 0,975). Zudem zeigte sich in der FLASH-Sequenz eine hohe Diskrimination zwischen PS und KG in Median und

Maximum des Signalintensitätskontrasts in der SNc (Maximum AUC = 0,850, Median AUC = 0,839). Eine gute Diskrimination zwischen den beiden Gruppen zeigte sich darüber hinaus im SNc Volumen in der FLASH-Sequenz (AUC = 0,793) sowie in den Maxima des SNc Signalintensitätskontrasts im MTC (AUC = 0,746).

3.7.2 ROC-Analyse von junger Gruppe und Kontrollgruppe

Die Ergebnisse der ROC-Analyse in der jungen Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe sind in Abbildung 37 illustriert.



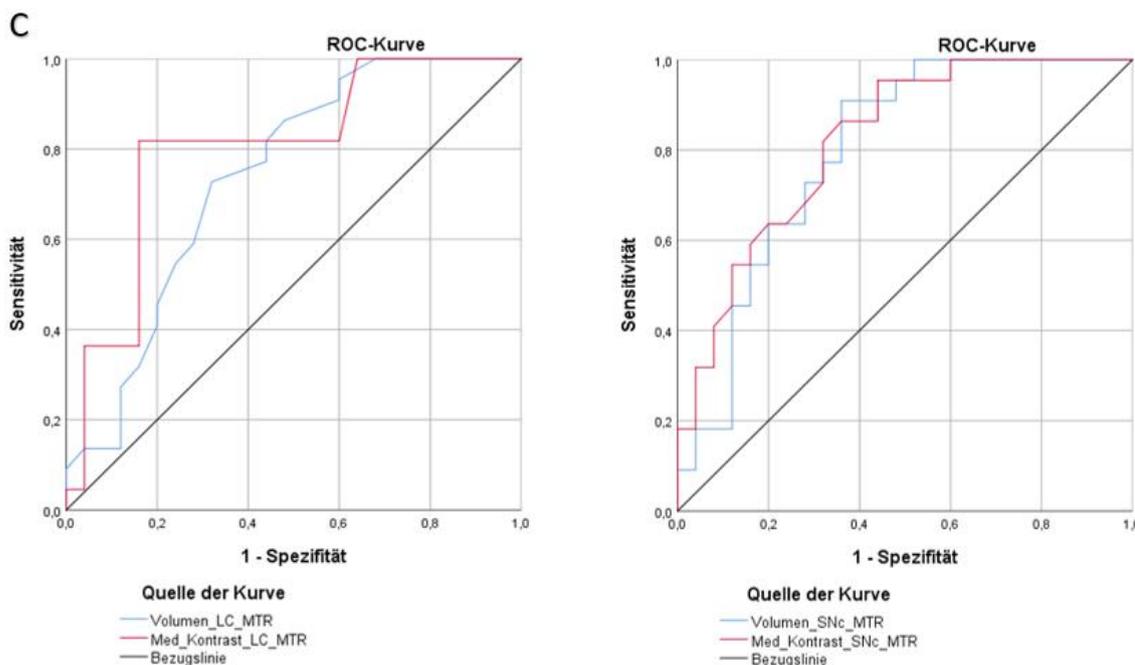


Abbildung 37: ROC-Analyse des LC und der SNc in JG und KG.

Spezifität und Sensitivität von Volumen, Maximum des Signalintensitätskontrasts und Median des Signalintensitätskontrasts des LC und der SNc in FLASH (A), MTC (B) und MTR (C) von JG gegenüber KG; x-Achse = 1 - Spezifität [%], y-Achse = Sensitivität [%].

In der Analyse der AUC (Tabelle 12) zeigte die höchste Diskriminationsgüte zwischen JG und KG das Maximum des Signalintensitätskontrastes der SNc in der FLASH (AUC = 0.980). Ebenfalls zeigten sich eine sehr gute Diskrimination zwischen den beiden Gruppen in den Medianen des Signalintensitätskontrastes von LC (AUC = 0.802) und SNc (AUC = 0.819). Auch in den Maxima des Signalintensitätskontrastes von LC (AUC = 0.745) und SNc (AUC = 0.751) und im Median des LC (AUC = 0.778) im MTC zeigte sich eine gute Diskriminationsgüte.

		Volumen	Maximum Signalintensitätskontrast	Median Signalintensitätskontrast
FLASH	LC	0.792	0.735	0.508
	SNc	0.418	0.980	0.815
MTC	LC	0.579	0.745	0.778
	SNc	0.367	0.751	0.669
MTR	LC	0.739	/	0.802
	SNc	0.796	/	0.819

Tabelle 12: AUC-Werte der ROC-Kurven von LC und SNc in JG und KG.

AUC-Werte der ROC-Analyse von Volumen, Maximum des Signalintensitätskontrasts und Median des Signalintensitätskontrasts in LC und SNc in FLASH, MTC und MTR.

3.8 Clusteranalyse

3.8.1 Erkrankungsdauer

Die Befunde aus der Parkinsongruppe nach Erkrankungsdauer von unter/gleich 5 Jahren und über 5 Jahren sind in Tabelle 13 aufgetragen.

	Erkrankungsdauer <= 5 Jahre	Erkrankungsdauer > 5 Jahre	<= 5 Jahre vs. >5 Jahre
Anzahl Probanden	13	9	
Volumen LC (mm ³)	22.54 mm ³ +/- 5.87	21.76 mm ³ +/- 3.4	T (22) = 0.234, p = 0.845
Maximum Kontrast LC	0.186 +/- 0.072	0.190 +/- 0.042	T (20) = 0.150, p = 0.882
Median Kontrast LC	0.037 +/- 0.028	0.043 +/- 0.029	T (20) = 0.507, p = 0.617
Volumen SNc (mm ³)	155.13 mm ³ +/- 26.71	168.08 mm ³ +/- 36.97	T (20) = 0.957, p = 0.350
Maximum Kontrast SNc	0.291 +/- 0.056	0.293 +/- 0.069	T (20) = 0.074, p = 0.942
Median Kontrast SNc	0.050 +/- 0.023	0.049 +/- 0.041	T (20) = 0.063, p = 0.160
Alter (Jahre)	66.46 +/- 5.6	64.22 +/- 8.48	T (20) = 0.744, p = 0.466
Bildung (Jahre)	13.88 +/- 2.48	14.78 +/- 1.99	T (20) = 0.896, p = 0.381
LDÄD (mg/d)	331.72 +/- 207.64	777.28 +/- 373.00	T (22) = 3.140, p = 0.001 ***
H&Y	1.92 +/- 0.4	2.17 +/- 0.43	T (22) = 1.249, p = 0.262
UPDRSIII	13.77 +/- 6.19	15.78 +/- 7.69	T (22) = 0.637, p = 0.556
MMST	28.92 +/- 0.95	28.56 +/- 1.33	T (22) = 0.590, p = 0.601
Riechtest (%)	53.3 +/- 17.2	54.17 +/- 28.73	T (20) = 0.076, p = 0.940
SCOPA-AUT	9.36 +/- 4.25	9.63 +/- 7.05	T (17) = 0.101, p = 0.921
RBDSQ	3.18 +/- 2.23	3.88 +/- 2.03	T (17) = 0.694, p = 0.497
BDI-II	6.18 +/- 3.54	6.63 +/- 6.48	T (17) = 0.192, p = 0.850
PDNMS	6.46 +/- 2.21	6.88 +/- 4.58	T (17) = 0.267, p = 0.793
PSQI	5.36 +/- 3.47	5.00 +/- 2.62	T (17) = 0.249, p = 0.807

Tabelle 13: Parkinsonpatient*innen mit einer Erkrankungsdauer unter/gleich 5 Jahren und über 5 Jahren.

Angaben zu Anzahl der Probanden; Volumen, Maximum des Signalintensitätskontrastes und Median des Signalintensitätskontrastes von LC und SNc; Alter; Bildung; LDÄD in mg/d; H&Y-Stadium; UPDRSIII; MMST, Riechtest in %; SCOPA-AUT; RBDSQ; BDI-II; PSQI und PDNMS der jeweiligen Gruppe mit jeweils Mittelwert +/- Standardabweichung, Vergleich der Gruppen mit Angabe der Signifikanzen ($p < 0.001$ ***).

Die tägliche LDÄD war in der Gruppe mit einer Erkrankungsdauer von über/gleich 5 Jahren hochsignifikant höher als bei einer Erkrankungsdauer von unter 5 Jahren, durchschnittlich um 445,56 mg/d (T (22) = 3.140, $p = 0.001$). Im Übrigen bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

3.8.2 Tremorsymptomatik

In Tabelle 14 sind die Daten und Ergebnisse der Parkinsongruppe nach Einteilung in Subgruppen mit und ohne Tremor aufgetragen.

	Tremor	Kein Tremor	Tremor vs. Kein Tremor
Anzahl Probanden	13	9	
Volumen LC (mm ³)	23.44 mm ³ +/- 5.65	20.47 mm ³ +/- 3.15	T (22) = 0.835, p = 0.431
Maximum Kontrast LC	0.187 +/- 0.065	0.187 +/- 0.056	T (20) = 0.021, p = 0.984
Median Kontrast LC	0.038 +/- 0.028	0.041 +/- 0.03	T (20) = 0.243, p = 0.810
Volumen SNc (mm ³)	166.78 mm ³ +/- 35.24	151.24 mm ³ +/- 22.92	T (20) = 1.159, p = 0.260
Maximum Kontrast SNc	0.292 +/- 0.054	0.293 +/- 0.071	T (20) = 0.055, p = 0.957
Median Kontrast SNc	0.049 +/- 0.035	0.051 +/- 0.026	T (20) = 0.089, p = 0.930
Alter (Jahre)	66.54 +/- 7.41	65.56 +/- 6.44	T (20) = 0.006, p = 0.996
Bildung (Jahre)	14.88 +/- 2.06	13.33 +/- 2.40	T (20) = 1.624, p = 0.12
Erkrankung (Jahre)	5.15 +/- 3.16	5.00 +/- 4.06	T (20) = 0.1, p = 0.921
LDÄD (mg/d)	560.62 +/- 383.90	446.66 +/- 325.68	T (20) = 0.727, p = 0.476
H&Y	2.04 +/- 0.38	2.00 +/- 0.50	T (20) = 0.205, p = 0.839
UPDRSIII	14.39 +/- 5.59	14.89 +/- 8.51	T (20) = 0.168, p = 0.868
MMST	28.54 +/- 1.13	29.11 +/- 1.05	T (20) = 1.203, p = 0.243
Riechtest (%)	49.89 +/- 21.13	58.43 +/- 22.11	T (14) = 0.786, p = 0.445
SCOPA-AUT	9.90 +/- 6.12	9.00 +/- 4.85	T (17) = 0.353, p = 0.729
RBDSQ	3.90 +/- 2.38	3.00 +/- 1.80	T (17) = 0.921, p = 0.370
BDI-II	4.30 +/- 3.02	8.67 +/- 5.57	T (17) = 2.157, p = 0.046 *
PDNMS	6.00 +/- 2.91	7.33 +/- 3.74	T (17) = 0.873, p = 0.395
PSQI	5.50 +/- 3.03	4.89 +/- 3.26	T (17) = 0.424, p = 0.677

Tabelle 14: Parkinsonpatient*innen mit und ohne Tremor.

Angaben zu Anzahl der Probanden; Volumen, Maximum des MRT-Kontrastes und Median des MRT-Kontrastes von LC und SNc; Alter; Bildung; Erkrankungsdauer, LDÄD in mg/d, UPDRSIII; H&Y-Stadium, MMST, Riechtest in %; SCOPA-AUT; RBDSQ; BDI-II; PSQI und PDNMS der jeweiligen Gruppe mit jeweils Mittelwert +/- Standardabweichung, Vergleich der Gruppen mit Angabe der Signifikanzen ($p < 0.05^*$).

Die Gruppe der Parkinsonpatient*innen ohne Tremor schnitt im BDI-II signifikant schlechter ab und erreichte einen um durchschnittlich 4,37 Punkte höheren Gesamtscore (T (17) = 2.157, p = 0.046). Darüber hinaus wurden keine signifikanten Unterschiede der untersuchten Parameter zwischen den beiden Gruppen unterschiedlicher Erkrankungsdauer festgestellt.

4 Diskussion

In der nachfolgenden Diskussion werden alters- und krankheitsbezogene Alterationen des LC unter Berücksichtigung struktureller und topographischer Aspekte differenziert, mit dokumentierten und in der vorliegenden Studie erfassten Änderungen der SNc verglichen und daraus eine Aussage zur Funktion des LC als Biomarker abgeleitet.

4.1 Alters- und krankheitsbezogene strukturelle Integrität des LC

Der LC wurde in als eine zylindrische Struktur beidseits des vierten Ventrikels im Pons lokalisiert. Die in der FLASH-Sequenz gemessene bilaterale Länge über die rostrocaudale Achse des LC betrug in der Gesamtgruppe 12,31 mm. Diese Ergebnisse stimmen mit *ex vivo* Untersuchungen des LC gut überein, in der die Länge mit 14,5 mm und die Breite mit 2,5mm angegeben werden [35]. Das bilaterale LC – Volumen betrug in der jungen Gruppe 32,46 mm³, in der Kontrollgruppe 44,25 mm³ und in der Parkinsongruppe 22,22 mm³. Das LC-Volumen zeigte sich in der Gruppe der Parkinsonpatient*innen hochsignifikant gegenüber der Kontrollgruppe vermindert, entsprechend publizierter Ergebnisse vorheriger Studien [17, 112]. Diese Ergebnisse weisen auf die substanzielle Degeneration des LC im Rahmen des IPS mit einem damit verbundenem Volumenverlust, der auch *ex vivo* Pathologien charakterisiert [66, 67]. Die hier bestimmte hohe Güte des Parameters LC-Volumen zur Differenzierung zwischen Gesunden und Erkrankten unterstützt diese Interpretation. Darüber hinaus zeigte die FLASH-Sequenz ein ähnliches Szenario der Volumenverminderung im SNc in der Parkinsongruppe im Vergleich zu beiden Kontrollgruppen, entsprechend den gut dokumentierten degenerativen Veränderungen in der SNc beim IPS [144]. Auch hier deutet sich die Güte des Parameters Volumen zur Differenzierung Gesunder und Parkinsonerkrankter an.

Festzuhalten sind die Ergebnisse der jungen Gruppe, in deren Vergleich die Parkinsongruppe signifikante Verminderungen des Volumens sowohl im LC als auch in der SNc zeigten, wohingegen Unterschiede im Vergleich zwischen junger und (älterer) Kontrollgruppe nicht festgestellt wurden. Diese Ergebnisse unterstützen die Interpretation einer krankheitsbezogenen Reduktion des LC-Volumens, unabhängig von möglichen rein altersabhängigen Veränderungen. Tatsächlich ist bekannt, dass Neuromelanin in den Neuronen mit zunehmendem Alter akkumuliert [21, 74, 115], obwohl nicht alle Studien einen signifikanten Alterseffekt der Neuromelaninakkumulation bestätigen [125]. Dieser Alterseffekt wurde vor allem im Signalintensitätsverhalten des LC und der SNc als Zunahme der Signalintensität mit steigendem Alter beschrieben [9, 80, 115]. Umgekehrt wäre im Rahmen der Parkinsonerkrankung mit dem Verlust der neuromelaninhaltigen Neurone eine Abnahme der Signalintensität zu postulieren [105]. Tatsächlich ist die verminderte Signalintensität des LC beim IPS gut dokumentiert [90, 105]. In der vorliegenden Studie zeigten sich diese altersabhängigen Effekte in den Signalen des SNc anhand der in der jüngeren Gruppe im Vergleich zur (älteren) Kontrollgruppe signifikant

verringerten Intensitäten (Maxima und Mediane). Die signifikante Verminderung der Signalintensitäten des SNc in der Parkinsongruppe im Vergleich zur altersangepassten Kontrollgruppe weist auch hier auf die krankheitsbezogenen degenerativen Veränderungen in dieser Hirnregion, zum Beispiel aufgrund eines beschleunigten Zelltods [34]. Die gruppenspezifischen Unterschiede in der Signalintensität des LC waren tendenziell ähnlich, obwohl geringer differenzierend ausgeprägt. Signifikant verringerte Signalintensitätskontraste im LC zeigten sich zwischen junger Gruppe und Kontrollgruppe lediglich in den Maxima bilateral und rechtshemisphärisch, im Median waren keine Unterschiede feststellbar. Darüber hinaus existierten keine messbaren Unterschiede in den Signalintensitäten des LC zwischen Parkinson- und den beiden Kontrollgruppen. Strukturelle Spezifika der krankheitsbezogenen Veränderungen von SNc oder LC könnten zu den hier bestimmten Unterschieden der Signalintensitäten beider Hirnregionen beitragen. [41]. Festzuhalten ist, dass das Volumen des LC in der neuromelaninsensitiven Bildgebung nicht notwendigerweise mit der Zahl der vorhandenen Neurone korreliert [64]. Darüber hinaus sind Lateralisierungseffekte mit linkshemisphärisch gesteigerten Signalintensitäten im LC beschrieben, wobei die Ergebnislage nicht konsistent ist [9, 129]. Unklar bleibt, ob dieses Phänomen in Zusammenhang mit Veränderungen des Neuromelanins steht oder durch einen systematischen Fehler bei der Auswertung bedingt wird [9]. Auch eine erhöhte seitenspezifische Vulnerabilität des LC könnte hierzu beitragen bestehen [74, 137]. Insgesamt wurden bislang keine Zusammenhänge zwischen Veränderungen des LC und dem Krankheitsstadium beschrieben [90].

4.2 Topographische Analyse der LC-Alterationen

In den bisher verwendeten neuromelaninsensitiven Sequenzen mussten bei der Detektion des relativ kleinen LC zur Aufrechterhaltung des Signal-Rausch-Verhältnisses und daraus resultierender möglichst hoher Auflösung recht dicke Schnittebenen gewählt werden [9]. Alternativ zu den herkömmlichen MRT-Sequenzen wurden eine FLASH-Sequenz zur Charakterisierung der Lokalisation und des Signalverhaltens des LC verwendet, welche eine höhere räumliche Auflösung ermöglicht und somit eine topographische Verteilung der Signalintensitäten über die gesamte rostrocaudale Struktur des LC betrachtet werden kann [9]. Dem Aspekt räumlicher Auflösung kommt in Anbetracht möglicher topographisch spezifischer Vulnerabilitäten neurodegenerativer Effekte eine besondere Bedeutung zu [9, 41, 125, 134]. In der topographischen Analyse des LC der vorliegenden Studie zeigte sich korrelierend zu der Gesamtanalyse eine hochsignifikante Volumenreduktion in der Parkinsongruppe gegenüber der gesunden Kontrollgruppe über die gesamte rostrocaudale Länge. In Maxima und Medianen bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in den einzelnen Segmenten der rostrocaudalen Achse. Einzig im Vergleich der beiden Kontrollgruppen zeigte sich das Maximum des Signalintensitätskontrastes im rostralen Segment des LC hochsignifikant in der jüngeren gegenüber der älteren Gruppe vermindert. Ähnliche altersabhängige Veränderungen des LC

insbesondere im rostralen Segment in der FLASH wurde von Betts und Kolleg*innen beschrieben [9]. Eine Reihe von *post-mortem* Studien dokumentierten ebenfalls eine rostral betonte altersabhängige Degeneration der Neurone im LC [42]. In Tierstudien wurden Verbindungen des rostralen LC-Segments zum Vorderhirn beschrieben [74, 78], welche insbesondere im Alter eine wichtige Rolle für kognitive Funktionen spielen können [47, 74]. Zum Beispiel beschrieben Dahl und Kolleg*innen einen Zusammenhang zwischen der Integrität des rostralen LC-Segments und der Gedächtnisleistung im Alter [22]. Die in der vorliegenden Studie dokumentierten Verminderungen von Volumen und Signalintensitäten im LC entlang der rostrocaudalen Achse ohne regionalsegmentale Unterschiede in der Parkinsongruppe werden durch *post-mortem* Analysen bestätigt, die einen Zellverlust über die gesamte rostrocaudale Struktur des LC nachwiesen [134]. Andererseits ist auch über einen höheren Zellverlust im rostralen und mittleren Drittel des LC bei der Alzheimer-Krankheit berichtet worden [125]. Unklar bleibt, inwieweit altersabhängige Zellverluste zu den vorherigen Befunden beitragen. Auffällig bleiben in der vorliegenden Studie die statistischen Unterschiede in den Signalintensitäten zwischen den 3 Studiengruppen im rostralen Teil des LC. Der genaue Beitrag von alters- oder krankheitsbezogenen Veränderungen der Neuronenzahl und/ oder deren Neuromelaninkonzentration muss in zukünftigen Studien geklärt werden.

In der SNc zeigte die vorliegende Studie in allen untersuchten Segmenten eine hochsignifikante Volumenminderung in der Parkinsongruppe gegenüber gesunden Kontrollprobanden und jungen Probanden. Die Maxima und Mediane des Signalintensitätskontrastes der SNc waren sowohl über die mediolaterale als auch über die ventrodorsale Achse in der Parkinsongruppe hochsignifikant gegenüber der Kontrollgruppe vermindert. Vorherige Bildgebungsstudien und neuropathologische Analysen beschrieben signifikante Veränderungen im SNc ventrolateral betont [34, 64, 141]. Dem medialen Segment der SNc kommt die höchste Diskriminationsgüte zwischen Parkinsonpatient*innen mit dominierender Tremorsymptomatik gegenüber übrigen Parkinsonpatient*innen zu und in diesem Segment sind signifikante Änderungen bei Parkinsonerkrankten mit überwiegend kognitiven und autonomen Funktionseinschränkungen beschrieben worden [113, 141]. Die vorliegende Studie dokumentierte eine signifikante Korrelation des dorsalen Segments der SNc mit motorischen (UPDRS III) und nicht-motorischen Symptomen (PDNMS). Prasuhn und Kolleg*innen [95] beschrieben eine vergleichbare Korrelation zwischen dorsolateralem Segment der SNc und motorischen Scores. Weitere segmentspezifische Charakteristika der SNc konnten in den untersuchten Gruppen und Testparametern nicht nachgewiesen werden. In Anbetracht der zuvor beschriebenen Vielfalt segmentaler Spezifika der SNc bezüglich Diskriminationsgüte und Parkinsonsymptomatik sind weitere Analysen erforderlich, die insbesondere in longitudinalen Studiendesigns die Topographie alters- und krankheitsbezogener Veränderungen im SNc erfassen sollten.

4.3 Vergleichende strukturelle Analyse von LC und SNc

4.3.1 LC und SNc in der FLASH-Sequenz

Mit Hilfe der ROC-Analyse und AUC-Bestimmung wurde das LC - Volumen in der FLASH-Sequenz als Parameter mit höchster Diskriminationsgüte zwischen Parkinsonerkrankten und der gesunden Kontrollgruppe identifiziert, gefolgt von Maximum des Signalintensitätskontrastes der SNc und Volumen der SNc. Die Befunde hoher Diskriminationsgüte von LC und SNc Volumen entsprechen den Ergebnissen einiger vorangegangener Studien, obwohl dort eine leicht höhere Güte des SNc - gegenüber des LC-Volumens berichtet wurde [17]. In der Studie wurde eine modifizierte T1-gewichtete Fast-Spin-Echo Sequenz (nach Sasaki [105]) mit einer Schichtdicke von 2 mm gewählt. Die in der vorliegenden Studie gewählte FLASH-Sequenz mit einer Schichtdicke von 0,75mm ermöglicht eine bessere Auflösung, somit potenziell verbesserte Bestimmung der LC-Volumina und ROC-Analyse. Andere Studien dokumentieren ausgeprägte Veränderungen des LC mit einer höheren Sensitivität und Spezifität im Vergleich zur SNc im IPS [91].

4.3.2 LC und SNc in der Magnetisierungstransferbildung

Vorangegangene Studien beschrieben die Magnetisierungstransfereffekte als primäre Quelle des LC - und SN - Kontrastes in der neuromelaninsensitiven Bildgebung [67, 131]. Watanabe und Kolleg*innen dagegen wiesen eine signifikante Korrelation zwischen der Signalintensität des Magnetisierungstransfers und der Protonendichte in den noradrenergen Zellgruppen des LC nach, fanden allerdings keine Korrelation zwischen Magnetisierung und Kupfer-Eisen, welche für die paramagnetischen Effekte des Neuromelanins von grundlegender Bedeutung ist [138]. Dies lässt vermuten, dass der Kontrast des LC nicht allein auf spezifische T1-verkürzende Effekte des Neuromelanins zurückzuführen ist, sondern die Wechselwirkung zwischen den paramagnetischen Ionen mit einem erhöhten intrazellulären Wassergehalt maßgeblich beteiligt ist [10, 138]. In der hier durchgeführten Analyse der Magnetisierungstransferbildung zeigte sich insbesondere eine gute Diskrimination zwischen junger Gruppe und Kontrollgruppe. Diese zeigte sich sowohl in der MTR in Volumen von LC und SNc als auch in den Medianen des Signalintensitätskontrasts. Im MTC zeigen ebenfalls sich in den Maxima des Signalintensitätskontrastes des LC und der SNc sowie in dem Median des Signalintensitätskontrastes des LC eine gute Diskriminationsfähigkeit zwischen junger Gruppe und älterer Kontrollgruppe. In experimentellen Studien wurde nicht nur über eine altersabhängige Zunahme von Neuromelanin in Form von Neuromelanin-Eisen-Komplexen im LC berichtet, sondern auch über eine altersabhängige Zu-/Abnahme weiterer Eisenverbindungen in LC und SNc [143, 147]. So steigt in der SNc die Gesamtkonzentration von Eisen linear mit zunehmendem Alter an, während die Gesamteisenkonzentration im LC keinen größeren Veränderungen unterliegt [143, 146]. Die Magnetisierungstransferbildung könnte

somit nicht nur vom Neuromelaningehalt von LC und SNc abhängig sein, sondern von einem Zusammenspiel der Gesamteisenkonzentration, wodurch wiederum die Bestimmung der Diskriminationsgüte beeinflusst würde. In dem durchgeführten Gruppenvergleich zeigten sich im MTC signifikante Unterschiede zwischen Parkinson- und Kontrollgruppe im linksseitigen und bilateralen Maximum des Signalintensitätskontrastes in der SNc sowie in der MTR hochsignifikante Unterschiede zwischen Parkinsongruppe und junger Gruppe im SNc - Volumen und in den Medianen des Signalintensitätskontrastes. Diese zeigten jedoch keine hohe Diskrimination zwischen erkrankten und gesunden Proband*innen. Dies könnte ebenfalls darauf zurückzuführen sein, dass die Magnetisierungstransferbildgebung nicht allein auf die T1-verkürzenden Effekte des Neuromelanins zurückzuführen ist, sondern weitere Faktoren eine Rolle spielen [138]. Hirnstrukturen mit einem niedrigen Neuromelaninspiegel, wie zum Beispiel die periaquäduktale graue Substanz, zeigten ein ähnliches Signalverhalten wie der LC in der Magnetisierungstransferbildgebung, demzufolge ein Beitrag verschiedener paramagnetischer Ionen postuliert wurde [10, 138]. Dabei wurden in der Detektion neurodegenerativer Veränderungen vielversprechende Ergebnisse erzielt mit einer Kombination aus Magnetisierungstransferbildgebung und Modifikationen, wie zum Beispiel 2D Gradienten-Echo-Sequenzen und 3D Gradienten-Echo-Sequenzen [20, 77] .

Zusammenfassend zeigten sich in der FLASH-Sequenz die höchsten Diskriminationsgüten in der Differenzierung zwischen gesunden und erkrankten Proband*innen als Korrelat der Degeneration neuromelaninhaltiger Neurone. In der Magnetisierungstransferbildgebung zeigte sich dagegen eine hohe Diskriminationsfähigkeit insbesondere zwischen jungen und älteren Proband*innen, wobei in der Magnetisierungstransferbildung nicht nur der Neuromelaningehalt der Zellen von Bedeutung zu sein scheint, sondern Veränderungen des intrazerebralen Spiegels verschiedener Eisenverbindungen.

4.4 Motorische und kognitive Funktionen in Zusammenhang mit strukturellen Veränderungen im IPS

Bereits vor Ausprägung der charakteristischen motorischen Symptome des IPS können unspezifische nicht-motorische Symptome vorliegen. Zu diesen Symptomen, welche in der „Prodromalen Phase“ des IPS vorliegen können zählt unter anderem eine Verringerung des Riechvermögens [57]. Entsprechend schnitt in der vorliegenden Studie die Gruppe der Parkinsonpatienten gegenüber der gesunden Kontrollgruppe in der Überprüfung des Riechvermögens („*Sniffin sticks*“) hochsignifikant schlechter ab. Zu den häufigsten nicht-motorischen Symptomen zählen Depressionen [117], wodurch die signifikant vermehrte Angabe depressiver Tendenzen der Parkinson im Vergleich zu den gesunden Proband*innen in der vorliegenden Studie erklärt werden kann. Weitere Studien beschrieben zudem einen möglichen Zusammenhang zwischen Krankheitsbeginn und Ausprägung der kognitiven Einschränkungen

[89]. Auch tragen nicht-motorische Symptome zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität der Parkinsonpatient*innen bei [140], sodass hier eine genaue Analyse und frühe Erkennung von Bedeutung ist.

In der vorliegenden Studie erklärten die Parkinsonerkrankten häufig an autonomen und vegetativen Symptomen zu leiden und erreichten im Vergleich der nicht-motorischen Symptome hochsignifikant höhere Scores im PDNMS als die Kontrollgruppe. Dabei zeigten sich signifikante Korrelationen der autonomen Scores (Fragebögen) überwiegend zur linken Hemisphäre von SNc und LC. In der Analyse der motorischen Scores zeigte sich ebenfalls eine Tendenz zur Korrelation mit der linkshemisphärischen SNc. Eine Reihe von Studien dokumentierte eine asymmetrische Degeneration der Neurone in der SNc [28, 141]. Auch bei den Erkrankten präsentieren sich die motorischen Symptome überwiegend zuerst einseitig und erst im Verlauf der Erkrankung kommt es zu einer beidseitigen Manifestation [121]. Xiang und Kolleg*innen beschrieben dabei eine tendenziell niedrigere Signalintensität der kontralateralen SN zur klinisch am stärksten betroffenen Seite [141]. Auch im LC wurde diese Seitenasymmetrie beschrieben, welche einerseits durch bildmorphologische Effekte bedingt [9], andererseits Ausdruck einer erhöhten seitenspezifischen Vulnerabilität des LC in Korrelation mit verschiedenen krankheitsspezifischen Symptomen sein könnte [137]. Die in der vorliegenden Arbeit dokumentierten und in der topographischen Analyse signifikanten Korrelationen der SNc sowohl zu motorischen als auch nicht-motorischen Symptomen könnte demzufolge auf eine fortgeschrittene strukturelle Degeneration der SNc hindeuten, der zufolge bereits bei Auftreten der motorischen Symptome auch nicht-motorische Symptome klinisch präsent sind.

Neben der möglichst frühen Erkennung der Symptome und Diagnose des IPS scheint auch die Analyse der verschiedenen Subtypen von Bedeutung zu sein, welche sich im Krankheitsverlauf und neuropathologischen Grundlagen unterscheiden [62, 97]. Klinische Subtypen mit posturaler Instabilität zeigten dabei eine erhöhte Vulnerabilität gegenüber kognitiven Einschränkungen [15] und ein erniedrigtes medikamentöses Ansprechen der Symptome [136]. Zudem gaben diese Patient*innen eine sehr hohe Einschränkung der Lebensqualität an [140]. Parkinsonpatient*innen mit überwiegender Tremorsymptomatik zeigten dagegen einen mildereren Krankheitsverlauf und eine geringere Ausprägung nicht-motorischer Symptome und kognitiven Einschränkungen [62, 97]. Der Bestimmung der spezifischen Subtypen kommt demzufolge eine hohe Bedeutung für eine genauere Prognose über den Krankheitsprogress in der klinischen Praxis zu sein [96]. Bisherige Clusteranalysen der verschiedenen Subtypen des IPS zeigten weder signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Subtypen [137] noch signifikante Unterschiede in der SNc zwischen Tremordominanz-Typ und Erkrankten mit überwiegend kognitiven Einschränkungen [141]. Dabei zeigten sich Veränderungen im Neuromelanin Gehalt der SNc über alle Subtypen, wohingegen Veränderungen des LC insbesondere bei Erkrankten mit überwiegend depressiver Symptomatik detektiert wurden [137]. In der hier durchgeführten Clusteranalyse zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Parkinsonpatient*innen mit Überwiegen

der Tremorsymptomatik (Tremor-Gruppe) und Überwiegen anderer Symptome (Kein-Tremor-Gruppe). Dabei konnte jedoch aufgrund der geringen Gruppengröße keine spezifischere Einteilung und Analyse der genauen Subtypen erfolgen.

4.5 LC als Biomarker und seine klinische Relevanz

In der vorliegenden Arbeit erwies sich das Volumen des LC in der Parkinsongruppe als hochsignifikant gegenüber der gleichaltrigen Kontrollgruppe vermindert und zeigte zudem die höchste Diskriminationsgüte aller Parameter zur Unterscheidung Gesunder und Erkrankter. Darüber hinaus war der Volumenverlust im LC hochsignifikant stärker als der in der SNc, sowohl im links-, als auch rechtshemisphärischen und bilateralen Vergleich. Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass der LC nicht nur vor der SNc in der Pathogenese des Parkinsonsyndroms involviert ist, sondern auch in allgemein stärkerer Ausprägung [25, 41]. Eine strukturelle Bildgebung des LC könnte somit als früher diagnostischer Marker erste Hinweise auf das Vorliegen der Erkrankung liefern. Ohtsuka und Kolleg*innen [91] berichteten über eine Diskriminationsgüte des LC mit hoher Sensitivität und Spezifität zwischen Erkrankten und gesunder Kontrollgruppe bereits in frühen und auch in späten Stadien der Erkrankung, wobei jedoch keine signifikanten Unterschiede in Volumen und Signalintensität des LC zwischen den Erkrankungsstadien bestanden [91]. Auch in der vorliegenden Studie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Volumen und Signalintensitätskontrasten des LC zwischen Parkinsonpatient*innen mit einer Erkrankungsdauer von ≤ 5 Jahren und > 5 Jahren.

Zusätzlich zu den strukturellen Veränderungen im Rahmen der Parkinsonerkrankung scheint der LC als Hauptquelle des Neurotransmitters Noradrenalin im menschlichen Gehirn auch eine zentrale Rolle in der Pathogenese der Erkrankung und der Manifestation von Symptomen zu spielen. Das LC-NA-System ist über eine Vielzahl an Verbindungen in verschiedene Regionen des Großhirns, Kleinhirns und Rückenmarks an autonomen und kognitiven Funktionen, sowie Verhaltensmodulationen beteiligt [4, 75, 122]. So zeigten Assoziationen des LC zum Vorderhirn und Neokortex, welche über noradrenerge und GABAerge Neurone Einfluss auf Kognition und Erregung (Arousal) nehmen [4, 111, 122]. Desweiterem nimmt der LC über Verbindungen zum Thalamus Einfluss auf die Verarbeitung von Schmerz und Stress, Wachheit und sensorische Prozesse [4, 100, 122]. Zudem bildet der LC die Hauptquelle an Noradrenalin in Thalamus und Hippocampus [4, 122] und könnte somit im Hippocampus an der allgemeinen Gedächtnisbildung und -verarbeitung beteiligt sein [4, 104, 123] sowie im Thalamus an der Bildung des emotionalen Gedächtnisses [4, 122, 133]. Dabei scheint auch Dopamin als Noradrenalin-vorstufe bei der Gedächtnisbildung im Hippocampus über Verbindungen des LC mitzuwirken [4, 123]. Darüber hinaus erhalten dopaminerge Neurone im Mittelgehirn, u.a. in der SN, noradrenerge Verbindungen über den LC [4, 101]. Über Verbindungen zum Rückenmark scheint der LC zudem Einfluss auf das Schmerzempfinden auszuüben [4, 122]. Zudem könnte der LC als

Noradrenalinquelle nicht nur über direkte Verbindungen Einfluss auf verschiedenen Hirnfunktionen nehmen, sondern auch indirekt kognitive Funktionen wie Aufmerksamkeit und Erregung (Arousal) beeinflussen [75]. Dabei zeigten sich jedoch in der vorliegenden Studie in der Überprüfung von Aufmerksamkeit und Arousal in der TAP keine signifikanten Unterschiede, allerdings waren die benötigten Zeiten zur Bewältigung der Aufgaben in der Gruppe der Parkinsonpatient*innen deutlich höher als in der Gruppe der Kontrollproband*innen. Ein signifikanter positiver Zusammenhang zeigte sich zwischen der Bildungsdauer und dem Signalintensitätskontrast im rostralen Segment des LC. Clewett und Kolleg*innen beschrieben ebenfalls eine mögliche Beeinflussung der LC-Signalintensität durch kognitive Reserven im Alter [21].

In verschiedenen Tierstudien wurde gezeigt, dass der fortschreitende Verlust von Noradrenalin sich nicht nur als direktes Korrelat der Degeneration des LC und damit verbundenen prodromalen Symptomen widerspiegelt, sondern auch Einfluss auf die nigrostriatale Degeneration nimmt [81]. Dabei wird postuliert, dass der Verlust von Noradrenalin darüber hinaus einen auslösenden Faktor der nigrostriatalen Degeneration darstellt [37]. Noradrenalin wird dabei eine neuroprotektive Rolle zugeschrieben, welche mit dem zunehmenden Verlust noradrenalinproduzierender Kerngebiete geringer wird. Der Neurotransmitter führt zu einer Reduktion von oxidativem Stress [130] und gilt als wichtiger Mediator immunmodulatorischer und anti-inflammatorischer Funktionen [85, 106]. Zur Evaluation des intrazerebralen Noradrenalinlevels und somit auch als mögliches Korrelat der LC-Funktion kann einer der Hauptmetaboliten des Noradrenalins im Serum gemessen werden und fand bisher in klinischen Studien zur Alzheimer-Demenz Anwendung [24, 55]. 3-Methoxy-4-hydroxyphenylglycol ist Blut-Gehirn- und Blut-Liquor-schrankengängig und kann somit peripher als Parameter des intrazerebralen Noradrenalinpiegels gemessen werden [68, 114, 134]. Verschiedene medikamentöse Ansätze könnten eine Möglichkeit bieten, den Verlust von Noradrenalin als Folge der LC-Degeneration im Rahmen der Parkinsonerkrankung zu kompensieren. Die extrazelluläre Noradrenalinkonzentration im Gehirn kann dabei durch Selektive-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer erhöht werden, welche eine Wiederaufnahme des Neurotransmitters in die Präsynapse verhindern und bisher vor allem in der Behandlung depressiver Symptome zu einer Beschwerdebesserung der Parkinsonpatient*innen geführt hat [93]. Eine weitere Möglichkeit bietet die Stimulation der Noradrenalinfreisetzung mittels alpha2-Adrenorezeptor-Antagonisten und führt u.a. zu einer Verbesserung der Tremorsymptomatik [38].

Insgesamt unterstreichen diese Ansätze nicht nur die Rolle des LC-NA-Systems und des LC als Biomarker in der Frühphase der Parkinsonerkrankung, sondern auch die therapeutischen Möglichkeiten, welche sich bereits in dieser zur Behandlung der motorischen und nicht-motorischen Symptome, als auch in einer möglichen Verlangsamung des Krankheitsprogresses bieten könnten.

4.6 Mögliche Limitationen der vorliegenden Studie

4.6.1 Probandenkollektiv

Zur Beurteilung altersabhängiger Veränderungen wurden zwei separate Gruppen mit unterschiedlicher Altersstruktur untersucht. Dabei wurden die strukturellen Veränderungen von LC und SNc im Vergleich zwischen den beiden Gruppen betrachtet. Um eine Änderung der Neuromelaninakkumulation und des Signalverhaltens mit zunehmendem Alter systematisch zu erfassen und zu beurteilen, ist eine Analyse mit einem breiten Spektrum von Altersgruppen empfehlenswert („*life span sample*“). Ergänzend könnten einzelne Proband*innen im Rahmen einer longitudinal angelegten Studie über mehrere Lebensjahre untersucht werden. Kontrollgruppe und Parkinsongruppe wurden ohne gruppenabhängige Unterschiede in Alter und Geschlecht untersucht, um Einflüsse durch Veränderungen im Alter oder eine unterschiedliche Vulnerabilität der Geschlechter gegenüber neurodegenerativen Veränderungen gering zu halten. Einzig in den Bildungsjahren bestand ein signifikanter Unterschied zwischen Parkinsongruppe und Kontrollgruppe. In Studien wurde über einen möglichen Zusammenhang zwischen Bildungsstand und Signalintensität des LC berichtet [21]. Hierbei ist jedoch zu erwähnen, dass in beiden Gruppen der Bildungsstand über den durchschnittlich 13 Jahren liegt (10 Schuljahre + 3 Ausbildungsjahre).

4.6.2 Studiendesign

Die Gruppe der Parkinsonpatient*innen umfasste insgesamt 22 Probanden und stellt somit für die Auswertung der Ergebnisse und auch für Subanalysen eine Limitation der statistischen Aussagefähigkeit („*power*“) dar. So könnten mit größeren Stichproben differenziertere Analysen der verschiedenen Krankheitsstadien und auch der Subgruppen des PS durchgeführt werden.

Aufgrund des ambulanten Settings wurden die Testungen im medikamentösen ON durchgeführt. In Anbetracht einer dokumentierten Assoziation von L-Dopa-Dosis und Neuromelaninakkumulation [119] ist nicht auszuschließen, dass die Einnahme von L-Dopa das Signalverhalten von SNc und LC beeinflusst. Demzufolge sollte eine nachfolgende Bildgebungsstudie Proband*innen im medikamentösen OFF einbeziehen, sofern klinisch vertretbar, und/oder Proband*innen mit gleicher L-Dopa-Äquivalenzdosis betrachten, um einen möglichen Einfluss auf den Neuromelaningehalt einzugrenzen.

Die technischen Gegebenheiten der unterschiedlichen MRT-Sequenzen erfordern lange Messzeiten von insgesamt etwa 70 Minuten. Bewegungsartefakte lassen sich hierbei nicht vollständig vermeiden und könnten zu einer verminderten Bildqualität beitragen. Zusätzlich erforderten die anschließenden motorischen und neuropsychologischen Tests eine hohe Aufmerksamkeitsspanne. Mit zunehmender Untersuchungsdauer sind Änderungen der

Aufmerksamkeit und resultierende Einflüsse auf die Ergebnisse der neuropsychologischen Tests nicht auszuschließen. Eine Kontrolle der Aufmerksamkeit, zum Beispiel durch intermittierende Stimuli, könnte helfen diese Einflüsse zu mindern.

4.6.3 Strukturelle Analyse

Zur Bildbearbeitung wurden SNc und LC manuell segmentiert. Die manuelle Segmentierung wurde von geschultem Personal des IKND oder der Verfasserin dieser Arbeit durchgeführt. Trotz Erfahrung und Sorgfalt verbleibt die Frage der Personenabhängigkeit. Standardisierte LC-Masken (z.B. „Betts-Mask“ [9]) oder automatisierte Segmentierungsverfahren wären zur Verminderung möglicher personenabhängiger Fehler geeignet [20, 30]. Bisher existiert allerdings kein Vergleich der verschiedenen Methoden und ihrer Validität [76]. Eine weitere mögliche Fehlerquelle ist die nicht ideale Stabilität des Signalverhaltens der Referenzregion in der Bildgebung. Zum Beispiel sind Änderungen der hier verwendeten Referenzregion (Pontomesencephalon) mit zunehmendem Alter oder Krankheitsstadium beschrieben [21, 66]. Andere Studien allerdings zeigen ein stabiles Signalverhalten des Pontomesencephalons als Referenzregion [9]. Die Durchführung von Parallelstudien unter Verwendung unterschiedlicher Referenzregionen mit potenziell stabilem Signalverhalten wäre hier eine zwar aufwändige, aber prinzipiell geeignete Methode zur Beantwortung dieser Fragen.

4.7 Schlussfolgerungen und Ausblick

In der vorliegenden Studie zeigte sich eine hohe Sensitivität und Spezifität der Volumenminderung des LC in der FLASH-Sequenz im IPS. Diese ermöglichte zudem eine Diskrimination von Parkinsonerkrankten und gesunden Proband*innen mit höchster Güte, insbesondere im Vergleich mit der Diskriminationsgüte der Veränderungen von Volumen und Signalverhalten in der SNc. Dieses Ergebnis unterstreicht die Bedeutung des LC im IPS. Die Volumenminderung des LC könnte somit in der Diagnostik neurodegenerativer Veränderungen als Screeningparameter dienen. Die Verwendung der FLASH-Sequenz ermöglicht zudem aufgrund der kurzen Messzeit ein schnelles diagnostisches Verfahren in der Bildgebung. Eine strukturelle Änderung des LC wird in verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen beschrieben, sodass die Volumenminderung des LC insbesondere in Zusammenschau mit klinischen Tests eine hilfreiche Ergänzung zur Diagnosefindung und zum Ausschluss von Differentialdiagnosen bieten könnte. Studien zeigten zudem eine gute Diskriminationsfähigkeit des LC in den verschiedenen Krankheitsstadien des IPS und könnte somit auch als möglicher bildmorphologischer Screeningparameter für den Progress der Erkrankung dienen. Um eine Korrelation der strukturellen Veränderungen des LC zum Krankheitsprogress zu untersuchen wären hierbei noch differenzierte Analysen der LC-Integrität in den unterschiedlichen Krankheitsstadien nötig. Aufgrund seiner frühen Involvierung in die Neuropathogenese des IPS

könnte der Nutzen des LC als Frühmarker der Erkrankung weiter analysiert werden und so eine Diagnose und frühe Behandlung von Patient*innen ermöglichen, welche sich noch in der „Prodromalphase“ der Erkrankung befinden. Der LC ist durch seine Verbindungen in unterschiedliche Hirnregionen an einer Vielzahl von kognitiven Funktionen des menschlichen Gehirns beteiligt. Auch bestehen direkte Verbindungen des LC zur SN. So könnte sich eine frühe Modulation des LC nicht nur auf kognitive Symptome und spätere Einschränkungen der Patient*innen auswirken, sondern auch eine Möglichkeit die fortschreitende Degeneration der SNc zu entschleunigen oder auszugleichen.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit umfasst eine strukturelle Analyse des LC und der SNc im IPS mittels neuromelaninsensitiver T1-gewichteter MRT (FLASH) und Magnetisierungstransferbildgebung (MTC, MTR). Durch den systematischen Vergleich Erkrankter mit einer gesunden Kontrollgruppe und einer jungen Gruppe Gesunder sollten die quantitativen Effekte einer Neuromelaninakkumulation in Neurodegeneration und Alter sowie die potenzielle Bedeutung des LC im IPS analysiert werden.

Eingeschlossen wurden 22 Parkinsonpatient*innen, 22 Kontrollproband*innen (Alter und Geschlecht gematcht) und 25 jüngere, gesunde Proband*innen (Alter von 22 bis 30 Jahre). Zudem wurden klinisch-symptomatische Korrelate durch Bestimmung des Krankheitsstadiums, motorische Tests, Neuropsychologie und Fragebögen erfasst. In der quantitativ-vergleichenden Analyse zeigte die FLASH-Sequenz eine hochsignifikante Minderung des LC-Volumens beider Hemisphären in der Parkinsongruppe gegenüber der Kontrollgruppe ($p < 0.001$) sowie linkshemisphärisch ($p < 0.001$) und bilateral ($p = 0.002$) gegenüber der jungen Gruppe. Im Vergleich der Signalintensitätskontraste dokumentierte die FLASH-Sequenz im LC signifikant niedrigere Werte in der jungen Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe ($p = 0.004$). In der SNc zeigte sich eine altersabhängige Steigerung des Signalintensitätskontrasts in dem Vergleich der jungen Gruppe mit der Kontrollgruppe ($p < 0.001$) und eine hochsignifikante Abnahme in der Parkinsongruppe ($p < 0.001$). Effektgrößenkalkulationen unterstrichen die Signifikanz der Veränderungen von LC-Volumen und Signalintensitätskontrasten der SNc. Anschließend durchgeführte ROC-Analysen hoben die Volumenminderung des LC in der FLASH-Sequenz als den Parameter mit der höchsten Diskriminationsgüte zwischen Gesunden und Erkrankten hervor ($AUC = 0.975$). Die Magnetisierungstransferbildgebung zeigte eine gute Diskrimination zwischen junger Gruppe und Kontrollgruppe ($AUC = 0.980$). In der topographischen Analyse wurden altersabhängige Veränderungen des Signalintensitätskontrastes im rostralen Segment des LC dokumentiert ($p < 0.001$). Klinisch-symptomatisch korrelierten Volumen und Signalintensitätskontraste der SNc signifikant mit motorischen (UPDRS III, $p = 0.008$) und nicht-motorischen (PDNMS, $p = 0.03$) Scores, der Signalintensitätskontrast des linkshemisphärischen LC mit vegetativen Scores (SCOPA-AUT, $p = 0.03$). Eine depressive Stimmungslage wurde signifikant häufiger von Parkinsonpatient*innen ohne dominierende Tremorsymptomatik angegeben ($p = 0.046$).

Die Arbeit zielt auf die Signifikanz der neuromelaninsensitiven Bildgebung zur Beurteilung struktureller Veränderungen im Rahmen des IPS. Die Volumenminderung des LC unterstreicht dessen Rolle in der Pathogenese des IPS und seine Bedeutung als potenzieller Frühmarker in der klinisch-bildgebenden Diagnostik. Zur weiterführenden Korrelation struktureller Änderungen des LC im Krankheitsprozess bieten sich noch weitere differenzierte Analysen der LC-Integrität an.

VI. Literaturverzeichnis

- [1] Acosta-Cabronero, J., Betts, M. J., Cardenas-Blanco, A., Yang, S., and Nestor, P. J. 2016. In Vivo MRI Mapping of Brain Iron Deposition across the Adult Lifespan. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 36, 2, 364–374.
- [2] Al-Radaideh, A. M. and Rababah, E. M. 2016. The role of magnetic resonance imaging in the diagnosis of Parkinson's disease: a review. *Clinical imaging* 40, 5, 987–996.
- [3] Aston-Jones, G. and Cohen, J. D. 2005. An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance. *Annual review of neuroscience* 28, 403–450.
- [4] Bari, B. A., Chokshi, V., and Schmidt, K. 2020. Locus coeruleus-norepinephrine: basic functions and insights into Parkinson's disease. *Neural regeneration research* 15, 6, 1006–1013.
- [5] Benarroch, E. E. 2009. The locus ceruleus norepinephrine system: functional organization and potential clinical significance. *Neurology* 73, 20, 1699–1704.
- [6] Benarroch, E. E. 2018. Locus coeruleus. *Cell and tissue research* 373, 1, 221–232.
- [7] Berg, D., Postuma, R. B., Adler, C. H., Bloem, B. R., Chan, P., Dubois, B., Gasser, T., Goetz, C. G., Halliday, G., Joseph, L., Lang, A. E., Liepelt-Scarfone, I., Litvan, I., Marek, K., Obeso, J., Oertel, W., Olanow, C. W., Poewe, W., Stern, M., and Deuschl, G. 2015. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 30, 12, 1600–1611.
- [8] Betts, M. J., Acosta-Cabronero, J., Cardenas-Blanco, A., Nestor, P. J., and Düzel, E. 2016. High-resolution characterisation of the aging brain using simultaneous quantitative susceptibility mapping (QSM) and R2* measurements at 7T. *NeuroImage* 138, 43–63.
- [9] Betts, M. J., Cardenas-Blanco, A., Kanowski, M., Jessen, F., and Düzel, E. In vivo MRI assessment of the human locus coeruleus along its rostrocaudal extent in young and older adults. DOI=10.1016/j.neuroimage.2017.09.042.
- [10] Betts, M. J., Kirilina, E., Otaduy, M. C. G., Ivanov, D., Acosta-Cabronero, J., Callaghan, M. F., Lambert, C., Cardenas-Blanco, A., Pine, K., Passamonti, L., Loane, C., Keuken, M. C., Trujillo, P., Lüsebrink, F., Mattern, H., Liu, K. Y., Priovoulos, N., Fliessbach, K., Dahl, M. J., Maaß, A., Madelung, C. F., Meder, D., Ehrenberg, A. J., Speck, O., Weiskopf, N., Dolan, R., Inglis, B., Tosun, D., Morawski, M., Zucca, F. A., Siebner, H. R., Mather, M., Uludag, K., Heinsen, H., Poser, B. A., Howard, R., Zecca, L., Rowe, J. B., Grinberg, L. T., Jacobs, H. I. L., Düzel, E., and Hämmerer, D. 2019. Locus coeruleus imaging as a biomarker for noradrenergic dysfunction in neurodegenerative diseases. *Brain : a journal of neurology* 142, 9, 2558–2571.
- [11] Braak, H., Bohl, J. R., Müller, C. M., Rüb, U., Vos, R. A. I. de, and Del Tredici, K. 2006. Stanley Fahn Lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology

- associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 21, 12, 2042–2051.
- [12] Braak, H. and Del Tredici, K. 2009. *Neuroanatomy and pathology of sporadic Parkinson's disease*. Springer.
- [13] Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., Vos, R. A. I. de, Jansen Steur, E. N. H., and Braak, E. 2003. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of aging* 24, 2, 197–211.
- [14] Braak, H., Ghebremedhin, E., Rüb, U., Bratzke, H., and Del Tredici, K. 2004. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell and tissue research* 318, 1, 121–134.
- [15] Burn, D. J., Rowan, E. N., Allan, L. M., Molloy, S., O'Brien, J. T., and McKeith, I. G. 2006. Motor subtype and cognitive decline in Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 77, 5, 585–589.
- [16] Buysse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., and Kupfer, D. J. 1989. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research* 28, 2, 193–213.
- [17] Castellanos, G., Fernández-Seara, M. A., Lorenzo-Betancor, O., Ortega-Cubero, S., Puigvert, M., Uranga, J., Vidorreta, M., Irigoyen, J., Lorenzo, E., Muñoz-Barrutia, A., Ortiz-de-Solorzano, C., Pastor, P., and Pastor, M. A. 2015. Automated neuromelanin imaging as a diagnostic biomarker for Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 30, 7, 945–952.
- [18] Chaudhuri, K. R., Healy, D. G., and Schapira, A. H. V. 2006. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *The Lancet. Neurology* 5, 3, 235–245.
- [19] Chaudhuri, K. R., Martinez-Martin, P., Schapira, A. H. V., Stocchi, F., Sethi, K., Odin, P., Brown, R. G., Koller, W., Barone, P., MacPhee, G., Kelly, L., Rabey, M., MacMahon, D., Thomas, S., Ondo, W., Rye, D., Forbes, A., Tluk, S., Dhawan, V., Bowron, A., Williams, A. J., and Olanow, C. W. 2006. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 21, 7, 916–923.
- [20] Chen, X., Huddleston, D. E., Langley, J., Ahn, S., Barnum, C. J., Factor, S. A., Levey, A. I., and Hu, X. 2014. Simultaneous imaging of locus coeruleus and substantia nigra with a quantitative neuromelanin MRI approach. *Magnetic resonance imaging* 32, 10, 1301–1306.
- [21] Clewett, D. V., Lee, T.-H., Greening, S., Ponzio, A., Margalit, E., and Mather, M. 2016. Neuromelanin marks the spot: identifying a locus coeruleus biomarker of cognitive reserve in healthy aging. *Neurobiology of aging* 37, 117–126.

- [22] Dahl, M. J., Mather, M., Düzel, S., Bodammer, N. C., Lindenberger, U., Kühn, S., and Werkle-Bergner, M. 2019. Higher rostral locus coeruleus integrity is associated with better memory performance in older adults. *Nature human behaviour* 3, 11, 1203–1214.
- [23] Damier, P., Hirsch, E. C., Agid, Y., and Graybiel, A. M. 1999. The substantia nigra of the human brain. II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology* 122 (Pt 8), 1437–1448.
- [24] Dekker, A. D., Coppus, A. M. W., Vermeiren, Y., Aerts, T., van Duijn, C. M., Kremer, B. P., Naudé, P. J. W., van Dam, D., and Deyn, P. P. de. 2015. Serum MHPG strongly predicts conversion to Alzheimer's disease in behaviorally characterized subjects with Down syndrome. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 43, 3, 871–891.
- [25] Del Tredici, K. and Braak, H. 2013. Dysfunction of the locus coeruleus-norepinephrine system and related circuitry in Parkinson's disease-related dementia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 84, 7, 774–783.
- [26] Deuschl, G., Oertel, W., and Reichmann, H. 2016. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Idiopathisches Parkinson-Syndrom*.
- [27] Deuschl G, Maier W et al. 2016. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Demenzen*. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/038-013l_S3-Demenzen-2016-07.pdf.
- [28] Djaldetti, R., Ziv, I., and Melamed, E. 2006. The mystery of motor asymmetry in Parkinson's disease. *The Lancet. Neurology* 5, 9, 796–802.
- [29] Dorsey, E. R., Constantinescu, R., Thompson, J. P., Biglan, K. M., Holloway, R. G., Kieburtz, K., Marshall, F. J., Ravina, B. M., Schifitto, G., Siderowf, A., and Tanner, C. M. 2007. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology* 68, 5, 384–386.
- [30] Dünnwald, M., Ernst, P., Düzel, E., Tönnies, K., Betts, M. J., and Oeltze-Jafra, S. 2021. Fully automated deep learning-based localization and segmentation of the locus coeruleus in aging and Parkinson's disease using neuromelanin-sensitive MRI. *International journal of computer assisted radiology and surgery* 16, 12, 2129–2135.
- [31] Düzel, S., Münte, T. F., Lindenberger, U., Bunzeck, N., Schütze, H., Heinze, H.-J., and Düzel, E. 2010. Basal forebrain integrity and cognitive memory profile in healthy aging. *Brain research* 1308, 124–136.
- [32] E. Ray Dorsey, Alexis Elbaz, Emma Nichols, Foad Abd-Allah, Ahmed Abdelalim, Jose C. Adsuar, Mustafa Geleto Ansha, Carol Brayne, Jee-Young J Choi, Daniel Collado-Mateo, Nabila Dahodwala, Huyen Phuc Do, Dumessa Edessa, Matthias Endres, Seyed-Mohammad Fereshtehnejad, Kyle J Foreman, Fortune Gbetoho Gankpe, Rahul Gupta, Graeme J. Hankey, Simon I. Hay, Mohamed I Hegazy, Desalegn T. Hibstu, Amir Kasaeian, Yousef Khader, Ibrahim Khalil, Young-Ho Khang, Yun Jin Kim, Yoshihiro Kokubo, Giancarlo Logroscino, João Massano, Norlinah Mohamed Ibrahim, Mohammed

- A. Mohammed, Alireza Mohammadi, Maziar Moradi-Lakeh, Mohsen Naghavi, Binh Thanh Nguyen, Yirga Legesse Nirayo, Felix Akpojene Ogbo, Mayowa Ojo Owolabi, David M. Pereira, Maarten J Postma, Mostafa Qorbani, Muhammad Aziz Rahman, Kadir T. Roba, Hosein Safari, Saeid Safiri, Maheswar Satpathy, Monika Sawhney, Azadeh Shafieesabet, Mekonnen Sisay Shiferaw, Mari Smith, Cassandra E I Szoeki, Rafael Tabarés-Seisdedos, Nu Thi Truong, Kingsley Nnanna Ukwaja, Narayanaswamy Venketasubramanian, Santos Villafaina, Kidu gidey weldegwergs, Ronny Westerman, Tissa Wijeratne, Andrea S. Winkler, Bach Tran Xuan, Naohiro Yonemoto, Valery L Feigin, Theo Vos, and Christopher J L Murray. 2018. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet. Neurology* 17, 11, 939–953.
- [33] Espay, A. J., LeWitt, P. A., and Kaufmann, H. 2014. Norepinephrine deficiency in Parkinson's disease: the case for noradrenergic enhancement. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 29, 14, 1710–1719.
- [34] Fearnley, J. M. and Lees, A. J. 1991. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain : a journal of neurology* 114 (Pt 5), 2283–2301.
- [35] Fernandes, P., Regala, J., Correia, F., and Gonçalves-Ferreira, A. J. 2012. The human locus coeruleus 3-D stereotactic anatomy. *Surgical and radiologic anatomy : SRA* 34, 10, 879–885.
- [36] Folstein, M. F., Folstein, S. E., and McHugh, P. R. 1975. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research* 12, 3, 189–198.
- [37] Fornai, F., Bassi, L., Torracca, M. T., Scalori, V., and Corsini, G. U. 1995. Norepinephrine loss exacerbates methamphetamine-induced striatal dopamine depletion in mice. *European journal of pharmacology* 283, 1-3, 99–102.
- [38] Foster, N. L., Newman, R. P., LeWitt, P. A., Gillespie, M. M., Larsen, T. A., and Chase, T. N. 1984. Peripheral beta-adrenergic blockade treatment of parkinsonian tremor. *Annals of neurology* 16, 4, 505–508.
- [39] Frahm, J., Haase, A., and Matthaei, D. 1986. Rapid three-dimensional MR imaging using the FLASH technique. *Journal of computer assisted tomography* 10, 2, 363–368.
- [40] García-Lorenzo, D., Longo-Dos Santos, C., Ewencyk, C., Leu-Semenescu, S., Gallea, C., Quattrocchi, G., Pita Lobo, P., Poupon, C., Benali, H., Arnulf, I., Vidailhet, M., and Lehericy, S. 2013. The coeruleus/subcoeruleus complex in rapid eye movement sleep behaviour disorders in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology* 136, Pt 7, 2120–2129.
- [41] German, D. C., Manaye, K. F., White, C. L., Woodward, D. J., McIntire, D. D., Smith, W. K., Kalaria, R. N., and Mann, D. M. 1992. Disease-specific patterns of locus coeruleus cell loss. *Annals of neurology* 32, 5, 667–676.

- [42] German, D. C., Walker, B. S., Manaye, K., Smith, W. K., Woodward, D. J., and North, A. J. 1988. The human locus coeruleus: computer reconstruction of cellular distribution. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 8, 5, 1776–1788.
- [43] Gibb, W. R. and Lees, A. J. 1988. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 51, 6, 745–752.
- [44] Golbe, L. I. 1991. Young-onset Parkinson's disease: a clinical review. *Neurology* 41, 2 (Pt 1), 168–173.
- [45] Graham, D. G. 1979. On the origin and significance of neuromelanin. *Archives of pathology & laboratory medicine* 103, 7, 359–362.
- [46] Halliday, G., Lees, A., and Stern, M. 2011. Milestones in Parkinson's disease--clinical and pathologic features. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 26, 6, 1015–1021.
- [47] Hämmerer, D., Callaghan, M. F., Hopkins, A., Kosciessa, J., Betts, M., Cardenas-Blanco, A., Kanowski, M., Weiskopf, N., Dayan, P., Dolan, R. J., and Düzel, E. 2018. Locus coeruleus integrity in old age is selectively related to memories linked with salient negative events. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 115, 9, 2228–2233.
- [48] Hardy, J., Lewis, P., Revesz, T., Lees, A., and Paisan-Ruiz, C. 2009. The genetics of Parkinson's syndromes: a critical review. *Current opinion in genetics & development* 19, 3, 254–265.
- [49] Härtling C., Markowitsch H. J., Neufeld H., Calabrese P., Deisinger K., Kessler J. 2000. *Deutsche Adaption der revidierten Fassung der Wechsler Memory Scale (WMS- R)*. Hans Huber- Verlag, Göttingen.
- [50] Hawkes, C. H., Del Tredici, K., and Braak, H. 2010. A timeline for Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders* 16, 2, 79–84.
- [51] Heim, B., Krismer, F., Marzi, R. de, and Seppi, K. 2017. Magnetic resonance imaging for the diagnosis of Parkinson's disease. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)* 124, 8, 915–964.
- [52] Heneka, M. T., Carson, M. J., El Khoury, J., Landreth, G. E., Brosseron, F., Feinstein, D. L., Jacobs, A. H., Wyss-Coray, T., Vitorica, J., Ransohoff, R. M., Herrup, K., Frautschy, S. A., Finsen, B., Brown, G. C., Verkhratsky, A., Yamanaka, K., Koistinaho, J., Latz, E., Halle, A., Petzold, G. C., Town, T., Morgan, D., Shinohara, M. L., Perry, V. H., Holmes, C., Bazan, N. G., Brooks, D. J., Hunot, S., Joseph, B., Deigendesch, N., Garaschuk, O., Boddeke, E., Dinarello, C. A., Breitner, J. C., Cole, G. M., Golenbock, D. T., and Kummer, M. P. 2015. Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. *The Lancet. Neurology* 14, 4, 388–405.

- [53] Hirsch, L., Jette, N., Frolkis, A., Steeves, T., and Pringsheim, T. 2016. The Incidence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology* 46, 4, 292–300.
- [54] Hoehn, M. M. and Yahr, M. D. 1967. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 17, 5, 427–442.
- [55] Hoogendijk, W. J., Feenstra, M. G., Botterblom, M. H., Gilhuis, J., Sommer, I. E., Kamphorst, W., Eikelenboom, P., and Swaab, D. F. 1999. Increased activity of surviving locus ceruleus neurons in Alzheimer's disease. *Annals of neurology* 45, 1, 82–91.
- [56] Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., and Lees, A. J. 1992. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 55, 3, 181–184.
- [57] Hustad, E. and Aasly, J. O. 2020. Clinical and Imaging Markers of Prodromal Parkinson's Disease. *Frontiers in neurology* 11, 395.
- [58] Hutchinson, M. and Raff, U. 2000. Structural changes of the substantia nigra in Parkinson's disease as revealed by MR imaging. *AJNR. American journal of neuroradiology* 21, 4, 697–701.
- [59] Isaacs, B. and Kennie, A. T. 1973. The Set test as an aid to the detection of dementia in old people. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 123, 575, 467–470.
- [60] Jacobs, H. I. L., Müller-Ehrenberg, L., Priovoulos, N., and Roebroek, A. 2018. Curvilinear locus coeruleus functional connectivity trajectories over the adult lifespan: a 7T MRI study. *Neurobiology of aging* 69, 167–176.
- [61] Jankovic, J. 2008. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 79, 4, 368–376.
- [62] Jankovic, J., McDermott, M., Carter, J., Gauthier, S., Goetz, C., Golbe, L., Huber, S., Koller, W., Olanow, C., and Shoulson, I. 1990. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology* 40, 10, 1529–1534.
- [63] Kaplan E., Goodglass H., & Weintraub S. 1983. *The Boston Naming Test*. Lea & Febiger, Philadelphia, PA.
- [64] Kashihara, K., Shinya, T., and Higaki, F. 2011. Neuromelanin magnetic resonance imaging of nigral volume loss in patients with Parkinson's disease. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 18, 8, 1093–1096.
- [65] Kempster, P. A., O'Sullivan, S. S., Holton, J. L., Revesz, T., and Lees, A. J. 2010. Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain : a journal of neurology* 133, Pt 6, 1755–1762.

- [66] Keren, N. I., Lozar, C. T., Harris, K. C., Morgan, P. S., and Eckert, M. A. 2009. In vivo mapping of the human locus coeruleus. *NeuroImage* 47, 4, 1261–1267.
- [67] Keren, N. I., Taheri, S., Vazey, E. M., Morgan, P. S., Granholm, A.-C. E., Aston-Jones, G. S., and Eckert, M. A. 2015. Histologic validation of locus coeruleus MRI contrast in post-mortem tissue. *NeuroImage* 113, 235–245.
- [68] Kessler, J. A., Fenstermacher, J. D., and Patlak, C. S. 1976. 3-Methoxy-4-hydroxyphenylethyleneglycol (mhpg) transport from the spinal cord during spinal subarachnoid perfusion. *Brain research* 102, 1, 131–141.
- [69] Kitao, S., Matsusue, E., Fujii, S., Miyoshi, F., Kaminou, T., Kato, S., Ito, H., and Ogawa, T. 2013. Correlation between pathology and neuromelanin MR imaging in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Neuroradiology* 55, 8, 947–953.
- [70] Knudsen, K., Krogh, K., Østergaard, K., and Borghammer, P. 2017. Constipation in parkinson's disease: Subjective symptoms, objective markers, and new perspectives. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 32, 1, 94–105.
- [71] Langkammer, C., Pirpamer, L., Seiler, S., Deistung, A., Schweser, F., Franthal, S., Homayoon, N., Katschnig-Winter, P., Koegl-Wallner, M., Pendl, T., Stoegerer, E. M., Wenzel, K., Fazekas, F., Ropele, S., Reichenbach, J. R., Schmidt, R., and Schwingenschuh, P. 2016. Quantitative Susceptibility Mapping in Parkinson's Disease. *PLoS ONE* 11, 9.
- [72] Leentjens, A. F., Verhey, F. R., Luijckx, G. J., and Troost, J. 2000. The validity of the Beck Depression Inventory as a screening and diagnostic instrument for depression in patients with Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 15, 6, 1221–1224.
- [73] Levin, J., Kurz, A., Arzberger, T., Giese, A., and Höglinger, G. U. 2016. The Differential Diagnosis and Treatment of Atypical Parkinsonism. *Deutsches Arzteblatt international* 113, 5, 61–69.
- [74] Liu, K. Y., Acosta-Cabronero, J., Cardenas-Blanco, A., Loane, C., Berry, A. J., Betts, M. J., Kievit, R. A., Henson, R. N., Düzel, E., Howard, R., and Hämmerer, D. 2019. In vivo visualization of age-related differences in the locus coeruleus. *Neurobiology of aging* 74, 101–111.
- [75] Liu, K. Y., Kievit, R. A., Tsvetanov, K. A., Betts, M. J., Düzel, E., Rowe, J. B., Howard, R., and Hämmerer, D. 2020. Noradrenergic-dependent functions are associated with age-related locus coeruleus signal intensity differences. *Nature communications* 11, 1, 1712.
- [76] Liu, K. Y., Marijatta, F., Hämmerer, D., Acosta-Cabronero, J., Düzel, E., and Howard, R. J. 2017. Magnetic resonance imaging of the human locus coeruleus: A systematic review. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 83, 325–355.

- [77] Liu, Y., Li, J., He, N., Chen, Y., Jin, Z., Yan, F., and Haacke, E. M. 2020. Optimizing neuromelanin contrast in the substantia nigra and locus coeruleus using a magnetization transfer contrast prepared 3D gradient recalled echo sequence. *NeuroImage* 218, 116935.
- [78] Loughlin, S. E., Foote, S. L., and Bloom, F. E. 1986. Efferent projections of nucleus locus coeruleus: topographic organization of cells of origin demonstrated by three-dimensional reconstruction. *Neuroscience* 18, 2, 291–306.
- [79] Mahlknecht, P., Seppi, K., and Poewe, W. 2015. The Concept of Prodromal Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's disease* 5, 4, 681–697.
- [80] Mann, D. M. and YATES, P. O. 1974. Lipoprotein pigments - their relationship to ageing in the human nervous system: II. The melanin content of pigmented nerve cells. *Brain : a journal of neurology* 97, 1, 489–498.
- [81] Marien, M., Briley, M., and Colpaert, F. 1993. Noradrenaline depletion exacerbates MPTP-induced striatal dopamine loss in mice. *European journal of pharmacology* 236, 3, 487–489.
- [82] Marttila, R. J. and Rinne, U. K. 1977. Disability and progression in Parkinson's disease. *Acta neurologica Scandinavica* 56, 2, 159–169.
- [83] Matsuura, K., Maeda, M., Yata, K., Ichiba, Y., Yamaguchi, T., Kanamaru, K., and Tomimoto, H. 2013. Neuromelanin magnetic resonance imaging in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *European neurology* 70, 1-2, 70–77.
- [84] Mattle, H. and Mumenthaler, M., Eds. 2012. *Neurologie*. pp 3-32. Thieme Verlagsgruppe, Stuttgart.
- [85] McGeer, P. L., Itagaki, S., Boyes, B. E., and McGeer, E. G. 1988. Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains. *Neurology* 38, 8, 1285–1291.
- [86] Morris, J. C., Heyman, A., Mohs, R. C., Hughes, J. P., van Belle, G., Fillenbaum, G., Mellits, E. D., and Clark, C. 1989. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 39, 9, 1159–1165.
- [87] Nomura, T., Inoue, Y., Kagimura, T., Uemura, Y., and Nakashima, K. 2011. Utility of the REM sleep behavior disorder screening questionnaire (RBDSQ) in Parkinson's disease patients. *Sleep medicine* 12, 7, 711–713.
- [88] Oertel, W. H., Deuschl, G., and Poewe, W. 2020. *Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen*. pp 22-35, 69-156. Thieme Verlagsgruppe, Stuttgart, New York, Delhi, Rio.
- [89] Oh, J. Y., Kim, Y.-S., Choi, B. H., Sohn, E. H., and Lee, A. Y. 2009. Relationship between clinical phenotypes and cognitive impairment in Parkinson's disease (PD). *Archives of gerontology and geriatrics* 49, 3, 351–354.

- [90] Ohtsuka, C., Sasaki, M., Konno, K., Kato, K., Takahashi, J., Yamashita, F., and Terayama, Y. 2014. Differentiation of early-stage parkinsonisms using neuromelanin-sensitive magnetic resonance imaging. *Parkinsonism & related disorders* 20, 7, 755–760.
- [91] Ohtsuka, C., Sasaki, M., Konno, K., Koide, M., Kato, K., Takahashi, J., Takahashi, S., Kudo, K., Yamashita, F., and Terayama, Y. 2013. Changes in substantia nigra and locus coeruleus in patients with early-stage Parkinson's disease using neuromelanin-sensitive MR imaging. *Neuroscience letters* 541, 93–98.
- [92] Parkinson, J. 2002. An essay on the shaking palsy. 1817. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 14, 2, 223-36; discussion 222.
- [93] Pintor, L., Baillès, E., Valldeoriola, F., Tolosa, E., Martí, M. J., and Pablo, J. de. 2006. Response to 4-month treatment with reboxetine in Parkinson's disease patients with a major depressive episode. *General hospital psychiatry* 28, 1, 59–64.
- [94] Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkman, J., Schrag, A.-E., and Lang, A. E. 2017. Parkinson disease. *Nature reviews. Disease primers* 3, 17013.
- [95] Prasuhn, J., Prasuhn, M., Fellbrich, A., Strautz, R., Lemmer, F., Dreischmeier, S., Kasten, M., Münte, T. F., Hanssen, H., Heldmann, M., and Brüggemann, N. 2021. Association of Locus Coeruleus and Substantia Nigra Pathology With Cognitive and Motor Functions in Patients With Parkinson Disease. *Neurology* 97, 10, e1007-e1016.
- [96] Rajput, A. H., Rajput, M. L., Ferguson, L. W., and Rajput, A. 2017. Baseline motor findings and Parkinson disease prognostic subtypes. *Neurology* 89, 2, 138–143.
- [97] Rajput, A. H., Voll, A., Rajput, M. L., Robinson, C. A., and Rajput, A. 2009. Course in Parkinson disease subtypes: A 39-year clinicopathologic study. *Neurology* 73, 3, 206–212.
- [98] Reitan, R. M. 1955. The relation of the trail making test to organic brain damage. *Journal of consulting psychology* 19, 5, 393–394.
- [99] Riederer, P. and Wuketich, S. 1976. Time course of nigrostriatal degeneration in parkinson's disease. A detailed study of influential factors in human brain amine analysis. *Journal of neural transmission* 38, 3-4, 277–301.
- [100] Rodenkirch, C., Liu, Y., Schriver, B. J., and Wang, Q. 2018. Locus coeruleus activation enhances thalamic feature selectivity via norepinephrine regulation of intrathalamic circuit dynamics. *Nature neuroscience* 22, 1, 120–133.
- [101] Rommelfanger, K. S. and Weinshenker, D. 2007. Norepinephrine: The redheaded stepchild of Parkinson's disease. *Biochemical pharmacology* 74, 2, 177–190.
- [102] Sara, S. J. 2009. The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition. *Nature reviews. Neuroscience* 10, 3, 211–223.
- [103] Sara, S. J. and Bouret, S. 2012. Orienting and reorienting: the locus coeruleus mediates cognition through arousal. *Neuron* 76, 1, 130–141.

- [104] Sara, S. J. and Devauges, V. 1988. Priming stimulation of locus coeruleus facilitates memory retrieval in the rat. *Brain research* 438, 1-2, 299–303.
- [105] Sasaki, M., Shibata, E., Tohyama, K., Takahashi, J., Otsuka, K., Tsuchiya, K., Takahashi, S., Ehara, S., Terayama, Y., and Sakai, A. 2006. Neuromelanin magnetic resonance imaging of locus ceruleus and substantia nigra in Parkinson's disease. *Neuroreport* 17, 11, 1215–1218.
- [106] Sawada, M., Imamura, K., and Nagatsu, T. 2006. Role of cytokines in inflammatory process in Parkinson's disease. *Journal of neural transmission. Supplementum*, 70, 373–381.
- [107] Schapira, A. H. V. 2006. Etiology of Parkinson's disease. *Neurology* 66, 10 Suppl 4, S10–23.
- [108] Schapira, A. H. V., Chaudhuri, K. R., and Jenner, P. 2017. Non-motor features of Parkinson disease. *Nature reviews. Neuroscience* 18, 7, 435–450.
- [109] Schapira, A. H. V. and Tolosa, E. 2010. Molecular and clinical prodrome of Parkinson disease: implications for treatment. *Nature reviews. Neurology* 6, 6, 309–317.
- [110] Schrag, A., Jahanshahi, M., and Quinn, N. 2000. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 69, 3, 308–312.
- [111] Schwarz, L. A. and Luo, L. 2015. Organization of the locus coeruleus-norepinephrine system. *Current biology : CB* 25, 21, R1051-R1056.
- [112] Schwarz, S. T., Xing, Y., Tomar, P., Bajaj, N., and Auer, D. P. 2017. In Vivo Assessment of Brainstem Depigmentation in Parkinson Disease: Potential as a Severity Marker for Multicenter Studies. *Radiology* 283, 3, 789–798.
- [113] Selikhova, M., Kempster, P. A., Revesz, T., Holton, J. L., and Lees, A. J. 2013. Neuropathological findings in benign tremulous parkinsonism. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 28, 2, 145–152.
- [114] Sharma, R. P., Javaid, J. I., Faull, K., Davis, J. M., and Janicak, P. G. 1994. CSF and plasma MHPG, and CSF MHPG index: pretreatment levels in diagnostic groups and response to somatic treatments. *Psychiatry research* 51, 1, 51–60.
- [115] Shibata, E., Sasaki, M., Tohyama, K., Kanbara, Y., Otsuka, K., Ehara, S., and Sakai, A. 2006. Age-related changes in locus ceruleus on neuromelanin magnetic resonance imaging at 3 Tesla. *Magnetic resonance in medical sciences : MRMS : an official journal of Japan Society of Magnetic Resonance in Medicine* 5, 4, 197–200.
- [116] Shin, M.-S., Park, S.-Y., Park, S.-R., Seol, S.-H., and Kwon, J. S. 2006. Clinical and empirical applications of the Rey-Osterrieth Complex Figure Test. *Nature protocols* 1, 2, 892–899.

- [117] Shulman, L. M., Taback, R. L., Rabinstein, A. A., and Weiner, W. J. 2002. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders* 8, 3, 193–197.
- [118] Spillantini, M. G., Crowther, R. A., Jakes, R., Hasegawa, M., and Goedert, M. 1998. alpha-Synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson's disease and dementia with lewy bodies. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95, 11, 6469–6473.
- [119] Sulzer, D., Bogulavsky, J., Larsen, K. E., Behr, G., Karatekin, E., Kleinman, M. H., Turro, N., Krantz, D., Edwards, R. H., Greene, L. A., and Zecca, L. 2000. Neuromelanin biosynthesis is driven by excess cytosolic catecholamines not accumulated by synaptic vesicles. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97, 22, 11869–11874.
- [120] Sulzer, D., Cassidy, C., Horga, G., Kang, U. J., Fahn, S., Casella, L., Pezzoli, G., Langley, J., Hu, X. P., Zucca, F. A., Isaias, I. U., and Zecca, L. 2018. Neuromelanin detection by magnetic resonance imaging (MRI) and its promise as a biomarker for Parkinson's disease. *NPJ Parkinson's disease* 4, 11.
- [121] Sveinbjornsdottir, S. 2016. The clinical symptoms of Parkinson's disease. *Journal of neurochemistry* 139 Suppl 1, 318–324.
- [122] Szabadi, E. 2013. Functional neuroanatomy of the central noradrenergic system. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* 27, 8, 659–693.
- [123] Takeuchi, T., Duszkiewicz, A. J., Sonneborn, A., Spooner, P. A., Yamasaki, M., Watanabe, M., Smith, C. C., Fernández, G., Deisseroth, K., Greene, R. W., and Morris, R. G. M. 2016. Locus coeruleus and dopaminergic consolidation of everyday memory. *Nature* 537, 7620, 357–362.
- [124] Thenganatt, M. A. and Jankovic, J. 2014. Parkinson disease subtypes. *JAMA neurology* 71, 4, 499–504.
- [125] Theofilas, P., Ehrenberg, A. J., Dunlop, S., Di Lorenzo Alho, A. T., Nguy, A., Leite, R. E. P., Rodriguez, R. D., Mejia, M. B., Suemoto, C. K., Ferretti-Rebustini, R. E. D. L., Polichiso, L., Nascimento, C. F., Seeley, W. W., Nitrini, R., Pasqualucci, C. A., Jacob Filho, W., Rueb, U., Neuhaus, J., Heinsen, H., and Grinberg, L. T. 2017. Locus coeruleus volume and cell population changes during Alzheimer's disease progression: A stereological study in human postmortem brains with potential implication for early-stage biomarker discovery. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* 13, 3, 236–246.
- [126] THURSTONE, L. L. 1948. Primary mental abilities. *Science (New York, N.Y.)* 108, 2813, 585.

- [127] Timmer, M. H. M., van Beek, M. H. C. T., Bloem, B. R., and Esselink, R. A. J. 2017. What a neurologist should know about depression in Parkinson's disease. *Practical neurology* 17, 5, 359–368.
- [128] Tischler, L. and Petermann, F. 2010. Trail making test (TMT). *Zeitschrift für Psychiatrie Psychologie und Psychotherapie* 58, 79–81.
- [129] Tona, K.-D., Keuken, M. C., Rover, M. de, Lakke, E., Forstmann, B. U., Nieuwenhuis, S., and van Osch, M. J. P. 2017. In vivo visualization of the locus coeruleus in humans: quantifying the test–retest reliability. *Brain structure & function* 222, 9, 4203–4217.
- [130] Troadec, J. D., Marien, M., Darios, F., Hartmann, A., Ruberg, M., Colpaert, F., and Michel, P. P. 2001. Noradrenaline provides long-term protection to dopaminergic neurons by reducing oxidative stress. *Journal of neurochemistry* 79, 1, 200–210.
- [131] Trujillo, P., Petersen, K. J., Cronin, M. J., Lin, Y.-C., Kang, H., Donahue, M. J., Smith, S. A., and Claassen, D. O. 2019. Quantitative magnetization transfer imaging of the human locus coeruleus. *NeuroImage* 200, 191–198.
- [132] Tuite, P. J., Mangia, S., Tyan, A. E., Lee, M. K., Garwood, M., and Michaeli, S. 2012. Magnetization Transfer and adiabatic R1ρ MRI in the brainstem of Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders* 18, 5, 623–625.
- [133] Uematsu, A., Tan, B. Z., Ycu, E. A., Cuevas, J. S., Koivumaa, J., Junyent, F., Kremer, E. J., Witten, I. B., Deisseroth, K., and Johansen, J. P. 2017. Modular organization of the brainstem noradrenaline system coordinates opposing learning states. *Nature neuroscience* 20, 11, 1602–1611.
- [134] Vermeiren, Y. and Deyn, P. P. de. 2017. Targeting the norepinephrinergic system in Parkinson's disease and related disorders: The locus coeruleus story. *Neurochemistry international* 102, 22–32.
- [135] Visser, M., Marinus, J., Stiggelbout, A. M., and van Hilten, J. J. 2004. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 19, 11, 1306–1312.
- [136] Vu, T. C., Nutt, J. G., and Holford, N. H. G. 2012. Progression of motor and nonmotor features of Parkinson's disease and their response to treatment. *British journal of clinical pharmacology* 74, 2, 267–283.
- [137] Wang, J., Li, Y., Huang, Z., Wan, W., Zhang, Y., Wang, C., Cheng, X., Ye, F., Liu, K., Fei, G., Zeng, M., and Jin, L. 2018. Neuromelanin-sensitive magnetic resonance imaging features of the substantia nigra and locus coeruleus in de novo Parkinson's disease and its phenotypes. *European journal of neurology* 25, 7, 949–e73.
- [138] Watanabe, T., Tan, Z., Wang, X., Martinez-Hernandez, A., and Frahm, J. 2019. Magnetic resonance imaging of noradrenergic neurons. *Brain structure & function* 224, 4, 1609–1625.

- [139] Wolff, S. D. and Balaban, R. S. 1989. Magnetization transfer contrast (MTC) and tissue water proton relaxation in vivo. *Magnetic resonance in medicine* 10, 1, 135–144.
- [140] Wu, Y., Guo, X.-Y., Wei, Q.-Q., Ou, R.-W., Song, W., Cao, B., Zhao, B., and Shang, H.-F. 2016. Non-motor symptoms and quality of life in tremor dominant vs postural instability gait disorder Parkinson's disease patients. *Acta neurologica Scandinavica* 133, 5, 330–337.
- [141] Xiang, Y., Gong, T., Wu, J., Li, J., Chen, Y., Wang, Y., Li, S., Cong, L., Lin, Y., Han, Y., Yin, L., Wang, G., and Du, Y. 2017. Subtypes evaluation of motor dysfunction in Parkinson's disease using neuromelanin-sensitive magnetic resonance imaging. *Neuroscience letters* 638, 145–150.
- [142] Zafar, S. and Yaddanapudi, S. S. 2021. *Parkinson Disease*, Treasure Island (FL).
- [143] Zecca, L., Stroppolo, A., Gatti, A., Tampellini, D., Toscani, M., Gallorini, M., Giaveri, G., Arosio, P., Santambrogio, P., Fariello, R. G., Karatekin, E., Kleinman, M. H., Turro, N., Hornykiewicz, O., and Zucca, F. A. 2004. The role of iron and copper molecules in the neuronal vulnerability of locus coeruleus and substantia nigra during aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101, 26, 9843–9848.
- [144] Zecca, L., Tampellini, D., Gerlach, M., Riederer, P., Fariello, R. G., and Sulzer, D. 2001. Substantia nigra neuromelanin: structure, synthesis, and molecular behaviour. *Molecular pathology : MP* 54, 6, 414–418.
- [145] Zimmermann P., Fimm, B. 2007. *TAP – Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (Version 2.1)*.
- [146] Zucca, F. A., Bellei, C., Giannelli, S., Terreni, M. R., Gallorini, M., Rizzio, E., Pezzoli, G., Albertini, A., and Zecca, L. 2006. Neuromelanin and iron in human locus coeruleus and substantia nigra during aging: consequences for neuronal vulnerability. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)* 113, 6, 757–767.
- [147] Zucca, F. A., Segura-Aguilar, J., Ferrari, E., Muñoz, P., Paris, I., Sulzer, D., Sarna, T., Casella, L., and Zecca, L. 2017. Interactions of iron, dopamine and neuromelanin pathways in brain aging and Parkinson's disease. *Progress in neurobiology* 155, 96–119.

VII. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all denjenigen danken, die mir die Erstellung dieser Dissertation ermöglicht haben.

Mein Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Emrah Düzel für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit meine Dissertation am Institut für Kognitive Neurologie und Demenzforschung (IKND) anzufertigen. PhD Matthew Betts danke ich, der mich zur wissenschaftlichen Arbeit angeleitet hat und mit seiner Expertise im Bereich neurodegenerativer Erkrankungen, insbesondere der neuromelaninsensitiven Bildgebung, unverzichtbar war.

Ich danke PD Dr. med. Imke Galazky und Silke Specht, die mir geholfen haben, die Vielfalt der Parkinsonsyndrome zu betrachten, und bei der Probandenrekrutierung unverzichtbare Hilfestellung gegeben haben. Doreen Grieger-Klose danke ich für ihre Unterstützung bei der Durchführungen der vielen klinischen Tests.

Desweiterem bedanke ich mich bei der Medizinischen Fakultät der Universität Magdeburg, insbesondere dem Referat für Forschung, für die Förderung meines Forschungsprojektes im Rahmen der Promotionsförderung. Durch die Förderung konnte ich mich in der Zeit zwischen Studium und Arbeitseinstieg ganz der Dissertation widmen.

Ein besonderer Dank geht an meine Eltern, meinem Vater, der mir stets mit Rat und Tat beiseite stand, und meiner Mutter, für ihr unermüdliches Korrekturlesen dieser Arbeit. Ihr habt mich durch alle Höhen und Tiefen begleitet und stets motivierende Worte gefunden. Ohne eure uneingeschränkte Unterstützung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Mein Partner und meine Freunde hatten stets ein offenes Ohr für mich und haben mich mit ihrer stetigen Zuversicht und Geduld unterstützt, meine Ziele zu erreichen – dafür danke ich euch herzlich.

VIII. Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Eine strukturelle Quantifizierung des Locus coeruleus und der Substantia nigra pars compacta im idiopathischen Parkinsonsyndrom mittels neuromelaninsensitiver Magnetresonanztomographie“

in dem Institut für Kognitive Neurologie und Demenzforschung (IKND)

mit Unterstützung durch Prof. Dr. Emrah Düzel und PhD Matthew Betts

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Leipzig, den _____

Ort, Datum

Unterschrift

IX. Darstellung des Bildungsweges

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

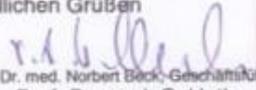
X. Wissenschaftliche Beiträge

Abstracts und Posterbeiträge

- 08/2020 *Matthew J. Betts, Johanna Pape, Annika Spottke, Stefan J. Teipel, Ingo Kilimann, Imke Galazky, Frank Jessen, Emrah Düzel*
In vivo locus coeruleus imaging in Alzheimer's and Parkinson's disease
Alzheimer Association International Conference (AAIC), 2020, virtuell
- 10/2020 *Pape, Johanna; Galazky, Imke; Düzel, Emrah; Betts, Matthew*
In vivo quantification of the locus coeruleus and substantia nigra in parkinson's disease (Abstract)
Parkinsonism & related disorders: official journal of the World Federation of Neurology Research Committee on Parkinsonism and Related Disorders - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, 1995, Vol. 79.2020, Suppl.1, S. e11-e12

XI. Anlagen

Anlage 1: Ethikvotum

<p>UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A.Ö.R.</p>	 <p>OTTO VON GUERICKE UNIVERSITÄT MAGDEBURG</p>	 <p>MEDIZINISCHE FAKULTÄT</p>	<p>Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke- Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.</p> <p>Univ.-Prof. Dr. med. Christof Huth Vorsitzender</p> <p>Dr. med. Norbert Beck Geschäftsführer</p> <p>Telefon: +49 391 67-14314 Telefax: +49 391 67-14354 elektr.Fax: +49 391 67-290185 eMail: ethikkommission@ovgu.de</p>
<p>Ethik-Kommission, Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Leipziger Str. 44 Haus 28, 39120 Magdeburg</p>			
<p>Herrn Prof. Dr. Düzel, Dr. Betts DZNE c/o IKND Haus 64, Raum E515 Leipziger Str. 44 39120 Magdeburg</p> <p>Fax / Aktenzeichen / eMail</p>	<p>Datum: 11.12.2013</p>		
<p>Unser Zeichen: 139/13</p>			
<p>Untersuchung der Rolle von dopaminergem Neurotransmission in Bezug auf Gedächtnis und Verhalten bei früher Parkinson Erkrankung mit Hilfe von struktureller und funktioneller Magnetresonanztomographie</p> <p>Dopaminerge Neuromodulation von Gedächtnis und Verhalten: Implikationen in der Diagnose der Parkinson Erkrankung</p>			
<p>Sehr geehrter Herr Dr. Düzel, sehr geehrter Herr Dr. Betts,</p> <p>die Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg hat die übergebenen Unterlagen zur o. g. Studie überprüft, in der letzten Kommissionssitzung eingehend erörtert und ist zu der Auffassung gekommen, dass gegen die Durchführung keine ethischen Bedenken bestehen. Diese zustimmende Bewertung ergeht unter dem Vorbehalt gleichbleibender Gegebenheiten.</p> <p>Die Verantwortlichkeit des jeweiligen Prüfwissenschaftlers / behandelnden Prüfarztes bleibt in vollem Umfang erhalten und wird durch diese Entscheidung nicht berührt. Alle zivil- oder haftungsrechtlichen Folgen, die sich ergeben könnten, verbleiben uneingeschränkt beim Projektleiter und seinen Mitarbeitern.</p> <p>Beim Monitoring sind die Bestimmungen des Bundes- und Landesdatenschutzgesetzes sowie die sich aus der ärztlichen Schweigepflicht ergebenden Einschränkungen zu beachten, was eine Aushändigung kompletter Patientenakten zum Monitoring ausschließt. Ein Monitoring personen- und studienbezogener Daten wird dadurch nicht beeinträchtigt.</p> <p>Um die Übersendung von studienbezogenen Jahresberichten / Abschlussberichten / Publikationen wird unter Nennung unserer Registraturnummer gebeten.</p>			
<p>Mit freundlichen Grüßen</p>			
 (i. A. Dr. med. Norbert Beck, Geschäftsführer) Prof. Dr. med. C. Huth Vorsitzender der Ethik-Kommission		<p>Ethik - Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R. Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. med. C. Huth</p>	

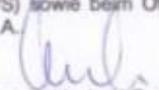
Anlage zum Votum der Studie 139/13 vom 11.12.2013

Zum Zeitpunkt der Bewertung der vorstehenden Studie waren folgende Damen und Herren Mitglied der Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg:

Herr Prof. Dr. med. Norbert Bannert	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Pädiater
Frau Prof. Dr. phil. Eva Brinkschulte	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Bereich Geschichte, Ethik und Theorie der Medizin
Herr Prof. Dr.-Ing. Rolf Findeisen	Fakultät für Elektrotechnik und Informations- technik, Institut für Automatisierungstechnik
Herr Prof. Dr. med. Christof Huth	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Universitätsklinik für Herz- und Thoraxchirurgie
Frau Assessorin Ute Klanten	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Stabsstelle Recht
Herr OA Dr. med. Werner Kuchheuser	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Institut für Rechtsmedizin
Herr Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Läuter	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Mathematiker, Biometriker
Herr Prof. Dr. med. Frank Peter Meyer	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Klinischer Pharmakologe
Herr Prof. Dr. med. Jens Schreiber	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Universitätsklinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie, Fachbereich Pneumologie
Herr Prof. Dr.-Ing. Klaus Tönnies	Fakultät für Informatik, Institut für Simulation und Graphik, AG Bildverarbeitung/Bildverstehen

Mitglieder der Ethik-Kommission, die in eine Studie eingebunden sind, haben für die Votierung der betreffenden Studie kein Stimmrecht.

Die Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg ist unter Beachtung entsprechender internationaler Richtlinien (ICH, GCP) und nationaler Richtlinien (AMG, GCP-V, MPG, MPKPV) tätig, nach Landesrecht (Hochschulmedizingesetz des Landes Sachsen-Anhalt § 1 Abs. 4, Verordnung über Ethik-Kommissionen zur Bewertung klinischer Prüfungen von Arzneimitteln - Ethik-Kom-VO LSA - i. d. akt. Fassung) legitimiert. Weiterhin besteht eine Registrierung der Ethik-Kommission beim Bundesamt für Strahlenschutz nach § 28g Röntgenverordnung (EK-043/R) und § 92 Strahlenschutzverordnung (EK-046/S) sowie beim Office for Human Research Protections, reg. no. IRB00006099, Rockville, MD, U.S.A.


Dr. med. Norbert Beck
Geschäftsführer der Ethik-Kommission

Anlage 2: Aufklärungsbogen Magnetresonanztomographie**Probandeninformation
Magnetresonanztomographie (MRT)****Informationsblatt zur Magnetresonanztomographie**

Die Magnetresonanztomographie (auch Kernspintomographie genannt) ermöglicht die Erstellung von Bildern des Körpers ohne Röntgenstrahlen sondern mit Hilfe von Magnet- und Hochfrequenzfeldern (entspricht Radiowellen).

Ablauf der Untersuchung

Für die Untersuchung müssen Sie sich auf eine Liege legen, auf welcher Sie dann langsam in die Röhre des Magnetresonanztomographen geschoben oder gefahren werden. Die Untersuchung dauert zwischen 40 und 80 Minuten. Es werden die besten Ergebnisse erzielt, wenn Sie sich während der Messung nicht bewegen. Bei Untersuchungen mit der funktionellen Magnetresonanztomographie müssen Sie zusätzlich einige Aufgaben erfüllen, die Ihnen zuvor vom Untersuchungsleiter erklärt werden. Auch bei diesen Untersuchungen ist es von großer Bedeutung, dass Sie ruhig und entspannt liegen und sich wenig bewegen. Um dies zu erleichtern, wird Ihr Kopf mit Polstern und anderen Hilfsmitteln schmerzfrei fixiert.

Das Gerät besitzt eine Gegensprechanlage. Sie können sich während der Untersuchung jederzeit über ein Klingelsignal bemerkbar machen.

Im gesamten Untersuchungsraum herrscht immer, also auch wenn keine Messung stattfindet und auch, wenn Sie im Magneten gelagert werden, ein starkes Magnetfeld. Daher dürfen keine Metallteile getragen werden, die vom Magneten angezogen werden könnten; es besteht sonst Verletzungsgefahr. Während der Messungen erzeugt das Gerät laute Geräusche, Sie bekommen deshalb einen Gehörschutz.

Mögliche Risiken der Methode

Der Magnetresonanztomograph hält alle für die Sicherheit des Betriebes und insbesondere die Sicherheit der Probanden erforderlichen Grenzwerte ein. Dennoch müssen die nachfolgenden Punkte beachtet werden:

- (a) Herzschrittmacher können im Magnetfeld ihre Funktionsfähigkeit verlieren. Deshalb dürfen Personen mit Herzschrittmachern nicht an den Untersuchungen teilnehmen.
- (b) Personen mit Cochlea-Implantaten, Neurostimulatoren, Defibrillatoren oder Pumpensystemen sollten nicht einem hohen Magnetfeld ausgesetzt werden, da es auch in diesen Fällen zu Risiken durch magnetische Kräfte oder Felder kommen kann.
- (c) Metallische Implantate und andere Fremdkörper wie Geschossteile können ebenfalls ferromagnetisch sein, durch magnetische Kräfte ihre Position im Körper verändern und dadurch innere Verletzungen hervorrufen.
- (d) Auf ferromagnetische Gegenstände (z. B. Gegenstände, die Eisen oder Nickel enthalten) im Bereich des Magneten (z. B. Messer, Schraubenzieher, Münzen, Haarspangen, etc.) wird eine starke Anziehungskraft ausgeübt. Die Gegenstände werden mit großer Geschwindigkeit in den Magneten gezogen und können Versuchspersonen erheblich verletzen.
- (e) Kleine Metallsplitter im Auge können durch magnetische Kräfte bewegt oder gedreht werden und das Auge verletzen.
- (f) Bei einer Messung mit der Magnetresonanztomographie kommt es zur Abstrahlung von hochfrequenter elektromagnetischer Strahlung, wie sie z. B. bei Radiosendern und



**Probandeninformation
Magnetresonanztomographie (MRT)**



Funktelefone auftritt. Dies kann zu einer geringfügigen, aber nicht spürbaren Erwärmung des untersuchten Gewebes führen.

- (g) Bei großflächigen Tätowierungen kann es zu starken Erwärmungen kommen.
- (h) Das Schalten der Magnetfeldgradienten erzeugt als unerwünschten Nebeneffekt Lärm, der Schallpegel von über 100 dB(A) erreichen kann. Deshalb sollten Sie bei allen Messungen entweder schallabsorbierende Kopfhörer oder Lärmschutzohrenstopfen tragen, die von uns zur Verfügung gestellt werden. Bei Einhaltung dieser Vorsichtsmaßnahme kann eine Schädigung des Hörsystems ausgeschlossen werden.

Bitte beantworten Sie vor der Untersuchung noch nachfolgend gestellten Fragen.

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Achtung!!! Vor Betreten des Untersuchungsraumes müssen Sie alle Metallgegenstände ablegen. Dazu zählen insbesondere:

- Uhren und Schmuck (auch Körperschmuck)
- Scheckkarten und andere Karten mit Magnetstreifen (diese werden sonst gelöscht)
- Metallgegenstände wie Uhren, Feuerzeuge, Taschenmesser, Schlüssel, Haarklammern, Münzen u.ä.
- herausnehmbarer Zahnersatz
- Handys

Ihre Wertsachen werden in der Kabine eingeschlossen. Wenden Sie sich an uns, wenn Sie noch weitere Fragen haben.

Bitte füllen Sie nun den nachfolgenden Fragebogen aus!!!

**Probandeninformation
Magnetresonanztomographie (MRT)**



Fragebogen zu Magnetresonanztomographie

Name: _____ Vorname: _____

Geburtsdatum: _____ Telefon: _____

Straße + Nr: _____

PLZ: _____ Ort: _____

Gewicht: _____ kg Größe: _____ cm

Beantworten Sie bitte folgende Fragen zu möglichen Gegenanzeigen für Ihre Teilnahme an den Untersuchungen (Zutreffendes ggf. unterstreichen):

1. Sind Sie Träger eines Herzschrittmachers, Defibrillators oder eines Neurostimulators? ja () nein () unbekannt ()
2. Hatten Sie bereits Herz- oder Hirnoperationen? ja () nein () unbekannt ()
3. Tragen Sie ein Hörgerät oder eine herausnehmbare Zahnprothese? (wenn ja, nehmen Sie es/sie bitte vor Untersuchungsbeginn heraus) ja () nein () unbekannt ()
4. Haben Sie einen Tinnitus oder hatten Sie in den letzten 6 Monaten einen ? ja () nein () unbekannt ()
5. Sind Sie schon einmal operiert worden? Falls ja, tragen Sie bitte ein an welchem Organ: ja () nein () unbekannt ()
6. Sind in ihrem Körper evtl. Metallteile? (Clips nach Operationen, frühere Metallsplitterverletzungen oder Schussverletzungen) ja () nein () unbekannt ()
7. Besteht eine schwere Nierenfunktionsstörung? ja () nein () unbekannt ()
8. Leiden Sie an einer Herz-, Kreislauf- oder Lungenerkrankung? ja () nein () unbekannt ()
9. Ist eine Lebertransplantation geplant oder erfolgt? ja () nein () unbekannt ()
10. Gibt es Gründe, dass Sie nicht längere Zeit still liegen können? (Husten, Zittern, Juckreiz, starke Schmerzen, Platzangst) Wenn ja, welche: ja () nein () unbekannt ()



**Probandeninformation
Magnetresonanztomographie (MRT)**



11. Reagieren Sie allergisch auf bestimmte Medikamente,
Nahrungsmittel oder Kosmetika? ja () nein () unbekannt ()
12. Haben Sie Tätowierungen? ja () nein () unbekannt ()
13. *Für Frauen im gebärfähigen Alter:*
Besteht bei Ihnen zurzeit eine Schwangerschaft? ja () nein () unbekannt ()

**Beantworten Sie bitte folgende für unsere Untersuchungen wichtigen Fragen
(optional zu streichen):**

- Sind Sie Brillenträger/in? ja () nein () unbekannt ()
- Tragen Sie Kontaktlinsen? ja () nein () unbekannt ()
- Haben Sie Hörprobleme? ja () nein () unbekannt ()
- Sind Sie linkshändig oder rechtshändig? links () rechts () unbekannt ()

Einverständniserklärung

Ich habe alle Fragen wahrheitsgemäß und nach bestem Wissen beantwortet. Mit der Durchführung der Magnetresonanztomographie bin ich einverstanden. Ich habe diesbezüglich keine weiteren Fragen. Mir ist bekannt, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen kann.

Ich weiß, dass die bei Untersuchungen mit mir gewonnenen Daten mit Computern weiterverarbeitet und eventuell für wissenschaftliche Veröffentlichungen verwendet werden sollen. Hiermit bin ich einverstanden, wenn die Verarbeitung und Veröffentlichung in einer Form erfolgt, die eine Zuordnung zu meiner Person ausschließt. Auch diese Einwilligung kann ich jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen.

Ich weiß, dass die Erstellung einer individuellen Diagnostik nicht das Ziel der hier durchgeführten Messungen ist und dass die aufgenommenen Bilder nicht systematisch auf Auffälligkeiten untersucht werden. Sollten dennoch zufällig in den erhobenen Daten Besonderheiten bemerkt werden, bin ich damit einverstanden, dass die Bilder zur Beurteilung an einen Arzt weitergeleitet werden. Erscheint es nach dieser ersten Beurteilung sinnvoll und notwendig, werde ich über den Befund informiert und beraten.

Mir ist bekannt, dass für meine Wege zur und von der Untersuchung *ein* Unfallversicherungsschutz besteht.

Ort, Datum

Unterschrift